

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

**DENEYSEL OLARAK L-ARGİNİNİN İNDEKSİNE BAĞLI AKUT PANKREATİT  
MODELİNDE TRİMETAZİDİNİN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Akan YENİÇER ÖZEL**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç.Dr. Ziya ÇETİNKAYA**

**ELAZI -2008**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. Ömer L. ERHAN**.....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tez standartlarına uygun bulunmu tur.

**Doç. Dr. Erhan AYGEN** .....

**GENEL CERRAH ANA B L M DALI BA KAN V**

Tez tarafımızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmi tir.

**Doç. Dr. Ziya ÇET NKAYA.** .....

**GENEL CERRAH ANA B L M DALI Ö RET M ÜYES**

**DANI MAN**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## Ç İNDEK İLER

1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT.....	2
3.G İR .....	3
3.1. Tarihsel Geli im.....	3-4
3.2. Pankreas Embriyolojisi.....	5
3.3. Pankreas Histolojisi .....	6-7
3.4. Pankreas Anatomisi.....	7
3.4.1. Pankreas Bölümleri.....	8-9
3.4.2. Pankreas Damarları.....	9
3.4.3. Pankreas Lenfatikleri.....	10
3.4.4. Pankreas Sinirleri.....	11
3.4.5. Pankreas Kanalları .....	11-12
3.5. Pankreas Fizyolojisi.....	12-15
3.6. Akut Pankreatit.....	15-16
3.6.1. Akut Pankreatit’de Etyolojik Faktörler.....	16
3.6.1.1. Alkol Kullanımı.....	17
3.6.1.2. Safra Yolu Ta ları.....	17-18
3.6.1.3. İlaç Kullanımı.....	18-19
3.6.1.4. Enfeksiyonlar.....	19
3.6.1.5. Cerrahi Müdahaleler.....	20
3.6.1.6. Metabolik Hastalıklar.....	20-21
3.7. Pankreatit Patogenezi.....	21-24
3.7.1. Ortak Kanal Teorisi.....	24
3.7.2. Obstruksiyon-Sekresyon Teorisi.....	24
3.7.3. Duodenal Reflü.....	25
3.7.4. Pankreatik şkemi.....	25-26
3.8. Pankreatit Patolojisi.....	26-27
3.8.1. Akut Ödematöz Pankreatit.....	27
3.8.2. Akut Nekrotizan Pankreatit.....	27-28
3.9. Klinik Bulgular.....	28-29
3.10. Serbest Oksijen Radikalleri.....	30
3.11. Organizmanın SOR’ne Kar ı Savunma Mekanizmaları .....	31
3.12. Akut Pankreatit ve SOR’i.....	31-33

3.13.	Trimetazidine(TMZ).....	33
3.14.	Trimetazidine ve SOR'ı.....	33 -35
4.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4.1.	Deneklerin Hazırlanması.....	36
4.2.	Deneklerin Gruplara Ayrılması.....	36
4.3.	Yöntem.....	36-37
4.4.	Örneklerin Alınması.....	37
4.5.	Sonuçların De erlendirilmesi.....	37-38
4.6.	statistiksel Yöntem.....	38
5.	BULGULAR.....	40
5.1.	Biyokimyasal Bulgular.....	40
5.2.	Sitolojik Bulgular .....	41-43
5.3.	Patolojik Bulgular .....	44-49
6.	TARTI MA.....	50-52
7.	KAYNAKLAR.....	53-60
8.	ÖZGEÇM S.....	61

## TE EKKÜR

Asistanlı ım süresince yeti memde büyük emekleri olan, sayın hocalarım Anabilim Dalı Ba kanı Prof.Dr. Yavuz Selim LHAN, Prof.Dr. Osman DO RU, Doç.Dr.Ziya ÇET NKAYA, Doç.Dr.Nurullah BÜLBÜLLER, Doç.Dr.C emalettin CAMCI, Doç.Dr.Erhan AYGEN, Yrd.Doç.Dr.Refik AYTEN'e, tez çalı malarım sırasında her konuda benden anlayı ve deste ini esirgemeyen danı mam hocam Doç.Dr.Ziya ÇET NKAYA'ya, Biyokimyasal parametrelerin ve sonuçların istatistiksel olarak de erlendirilmesinde her türlü deste i esirgemeyen Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDA 'a, patolojik incelemede yardımcı olan Prof.Dr. brahim ÖZERCAN'a anlayı ve sabırlarından dolayı e im ve çocuklarıma, destek ve dostluklarını unutmayaca ım klinik çalı anlarına ve asistan arka da larıma sonsuz te ekkür ve saygılarımla.

## TABLÖLÄR L STES

Tablo 1:	Akut pankreatite yol açan faktörler .....	16
Tablo2:	Akut pankreatite yol açan ilaçlar .....	19
Tablo 3:	Pankreatite yol açabilen enfeksiyonlar .....	19
Tablo 4:	Histopatolojik Skorlama Sistemi .....	39
Tablo 5:	Biyokimyasal Sonuçlar .....	40

## EK L L STES

ekil 1:	Pankreasın embriyolojik geli imi .....	5
ekil 2:	Pankreas'ın kom ulukları .....	7
ekil 3:	Pankreasın Damarsal Yapısı .....	9
ekil 4:	Pankreasın lenfatik Drenajı .....	10
ekil 5:	Pankreasın sınırları.....	11
ekil 6:	Pankreasın Kanalları .....	12
ekil 7:	Akut pankreatit .....	22
ekil 8:	L-1b düzeyi.....	41
ekil 9:	L-6 düzeyi.....	42
ekil 10:	TNF-alfa düzeyi .....	43
ekil 11:	Ödem düzeyi.....	44
ekil 12:	Nekroz düzeyi.....	45
ekil 13:	Hemoraji düzeyi.....	46
ekil 14:	Enflamasyon düzeyi.....	47
ekil 15:	Normal pankreas dokusunun mikroskopik görünümü.....	48
ekil 16:	Pankreatit olu turulan ratın mikroskopik görünümü .....	49
ekil 17:	Tedavi uygulanan ratın mikroskopik görünümü.....	49

## KISALTMALAR L STES

NO:	Nitrik oksit
AP:	Akut pankreatit
SOR:	Serbest oksijen radikalleri
MAD:	Malonildialdehit
H&E:	Hemotoksilen Eozin
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	Hidrojen peroksid.
OH <sup>-</sup> :	Hidroksil
ATP:	Adenozin tri-fosfat
TPN:	Total parenteral beslenme
MODS:	Multipil organ disfonksiyonu
SIRS:	Sistemik inflamtuvar cevap sendromu
TNF- $\alpha$ :	Tümör nekroz faktör alfa
L:	Interlökin
LDH:	Laktat dehidrojenaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
ALT:	Alanin aminotransferaz
M.Ö:	Milattan önce
yy:	Yüz yıl
HCO <sub>3</sub> :	Bikarbonat
ERCP:	Endoskopik retrograde kolanjiopankreatografi
ABD:	Amerika birle il devletleri
ACE:	Anjiotensin konverting enzim
CMV:	Sitomegalovirus
PMNL:	Polimorfo nüveli Lökosit
ARDS:	Akut respiratuvar yetmezlik
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> :	Superoksit anyon
DNA:	Deoksiribonükleik asit
TMZ:	Trimetazidine
ATP:	Adenozin trifosfat
PMS:	Phenazin metsulfat



## 1.ÖZET

Akut Pankreatit morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Fiziopatogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak pankreatit'te sonuçta vasküler harabiyetle birlikte interstisyel ödem, kanama ve pankreas ile çevre dokularda ya nekrozu gelişmektedir. Trimetazidine, antiiskemik, antioksidan ve kardiyoprotektif bir ajandır. Bu çalışmanın amacı, trimetazidine'nin akut pankreatit üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışma; ağırlıkları 180-220gr arasında, Wistar-Albino cinsi 45 adet erkek rat 3 e it gruba bölündü. Grup1(n=15)'e intraperitoneal %0,9 NaCl enjeksiyonu yapıldı. Grup2 (n=15) ve Grup3 (n=15)'e L-arginin verilerek akut pankreatit oluşturuldu. Grup 3 (n=15)'e akut pankreatit oluşturulduktan 30 dakika ve 12 saat sonra trimetazidine 5 mg/kg/gün olacak şekilde iki e it doz halinde intraperitoneal verildi. Tüm Ratların 24 saat sonra genel anestezi altında karınları açılarak pankreas dokuları çıkarılıp, histopatolojik inceleme yapıldı. Kan alınarak serumda amilaz, TNF-alfa, L-1b, L-6, LDH, AST ve ALT düzeylerine bakıldı.

Tedavi grubunda AST, ALT, Amilaz, L-1b, L-6, TNF-alfa ve histopatolojik olarak pankreas dokusunda ödem, hemoraji, asiner hücre nekrozu ve perivasküler enflamasyon düzeyi çalışılan gruba göre belirgin olarak düşük izlendi ( $p<0.001$ ).

Sonuç olarak; trimetazidine akut pankreatit'in erken döneminde biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri belirgin şekilde gerileterek pankreası korumaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Akut Pankreatit, L-arginin, Trimetazidine

## 2. ABSTRACT

### THE EFFECTS OF TRIMETAZIDINE IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF ACUTE PANCREATITIS WHICH IS FORMED BY L-ARGININE

Acute pancreatitis has a high morbidity and mortality. Its pathogenesis has not been enlightened absolutely. In acute pancreatitis; interstitial edema, hemorrhage and lipid necrosis has been developed in pancreas and adjacent tissues with vascular damage. Trimetazidine is an antiischemic, antioxidant and cardioprotective agent. This study aims to investigate trimetazidine's effects on acute pancreatitis.

In this study, three equal groups are formed with 45 male Wistar-Albino type rats weighed between 180-200 gr. 0.9% NaCl is injected intraperitoneally to the group 1 (n=15). Acute pancreatitis is formed in group 2 (n=15) and group 3 (n=15) via injection of L-arginine. In group 3 (n=15) 30 minutes and 12 hours after formation of acute pancreatitis trimetazidine 5 mg/kg/day in two equal doses injected intraperitoneally. In all groups, the rats have been laparotomized 24 hours later under general anesthesia and pancreas tissues have been extracted and studied histopathologically. Amylase, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, LDH, AST and ALT levels also have been looked up in the rats' serum.

AST, ALT, Amylase, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and histopathologically in the pancreas tissue edema, hemorrhage, acinar cell necrosis and perivascular inflammation levels show significant decrease in the treatment group compared to the study group ( $P < 0.001$ ).

Conclusion, trimetazidine protects pancreas tissue by decreasing the biochemical and histopathological changes in the early stages of acute pancreatitis.

**Keywords:** Acute Pancreatitis, L-arginine, Trimetazidine

## 3.G R

### 3.1. Tarihsel Geli im

Tarihte ilk kez Herophilus M.Ö.300'lerde pankreası tanımlamı ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, organ, Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir (1). İlk kez 1579 tarihinde Pare tarafından akut ve kronik pankreatitin tanımı yapılmıştır (2). 1856 yılında Ancelet, akut pankreatit, pankreatik gangren ve pankreatik absenin patolojik tanımlamasını yapmıştır (2).

Pankreatik kanala safra ve ya asitleri enjekte edilerek deneysel pankreatit oluşturulması ilk kez 1856'da Claude Bernard tarafından gerçekleştirilmiştir (3,4). Nikolas Senn 1856'da akut pankreatitin farklı formlarının klinikopatolojik tanımlamasını yaparak, pankreatik gangren ve pankreatik abses tedavisinin cerrahi olabileceğini göstermiştir (2,5). 1887'de Friedreich alkolle akut pankreatit arasındaki bağlantıya dikkat çekmiştir (3). 1889 yılında Reginald Fitz akut pankreatit ve komplikasyonlarının patofizyolojisini yayınlamıştır (4).

1901 yılında Opie safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Ampulla, koledok ve Wirsung anatomisini ve bunların obstrüksiyonun pankreatite neden olduğunu göstermiştir (3,5).

İlk defa Elman 1929'da serum amilaz düzeyi ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi göstermiştir (3). 1940'lardan sonra biyokimyasal parametreler daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ve akut pankreatitin karın ağrılarının sık rastlanan sebeplerinden birini oluşturduğunu gözlenmiştir (3,6). Merlin K. Duval 1954'de pankreatik kanal obstrüksiyonuna bağlı kronik pankreatit tedavisinde kaudal pankreatikojunostomi tekniğini uygulamıştır. 1958 yılında Puestow, Duval'ın çalışmasını geliştirerek bir grup kronik pankreatitli hastada longitudinal pankreatikojunostomi yapmıştır (6).

Charles Fry ve arkadaşları %95 distal pankreatektomi yaptıkları bir grup hastayı yayımlamışlardır. Bu hastalarda a rı belirgin oranda gerilerken, hastaların tamamında insüline ba lı diyabet gelişmiştir (7).

1984'te Sanfey ve arkadaşları exvivo perfüze köpek pankreasında çe itli deneysel akut pankreatit modelleri geli tirerek, serbest oksijen radikallerini elimine eden süperoksidaz dismutaz ve katalaz enzimlerinin akut pankreatit geli imine kar ı koruma sa ladı mını bildirmişlerdir (8).

Akut pankreatit tedavisinde 20.yy'ın ilk yarısında cerrahi tedavi öne çıkmıştır. Bu yıllarda akut pankreatitin tanısı primer klinik bulgulara dayandı ı için a ır vakalarda cerrahi tanı ve eksplorasyon uygulanmaktaydı. Bu vakaların ya am süreleri oldukça kısa olmaktaydı. İkinci yarıda cerrahi yakla ım terk edildi.

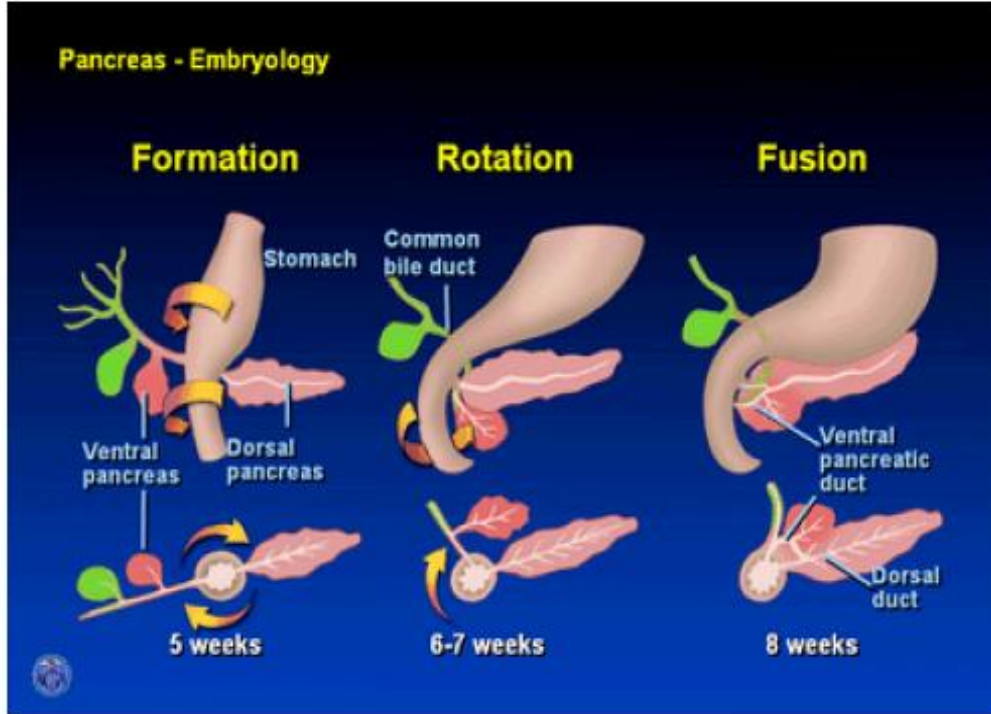
1980'lerin ortalarında dinamik bilgisayarlı tomografi ve C reaktif protein ile nekrotizan pankreatitin cerrahi eksplorasyon olmadan tanımlanması gerçekleşti. Bu dönemde Beger ve arkadaşları tarafından yeni bir cerrahi yakla ım geliştirildi. Beger geni rezeksiyondan ziyade nekrotik dokuların debritleme yöntemini sorguladı (9).

1989'dan ba layarak uzun prospektif çalı malar yapılmaya ba landı. Ödematöz pankreatitli ve steril nekrotizan pankreatitli hastalar cerrahi dı ı yöntemlerle tedavi edildi. Sadece i ne aspirasyonunda bakteri pozitif olanlar ameliyat edildi. Bu çalı malarda pankreatik nekrozun kesin cerrahi endikasyon olmadığı anlaşıldı. Bu ekilde % 90–95 ba arı elde edildi (9).

1992 Atlanta sempozyumunda pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu pankreas absesi, pankreatik sepsis, pankreas çevresi sıvı birikimleri, pseudokist ayrı ve özgül kavramlar olarak son bir kez tanımlanmıştır (10).

### 3.2. Pankreas Embriyolojisi

Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında ön barsa ın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak çıkar. Her iki çıkıntı da sa a döner ve ventral pankreasın çıkt ı noktanın yanın da birbiriyle birle ir. Daha sonra duodenum döndükçe pankreas da sola kayar. Eri kinde sadece ba ın kaudal kısmı ve processus uncinatus ön pankreastan kaynaklanır. Ba ın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk dorsal pankreastan çıkar. Dorsal pankreas kan alının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birle ir ve ana pankreas kanalını (Wirsung) olu turur. Küçük bir kısım aksesuar kanal (Santorini) olarak kalır. nsanların % 5 -10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birle mez ve pankreas bölgelerinin ço u Santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır (11-13). ( ekil-1)



ekil-1: Pankreasın embriyolojik geli imi.

### 3.3. Pankreas Histolojisi

Pankreas 60-160gr a ırlı nda sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dı (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Lange rhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir.

Dı tan gev ek ve ince bir kapsül ile sarılı olan pankreasın dı salgı ünitesi (ekzokrin ünitesi) birle ik tübüloalveoler biçimli olup saf seröz salgı yapar. Ribozomdan zengin bazal sitoplazma bazofilik boyanır. Salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplazmada toplanır. Bu bölüm asidofilik boyanır. Asinüsü takip eden interkalar duktus tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Hücrelerin apikalinde kom u hücrelerin memranları arasında zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi ba lantı kompleksleri bulunur.

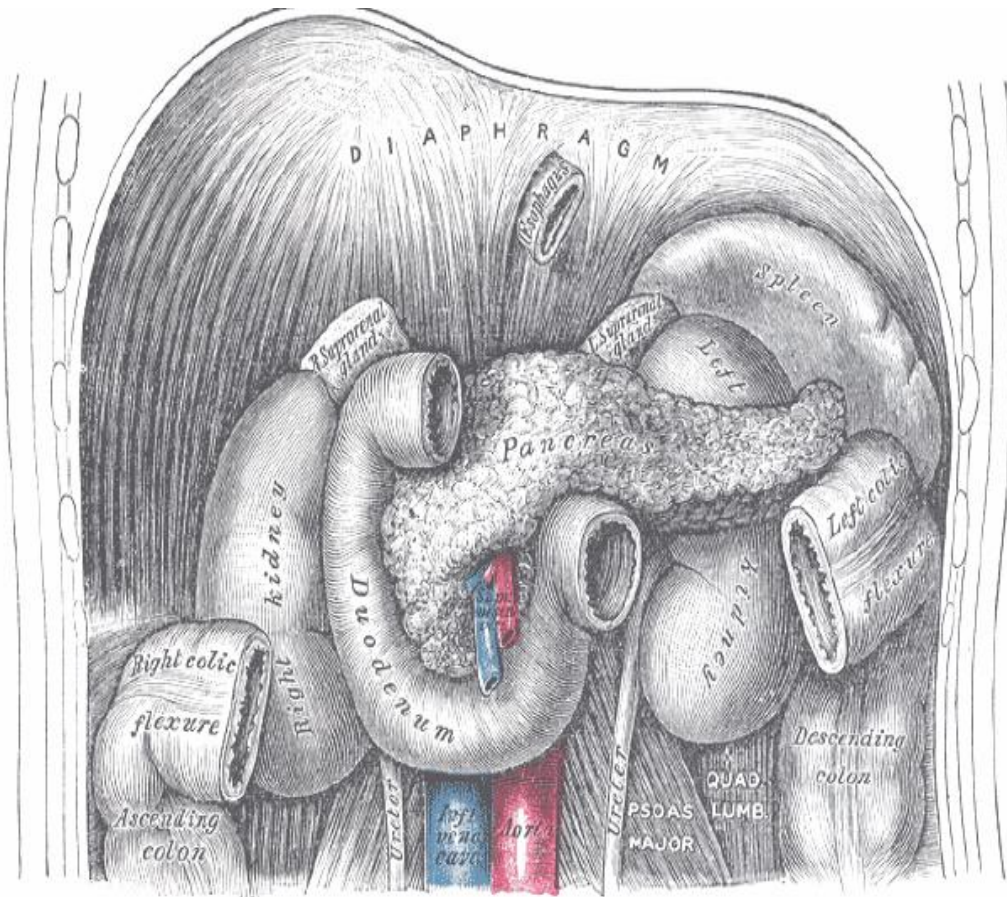
Pankreasın ba , boyun ve korpus bölümlerinin salgılarını toplayan kanala Wirsung kanalı, ba ın bir bölümünün salgısını toplayan kanala ise Santorini kanalı adı verilir. Her iki kanal da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle dö eli olabilir. Arada Goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de yer alabilir.

nsan ekzokrin pankreası su ve iyonlara ek olarak sindi rim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol, lipaz, fosfolipaz A2, elaztaz ve amilaz'dır. Salgı ba ta sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanalları olu turan hücreler tarafından üretilir. Asinüslerde az miktarda, proteinden zengin sıvı üretilirken interkalar kanal hücrelerinde sodyum ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılanır. Pankreas salgısı duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafında üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada

önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini stimüle eder (11,13).

### 3.4. Pankreas Anatomisi

Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, ço unlukla hareketsiz, retroperitoneal yerle imli bir organdır. Eri kin insanda pankreas bezi 80-90gr ortalama 15-20cm uzunlu unda, 3cm eninde ve 1-1.5cm kalınlı ındadır. Pankreas, sa da duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers uzanır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve a a ıda omentum m ajus ile ili kilidir ( ekil-2).



ekil-2: Pankreas'ın kom ulukları.

### 3.4.1. Pankreasın Bölümleri

Pankreas anatomik olarak baş, uncinata process, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılır.

**Ba** : Duodenum kavsi içinde, ikinci lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları, vena kava inferior yer alır. Yukarıda portal venden, başta da mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

**Processus Uncinatus**: Portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte uncinata process superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Uncinate process her insanda olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir.

**Boyun**: Pankreasın görece daralmış bir kısmı olup, üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta, superior mezenterik ven ve splenik ven bulunur. Geniliği ortalama 2cm'dir.

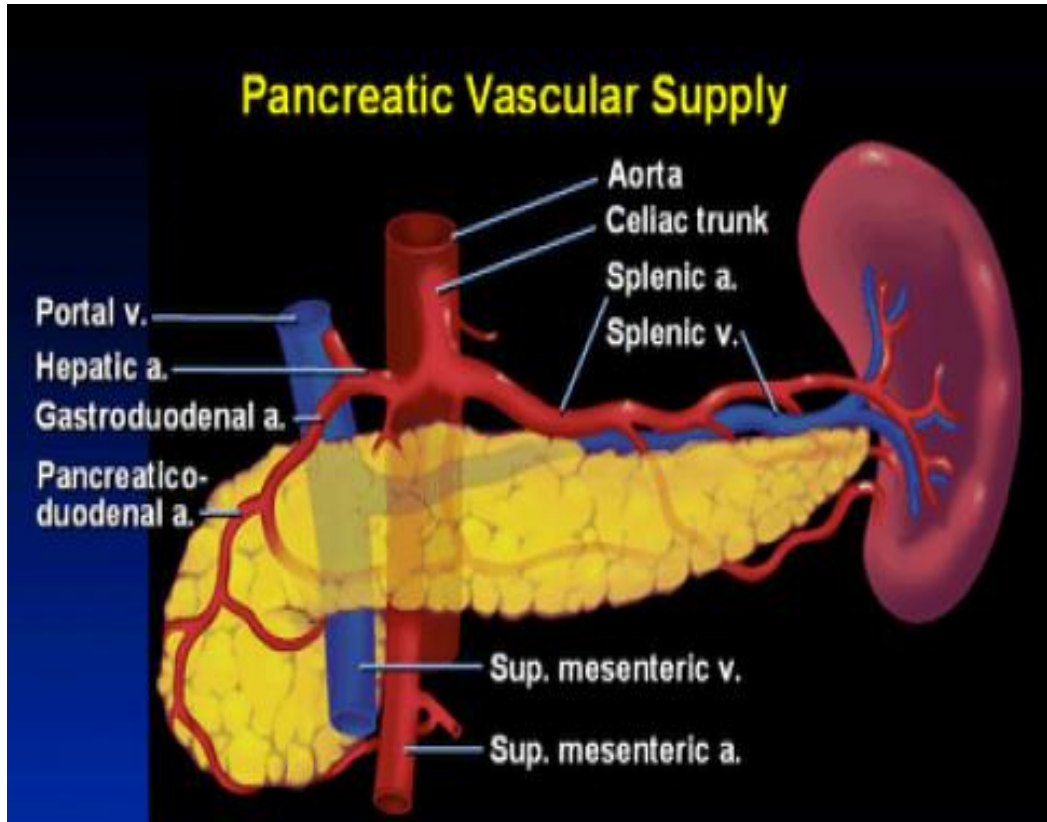
**Gövde**: Pankreasın gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kısmı, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komulu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komudur.



**Kuyruk:** Splenorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır ve görece mobildir.

### 3.4.2. Pankreas Damarları

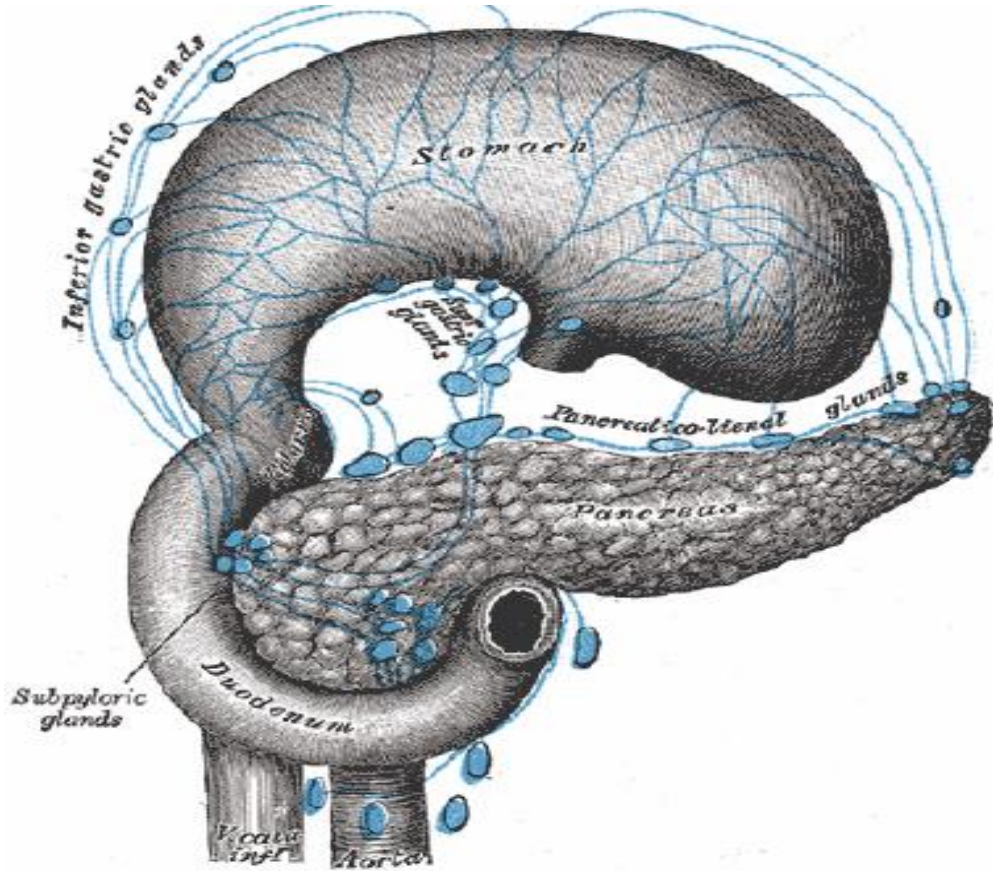
Pankreas arteriyel kan akımını ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden almaktadır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter, superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter, pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok küçük dallar verir ( ekil-3). Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür ( ekil-3).



ekil-3: Pankreasın Damarsal Yapısı.

### 3.4.3. Pankreasın Lenfatikleri

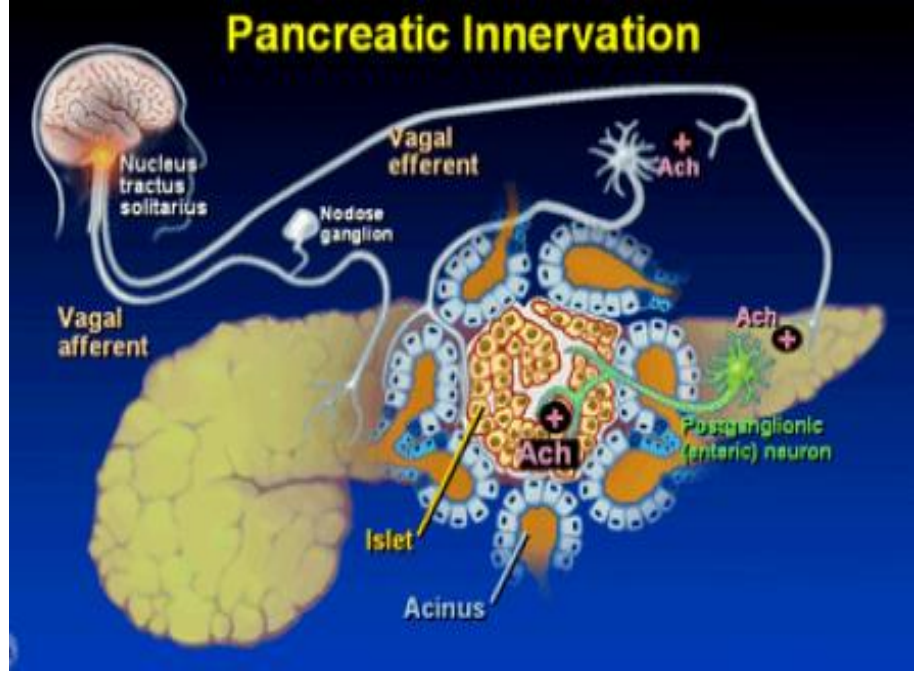
Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederek. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşır. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna iliye veya duktus torasikusa açılabilir ( ekil-4) .



ekil-4: Pankreasın lenfatik Drenajı

#### 3.4.4. Pankreasın Sinirleri

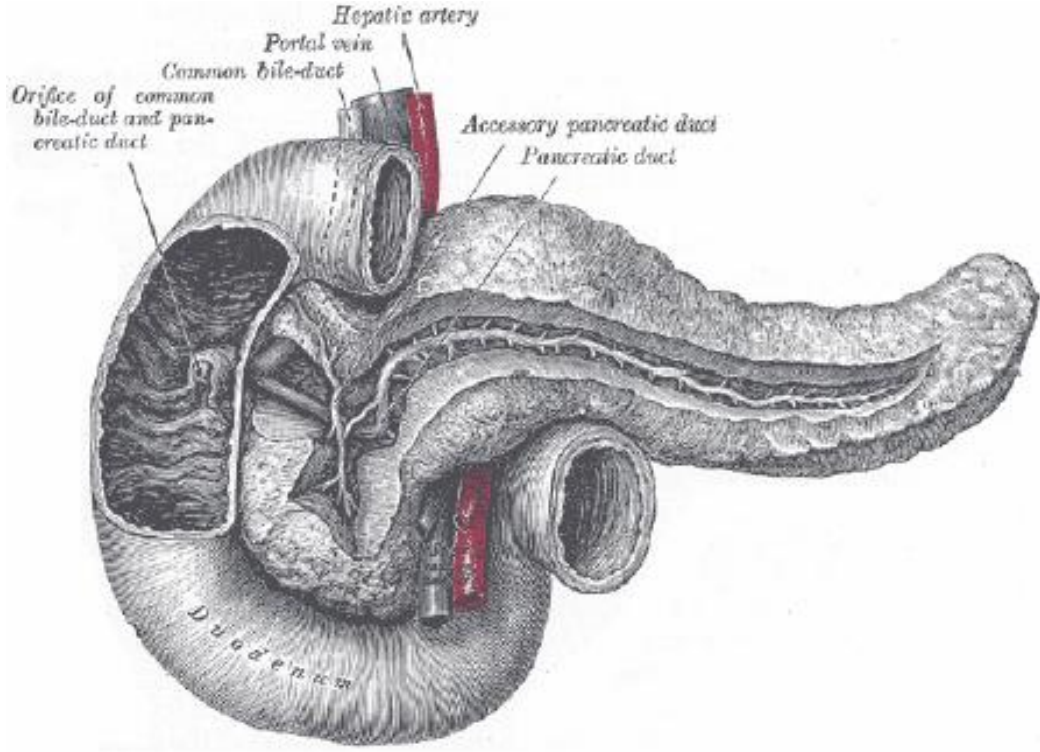
Sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir ( ekil-5).



ekil-5: Pankreasın sinirleri

#### 3.4.5. Pankreas Kanalları

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15 - 20cm uzunluğunda 3-3.5mm çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. % 30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşıyabilir ve Santorini kör uçla sonlanır ( ekil-6). % 10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşıyabilir, Wirsung küçük veya yoktur (14 -16).



**ekil-6:** Pankreasın Kanalları

### 3.5. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas hem ekzokrin, hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon ve somatostatin ) ya amın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyonma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur.

- BETA hücreleri: Adacıkların % 60-80' ini oluşturur ve insülin salgırlar
- ALFA hücreleri: Adacıkların %10-20' sini oluşturur ve glukagon salgırlar
- DELTA hücreleri: Adacıkların yaklaşık %10' unu oluşturur ve somatostatin salgırlar (17).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500 - 2000ml berrak izotonik ve alkali ( pH: 8,0- 8,3) ekzokrin salgısı vardır. Bu salgı

20'den çok sindirim enzimini içinde bulundurur. Ekzokrin salgıdaki ba lıca katyonlar Na ve K olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Ba lıca anyonlar ise Cl ve Mg'dur. Ekzokrin salgının akım hızı artıkça HCO<sub>3</sub> konsantrasyonu artarken, Cl azalır. Pankreastan salgılanan bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden düodenuma bu alan asitli kimusun nötralize edilmesinde de önemli rol oynar.

Ekzokrin pankreas salgısı bazal ko ullarda 0.3mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin %90'nını enzimler ve proenzimler olu turur. Pankreas ekzokrin salgısı temel üç besin maddesinin sindirimini sa layan enzimleri içerir: protein, karbonhidrat ve ya ların sindirimi. Proteolitik enzimler; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükeoz'dan ibarettir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsindir. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipolipeptidaz peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitleri parçalar. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Karbonhidratları parçalayan enzim amilazdır. Bu enzim karbonhidratları parça layarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri olu turur. Pankreasın ya sindiriminden sorumlu enzim ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır.

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsa a dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankresin kendisini sindirebilir. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgırlar. Öteki proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle oldu u için tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankre as a ır ekilde hasara u rar veya kanalı tıkanırsa, pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu

durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta AP gelişir (18).

Akut pankreatit’de daha etkin mekanizmanın aktive olması pankreatit enzimlerden çok aktif hale geçmesi polimorfo nüveli lökositlerden salınan oksidan moleküller oldu u dü ünülmektedir.

Lökositlerden ortaya çıkan mediyatörler ve sitokinler tahrip edicidir. Sitokinler düşük molekül a rlıklı proteinlerdir. Normal dokularda bulunmaz. Dış kaynaklı bir uyarı hücreyi sitokin üretmek için uyarır. Ortaya çıkan sitokin kendisinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimini artırır. Akut pankreatit’ de ve diğer sistemik inflamasyonlarda rol oynadı ı dü ünülen sitokinler; interlekin -1 (IL-1), L-6 ve TNF ( tümör nekrozis faktör) alfa olup ayrıca IL-2, IL-10, NO (nitrik oksid) ve serbest oksijen radikalleri de AP’de oluşan lokal doku hasarı ve multipl organ yetmezli inden sorumlu tutulmaktadır (19-23) . IL-1 ve TNF-alfa infeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak ortaya çıkar. Akut pankreatitte görülen ateş hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok gibi lokal ve sistemik bir çok bulgudan sorumludurlar. Bu lökosit ürünleri damar duvarına doğrudan etki ederek damar duvarı geçirgenliğini artırıp ödem ve trombus oluşumuna yol açarlar. Bu da pankreas mikrosirkülasyonunu bozar. Pankreatitin derecesi ile mikrosirkülasyonunu düzeltmeye yönelik olarak dekstranla hemodüzyonun asinüslarda nekrozu azalttı ı ileri sürülmü tür. Deneysel çalışmalarda pankreatitte bu sitokinler etkinliğini azaltılması veya oluşumunun engellenmesi ile uzak organ işlev bozukluğu azaltılabildiği , sakalım uzamıştır (24).

Pankreasın ekzokrin salgısı, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrol edilir. Sinirsel uyarılardan N. Vagus sorumludur. Direkt vagal uyarı enzimden zengin düşük volüm pankreatik salgıya neden olur. N.Vagus aynı zamanda mideden asit

salınımı yoluyla indirekt olarak egzokrin salgı üzerine etki eder. Hormonal kontrolde, sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol alır. Bu iki hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer bazı hormonlar da az miktarda etkiye sahiptir.

### **3.6. Akut Pankreatit**

Akut pankreatit (AP); sindirim enzimlerinin pankreas dokusu içinde aktive olmasıyla gelişen ve tipik olarak karın ağrısıyla başlayan, kan ve idrarda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile seyreden inflamatuvar bir hastalıktır (25). Akut pankreatitin kliniği değişken olup hafif karın ağrısından multiple organ yetersizliği ve ölüme kadar değişen bir spektrumu kapsamaktadır. En sık karşılaşılan semptomlar karın ağrısı, bulantı ve kusmadır (26). Pankreas eski Yunan hekimleri tarafından bilinen bir organ olmasına rağmen akut pankreatit 1883 yılında Chiari tarafından tarif edilmiştir.

Pankreas retroperitoneal yerleşimli hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonları olan bir organdır. Pankreasın %80'i ekzokrin, %2'si endokrin fonksiyonlardan sorumludur. %18'lik kısmı fibröz doku, damar, sinir ve kanallardan oluşmaktadır. Duodenumdan dalağa dek uzanır. Anterosuperior tarafında mide, duodenum ve dalak yerleşir. Anteroinferior tarafında duodenum, jejunum, transvers kolon ve dalak yerleşir.

Akut pankreatit, klinikte semptomların şiddeti ve komplikasyonlar açısından değişik tablolar halinde karşımıza çıkabilmektedir. Patolojik yaklaşımla ele alındığında, Akut ödematöz pankreatit'te pankreas inflamasyonu ılımlı olup pankreasta intersitisiyel ödem vardır. Ekzokrin, endokrin ve duktal hücreler hasarlanmaz. İnflamasyonun yayılması ve pankreasla çevre dokularda koagülasyon nekrozu gelişimi nekrotizan pankreatit'e yol açar. Pankreas içinde veya çevresinde

yaygın kanama alanlarının olu tu u pankreatit hemorajik pa nkreatit'tir. Flegmon, nekrotik doku içeren inflamasyonlu pankreas dokusudur.

### 3.6.1 Akut Pankreatit'de etyolojik faktörler

AP'in patogenezinde rol alan çok sayıda etyolojik faktör mevcut olup en sık neden olan iki faktör alkol ve safra yolu ta larıdır. Etyolojik faktörler Tablo 1 de belirtilmi tir.

**Tablo1.** Akut pankreatite yol açan faktörler

---

Akut ya da kronik alkol kullanımı
Safra ta ı hastalıkları
Enfeksiyonlar
laçlar
Künt ya da penetran abdominal travmalar
Metabolik hastalıklar
Cerrahi müdahaleler
ERCP sonrası
Penetre peptik ülser
Pankreatik veya ampuller bölge tümörleri
Ampulla Vater bölgesinin anatomik bozuklukları
Kistik fibrozis
Vasküler hastalıklar
Hereditör hastalıklar
diyopatik nedenler

---



### **3.6.1.1 Alkol kullanımı**

Akut pankreatit etyolojisi ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. ABD, Güney Afrika Cumhuriyeti, Avustralya gibi a ırı alkol tüketilen ülkelerde AP'li hastaların %50'den ço unda etyolojiden alkol kullanımı sorumlu tutulmaktadır (27,28). Kronik alkoliklerin yaklaşık %10- 15 kadarında akut pankreatit gelişmektedir (29). Alkolik pankreatitlerde mortalite oranları biliyer pankreatitlere nazaran daha dü üktür. Alkolün nasıl etki etti i tam olarak bilinmemektedir. Alkol, asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin sentezlerini artırabilir. Alkolün Oddi sfinkterini genişleterek ya da spazmu ratarak da etki edebilece i ileri sürülmü tür (30,31). Di er bir teori de alkolün ya da bir metabolitinin do rudan pankreas üzerine olan zararlı etkilerinin var olabilece idir (30). Alkolün, viral pankreatiti potansiyalize edebilece i ve Coxsackievirüs B3'ün toksik etkilerine kar ı pankreası sensitize edebilece i de bildirilmiştir (29).

Alkole ba lı akut pankreatitlerin kronik pankreatit zemininde gelişebilece i bilinmektedir. Migliori'nin çalı masında (32), pankreatik nekroz nedeniyle cerrahi müdahale uygulanan akut alkolik pankreatitli 6 hastanın pankreaslarının histopatolojik incelemelerinde akut ve kronik de i ikliklere rastlanmıştır. Bazı çalı malarda da akut alkolik pankreatit geçiren hastaların bir kısmında alkol alımı devam etmesine ra men, kronik pankreatitin gelişmedi i bildirilmektedir.

### **3.6.1.2. Safra Yolu Ta ları**

Ülkemizde AP'in en sık nedeni safra yolu ta ları olup 1996 –2006 yılları arasında kliniginizde takip edilen 129 AP'li hastanın %64,3 de etyolojiden safra yolu ta ları sorumlu iken bunu, ilaç kullanımı %4,7, alkol kullanımı %2,3 ve Hiperlipidemi %2,3 ile izledi (33). %26.4 de ise bir sebep bulunamadı.

Safra ta ı varlı ında AP geli me riski, erkeklerde daha fazladır, fakat safra ta ı kadınlarda daha fazla görüldü ü için AP' de kadınlarda daha fazla görülmektedir. Safra ta ının çapı, 5 mm. Den daha küçük ise AP daha kolay geli mektedir (34). Bu durum, küçük ta ların sistik kanaldan kolayca geçip, ampullada obstrüksiyon yapmaları ile ili kilidir.

Biliyer sludge (safra çamuru); 5 mm. Den küçük ta ları bulunduran kesedeki visköz bir süspansiyondur. Bu tür hastalar genellikle asemptomatiktirler. Bu hastaların safralarında sıklıkla kolesterol monohidrat kristalleri veya kalsiyum bilirubin granülleri görülürler (35). Çamur olumu, fonksiyonel veya mekanik safra stazlarında ortaya çıkmaktadır. Safra çamuru ve AP arasındaki ili ki ispatlanamamı tır. Prospektif rando mize çalı malar bulunmamakla birlikte bazı kontrolsüz çalı malarda safra çamuru bulunan pankreatitli hastalarda yapılan kolesistektomilerin sonraki pankreatit ataklarını önlemede faydalı oldu u gösterilmi tir (35).

### **3.6.1.3. İlaç Kullanımı**

AP'lerin geli mesinde ilaçların rolü dü ük olup yapılan bir çalı mada %1.4 olarak bulunmu tur (36). Klini imizde yapılan bir çalı mada ise %4.7 olarak bulunmu tur(33). İlaç ba lı akut pankreatitlerde prognoz mükemmeldir, mortalite nadirdir. Vakaların ço unlu u interstisyel formdadır (%86). Pankreatit'in ilaca ba lı oldu unu söyleyebilmek için u kriterleri içermelidir;

- Pankreatit ilaç kullanımına ba landıktan sonra ortaya çıkmı olmalıdır.
- Pankreatitin ba ka belirti n bir nedeni bulunmamalıdır.
- İlaç kesilince tablo düzelmelidir.
- İlaç yeniden ba lanınca nüks geli melidir.

Akut pankreatite yol açtığı ispatlanmış olan ilaçlar Tablo 2 de görülmektedir.

**Tablo 2.** Akut pankreatite yol açan ilaçlar

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

#### 3.6.1.4. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz ajanlarla oluşan pankreatitlerin sıklığı bilinmemektedir.

Pankreatite yol açtığı bilinen enfeksiyonlar Tablo 3'te görülmektedir.

**Tablo 3.** Pankreatite yol açabilen enfeksiyonlar

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

### 3.6.1.5. Cerrahi Müdahaleler

Pankreas civarındaki operasyonlar (gastrektomi, safra yolu cerrahisi, splenektomi), kardiyopulmoner by-pass operasyonları, torasik operasyonlar ve renal transplantasyonlardan sonra görülebilmektedir. Ameliyat sırasında pankreasa do rudan olan travmalar, pankreas kan dola ımının bozulması, perioperatif peryotta olu an hipotansiyon ve pankreatik sıvıdaki tripsin inhibitör seviyelerinin azalması patogeneizde rol oynuyor olabilir. Özellikle abdominal cerrahi müdahalelerden sonra geli en pankreatiti tanımak zordur. Karın a rısı ve hassasiyet kullanılan ilaçlardan dolayı silikle mi olup, postoperatif rahatsızlık hissi olarak de erlendirilmekte, tanı gecikmekte ve mortalite de yüksek oranda olmaktadır. Yapılan bir çalı mada mortalite oranı %17 olarak bulunmu tur (37).

### 3.6.1.6. Metabolik Hastalıklar

**Hipertrigliseridemi:** Tüm akut pankreatitlerin %1.3–3.8’ini olu turur (38). Serum trigliserit konsantrasyonunun 1000 mg/dl’yi a ması, AP ataklarını presipite edebilmektedir ki bunun patogenezi açık de ildir. Pankreatik lipazın, trigliseritleri serbest ya asitlerine dönü türmesi ve açığı a çıkan serbest ya asitlerinin pankreatik dokuya zarar vermesi muhtemel görünmektedir. Serbest ya asitleri aynı zamanda pankreas mikrosirkülasyonunu da bozarak iskemiye yol açabilmektedir (30).

Bazı lipoprotein bozukluklarında, özelli kle Frederickson tip-I, tip IV ve tip V hiperlipoproteinemiler de pankreatit geli me riski yüksektir. Bu tip hastalarda a rı lipid, alkol alımı ve do um kontrol haplarının kullanımı da AP geli imini kolayla tırabilmektedir.

**Hiperkalsemi:** Hiperkalsemiye yol açan nedenler (hiperparatiroidizm, paratiroid adenomu, myeloma, a rı vitamin D alımı, familial hipokalsiürik hiperkalsemi, TPN, kalsiyum karbonat içeren antiasitlerin uzun süreli kullanımı) akut

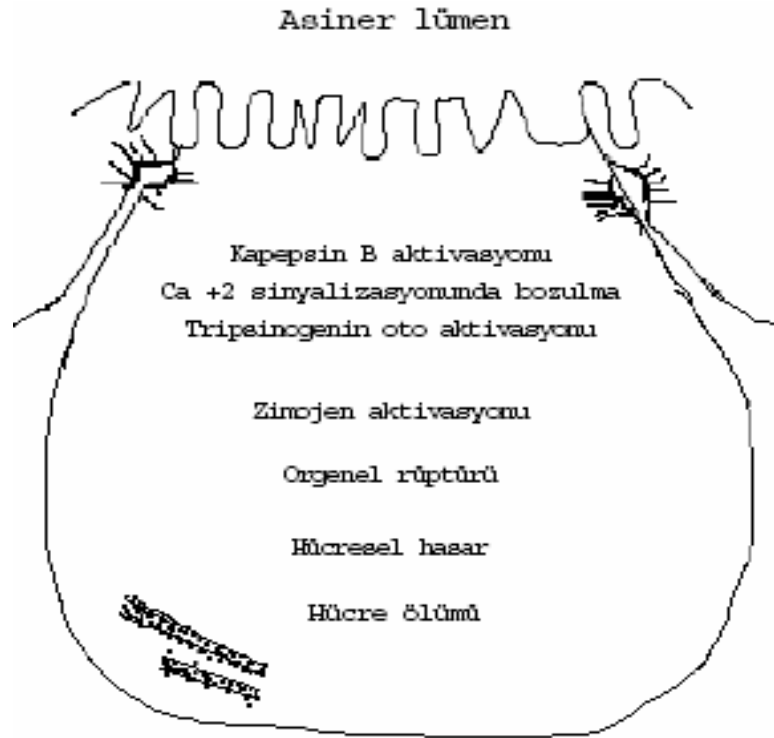
pankreatite yol açabilmektedir. İleri sürülen mekanizma, kalsiyumun pankreatik kanal içinde birikmesi ve parankim içinde tripsinojenin kalsiyum tarafından aktive edilmesidir. Hiperparatiroidisi olan hastalardaki AP insidansı %0,2 –1,5 civarındadır (29). Akut pankreatitli 1475 hastayı kapsayan bir çalışmada primer hiperparatiroidi oranı %0,4 olarak bulunmuştur (39).

### **3.7. Pankreatit Patogenezi**

AP, patogenezi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde en çok kabul gören görüş, pankreas içindeki inaktif proenzimlerin, aktif hale geçmeleri ve bezin kendi kendini sindirmesi olayıdır. Bu enzimler ya doğrudan bezin zarar verici ya da oluşturdukları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda ödem, respiratuvar distrese, böbrek yetmezliğine, kardiyak aritmilere ve ölüme neden olurlar (32). Pankreatit'te etyolojik faktörler tripsinojenin tripsine aktivasyonuna ve tripsinin etkisiyle fosfolipaz A, elastaz, lipaz gibi diğer zimojenlerin aktive olmasına yol açmaktadır. Son yıllarda tripsin ve protein parçalayıcı diğer enzimlerin pankreas asiner hücresi içinde lizozomal enzimler tarafından aktive edildiği yönünde bulgular mevcuttur (40). Aktive olmuş enzimler, safra asitlerinin deterjan etkisiyle birlikte hücre membranlarını, kan damarlarının elastik liflerini sindirmekte; vasküler harabiyetle beraber intersitisiyel ödem, kanama ve pankreas ile çevre dokularda yaygın nekrozu geliştirmektedir. Tripsinin etkinleştirildiği kallikrein kinin sisteminin ürünleri, vazodilatasyon ve permeabilite artmasına neden olarak ödem ve inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Tripsinin aktive ettiği protein parçalayıcı bir enzim olan elastaz ve lipid parçalayıcı enzim olan fosfolipaz A parankim ve vasküler yapılarda yıkıma neden oldukları gibi, dolaşıma karışarak sistemik etkilere de sebep olurlar (41,42). Lipaz, safra asitlerinin varlığında yaygın nekrozuna yol açarak pankreasın kendi kendini

sindirmesinde rol oynar (43,44). AP'de ayrıca pıhtılaşma, fibrinoliz ve kompleman sistemleride aktive olur (45).

Akut pankreatitin indüksiyonu için asıl gereksinimi n, proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu oldu u kabul edilmektedir ki bu olay, glandın otodijestif hasarına yol açar ( ekil-7). Katepsin B ve tripsinogen dâhil sindirim enzimleri gibi lizozomal enzimlerin kolokalizasyonu, asiner hücrelerdeki unsta ble vakuollerde cereyan eder. Normal asiner hücrelerde bu iki grup enzim, golgi aygıtında dikkatli bir ekilde ayrı tutulurlar. Bununla birlikte pankreatitin erken döneminde cathepsin B, asiner vakuoller içinde tripsinogenden, tripsinogen aktivasyon peptid ini ayırarak, tripsinin intrapancreatik aktivasyonuna yol açar. Sonra, vakuoller rüptüre olur ve aktif tripsin salınır. Salınan tripsin fazla miktarda oldu undan, pankreasın normal defans mekanizmalarının kapasitesi a ılır.



**ekil-7.**Akut pankreatit: Asiner hücre içinde ki sindirim enzimlerinin aktivasyonu patolojik de i ikliklere yol açar.

Ayrıca tripsinin intrapancreatik salınımı, daha fazla tripsin ve diğer pankreatik enzimlerin (fosfolipaz kemotripsin, elastaz) salınımına yol açar. Tripsin aynı zamanda diğer enzim kaskadlarını da aktive eder (kompleman, kallikrein-kinin, koagulasyon, fibrinolizis). Fosfolipaz A ve B, hücre duvarındaki fosfolipidlerden lesitin, lizolesitin, lizosefalini açığa çıkarıp, koagulasyon nekrozuna yol açarlar. Proelastaz tripsin tarafından elastaza dönüştürüldüğünde, damar duvarındaki bağ dokusunu tahrip ederek kanamaya yol açar. Lipaz, safra asitleri varlığında, trigliseridleri parçalayıp, yağ nekrozuna yol açar. Bradikinin, kallikrein ve kallidin de vasküler permeabiliteyi artırarak vazodilatasyon ödem ve ödem gelişimine katkıda bulunurlar. Aktif pankreatik enzimlerin intrapancreatik salınımı pankreatik otosindirimi başlatarak kısır döngüye yol açar. Böylece harabiyet, gland boyunca ve peripankreatik dokulara da yayılır. AP'de asiner hücre ölümü, hem nekroz ile hem de apoptozis ile gerçekleşmektedir. Aciner hücre ölümünün etkili, başlı başına akut pankreatitin ciddiyetini belirlemede önemli bir yere sahiptir. Deneysel pankreatitlerde, apoptozisin indüksiyonunun, pankreatitin ciddiyetini azalttığı (46), inhibisyonunun ise hastalığı daha da kötüleştirmediği gösterilmiştir (47).

Bir deneysel çalışmada, E-64 d (güçlü spesifik ve irreversibl bir cathepsin B inhibitörü), kullanılarak bir kolesistokinin analogu olan cerulein'in yol açacağı tripsinogen aktivasyonu önlenmiştir (48). Bu gözlem, tripsinogenin cathepsin B aktivasyonunun anlamını ve pankreatik sindirim enzimlerinin kolokalizasyonunun önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca cathepsin B inhibisyonunun pankreatitin önlenmesinde ve tedavisinde rolü olabileceği fikrini desteklemektedir.

Bir deneysel çalışmada (49), spesifik bir tripsin inhibitörü kullanılarak, tripsinogenin tripsine dönüşümü tamamen inhibe edilmiş, buna rağmen cerulein ile AP oluşmuştur. Araştırmacılar buna dayanarak tripsinogen aktivasyonunun

intrapankreatik proteolitik kaskadın başlatıcı bir faktörü olmadığını ileri sürmü lerdir.

Genel kabul gören görüşe göre; AP’deki en erken olaylar, acinar hücreler içerisinde başlamaktadır. Acinar hücre hasarı, akut pankreatitte lokal inflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır. Aynı bu inflamatuvar reaksiyon belirgin ise sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ortaya çıkmaktadır. Aynı SIRS ise uzak organlarda hasarlara ve multipl organ disfonksiyon sendromuna (MODS) yol açmaktadır. MODS, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir.

AP patogenezi hakkında pek çok teori vardır:

### **3.7.1. Ortak Kanal Teorisi**

Safra yolu tımasının Vater ampullasını tıkayarak pankreatik kanalda safra reflüsüne neden olduğu ileri sürülmektedir. Reflüde safra, dekonjuge safra tuzlarını ve lesitini içinde barındırır. Pankreatik sıvıda bulunan fosfolipaz A lesitini içinde barındırır. Pankreatik sıvıda bulunan fosfolipaz A lesitini izolesitine çevirir. Pankreatik hasarın altında bu mekanizmanın yattığı savunulmaktadır (50). AP geçirmiş hastaların radyolojik incelemelerinde %52–67 oranında, safra kanalına geçişinin gösterilmesi olması bu teoriyi desteklemektedir. Safra tımasının ortak kanalda sıkışması ile pankreatik kanal basıncı artmakta, bu basınç artışı da kanalların mukozal bütünlüğünü bozmakta ve kanaldaki enzimler pankreasa geçmektedir (back diffüzyon). Bu teori, daha çok taraftar bulmaktadır.

### **3.7.2. Obstrüksiyon – Sekresyon Teorisi**

Hayvanlarda deneysel olarak pankreatik kanalın tam obstrüksiyonu ödematöz pankreatite yol açmaktadır. Kısmi obstrüksiyon da pankreatik hipersekresyona yol açarak aynı pankreatit oluşturur. Bu teori daha çok biliyer ve alkolik pankreatitin oluşum mekanizmasını açıklar (50).



### **3.7.3. Duodenal Reflü**

Deneysel olarak hayvanlarda, duodenal içeri in ampulla Vateri'den pankreatik kanal reflüsünün pankreatit olu turdu u gözlenmi tir. Duodenum içi basıncın arttı ı durumlarda Oddi sfinkterinde de yetersizlik mevcutsa aktif enzimler pankreas kanalını geçerek AP olu turabilirler. Duodenumda enterokin azların etkisiyle aktive olmu tripsin içeren duodenal içeri in, pankreas ana kanalına herhangi bir sebeple reflüsü söz konusu olursa, duodenumda aktive olması gereken proenzimler, pankreas dokusu içinde aktif hale gelerek kaskadı ba latabilirler. Bunun klinikteki örne i subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmi hastalarda, postoperatif dönemde görülen akut pankreatitlerdir (50).

### **3.7.4. Pankreatik iskemi**

Pankreatik dola ım bozuklu unda, inflamatuvar bir cevap ile pankreatit geli ebilmektedir. ntravital mikroskopi tekniklerinin bulunması ile mikrovasküler yapıda olu an de i iklikler gösterilmi ve iskemi geli imi net olarak ortaya konulabilmi tir. Mikrosirkulatuvar de i iklikler (vazokonstrüksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma, progressiv iskemi), akut pankreatitin deneysel modellerinde erken evrede olu maktadır. Bu de i iklikler vasküler permeabiliteyi artırmakta ve glandda ödeme yol açmaktadır. Vasküler hasar, lokal mikrosirkulatuvar yetersizli e ve pankreatik hasarın daha da artmasına yol açmaktadır (29). Pankreasın iskemi-reperfüzyon hasarı ile ilgili spekülasyonlar vardır. Bu hasar mekanizması, kalp, ince ba ırsaklar ve iskelet kası gibi di er organlarda daha iyi tanımlanmı tir. Hasarlı dokuların reperfüzyonu; serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuvar sitokinlerin dola ıma salınımına ve bu da daha ileri hasarlara yol açabilmektedir (29). AP tedavisinde agresiv sıvı tedavisinin, bu hasarı minimuma indirmesi, mikrosirkulatuvar injurinin önemini ortaya koymaktadır. Mikrosirkulatuvar injurinin,

AP geli iminde önemli bir yeri oldu una üphe yoktur. Ancak bunun ba langıçta mı, yoksa pankreatit seyrinin herhangi bir basama nda mı olayı potansiyelize etti i hala tartı malıdır.

### **3.8. Pankreatit Patolojisi**

Akut pankreatit seyrinde ilk de i iklikler, pankreasın interstisyel septumu boyunca yer alan ya dokusunda nekroz ve az miktarda PNL infiltrasyonu eklindedir. Asiner hücreler salamdır. nterstisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik de i iklikler olur. Bu tablo ödematöz pankreatit olarak adlandırılır. Olguların %70-80'inde patoloji bu haliyle sınırlı kalma e ilimi gösterir. Olaya glandüler hücreler ve ya dokusunun koagülasyon nekrozu eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu geli ir. Nekroz pankreasın tümünü uniform olarak tutmayabilir. Nekrotik alanlar arasındaki salam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarlarının aktive elastaz nedeniyle tahrip olması sonucu hemorajik pankreatit geli ir. Hemoraji dokuları diseke ederek cilt altına kadar ulaşabilir. Ölü dokular, pankreatik sıvı, kan ve ya damlacıkları pankreas içinde veya kenarında birikerek psödokistlere neden olur. Bu psödokistler retroperitoneal olarak büyüyebildikleri gibi, kom u organlara bası yapacak ekilde herhangi bir yönde büyüyebilirler. Aktive olmu pancreas enzimleri ve inflamatuvar hücrelerin peritoneumun irritatif etkileri sonucu sıvı koleksiyonu olur. Bu sıvı en sıklıkla omentum minusta olmak üzere intraperitoneal (asit), diyafragmatik lenfatikler yoluyla intraplevral (plevral efüzyon) olabilir. Nekrotik materyel ve pankreas sıvısı içeren koleksiyonlar enfekte olması sonucu pankreas abseleri meydana gelebilir. Pankreas abseleri, enfekte psödokistler ve enfekte nekrozu ayrı histopatolojik durumları temsil ederler.

Pankreatit seyrinde uzak organ ve doku lezyonları da geli ebilir. Bunlar subkutan ve intramedüller osseoz, ya nekrozu, aseptik epifizyel nekroz veya eklem

sinoviasını içeren aktive olmu pankreatik lipaza ba lı oldu u, deneysel olarak gösterilmi tir.

Akut pankreatite neden olan olay ne olursa olsun tablo aynıdır. Patolojik olaylar tanımlanırken iki gruba ayrılarak incelenmektedir.

### **3.8.1. Akut Ödematöz Pankreatit**

Akut interstisyel pankreatit olarakta bilinir. Tüm akut pankreatitlerin yaklaşık %80'i bu formdadır. Pankreas makroskopik olarak büyük, çevredeki mezenter ve omentumda beyazımsı gri renkli sertçe ya nekrozu alanları dikkati çeker. Ancak ödematöz pankreatitte ya nekrozu fazla değildir ve çok defa mikroskopik düzeyde kalır. Genellikle karın içinde açık pembe renkli bir sıvı vardır. Nekroz görülmez. Pankreatik inflamasyon hafif olup, kendi kendini sınırlar, parankimal hasar minimaldir. Nadiren hafif interstisyel fibrozis vardır. Çok seyrek olarak minimal ya nekrozu bulunabilir. Hafif derecede PMN lökosit ya da lenfosit infiltrasyonu vardır. nflamasyonun düzelmesinin ardından, organ sekel bırakmadan iyileşir (29).

### **3.8.2. Akut nekrotizan pankreatit**

Tüm akut pankreatitlerin yaklaşık %20 kadarını oluşturur. Makroskopik olarak glandi mi ve büyümüdür. Retroperitoneal alanda, duodenum, kolon ve mide gibi komşu organlarda belirgin ödem vardır. Karın üst bölümünde yaygın ya nekrozları saptanır. Pankreatitin ağırlığı ile pankreas boşluğunda kirli kahverengi - siyah renkli bir sıvı bulunur. Retroperitoneal bölgede, ağır olgularda kolon mezosunda ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır.

Mikroskopik olarak pankreasın tümü nekroze olabileceği gibi, yer yer normal ve nekroze pankreas yanyana da görülebilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini besleyen kapiller arteriol ve venüllerdeki tıkanmalardır. Prelobüller

damarların tıkanmaları, nekroz için tipiktir. Nekroz alanlarının yanında, ödemli, mononükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür (51).

### **3.9. Klinik Bulgular**

Akut pankreatitte, hastanın ilk ve en önemli ikayeti genellikle epigastriumdan başlayıp sırtta doru yayılan, kuşak tarzında ve çok idretli karın ağrısıdır. Ağrı devamlı olup künt ya da batıcı tarzdadır. Hafif pankreatitli olgularda ağrı genellikle 1-3 gün devam eder ve daha uzun süren ağrı pankreatitin ciddi olduğunu gösteren önemli bir bulgudur.

Pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle başlangıçta idretli ağrıya rağmen, abdominal hassasiyet ve defans yoktur. Bu yüzden akut karın ağrısı olan ancak fizik muayenede batin bulguları normal olan olgularda AP ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Epigastrik hassasiyet, akut pankreatitin önemli bir bulgusudur. Bulantı ve kusma vakaların %80'inde vardır. Nazogastrik tüp takılması kusmanın devamını engeller.

Olguların %60-90'ında ateş mevcuttur. Ateş varlığı infeksiyon olduğunu anlamına gelmez. Yüksek ateş varlığı; infekte pankreatik nekroz, abse, pnömoni ve kolanjit gibi septik olaylara bağlı olabilir. Periumblikal bölgede (Cullen belirtisi), Lomber bölgelerde (Grey Turner belirtisi), inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) mavimsi mor lekeler, hemorajik pankreatiti gösteren fasiyal tabakalar boyunca subkutan dokuya kan veya kanlı asitin yayılmasıyla oluşan ve nadir rastlanan lezyonlardır (52,53).

AP olgularında, inflamatuvar olayın diafragmatik lenfatikler aracılığıyla toraksa geçmesi ve dolağımdaki toksik maddelerin alveollerdeki harabiyetine bağlı pulmoner semptom ve bulgular vakaların %20-40'ında görülür. Olguların 1/3'ünde solda daha sık olmak üzere her iki diafragma yükselme, solda daha sık plevral

effüzyon, akci er alt loblarında infiltrasyon ve atelektazi akut pankreatite e lik eden bulgulardır. %20 ARDS geli ir ve hastalı n iddeti ile paralel olup kötü prognoz i aretidir (54,55).

Hipokalsemik tetani nadir rastlanan (%1) ve kötü prognozu gösten bir bulgudur (56). Subkutan ya nekrozuna ba lı eritema nodozum benzeri lezyonlara hastalı n ileri evrelerinde rastlanabilir. kter vakaların % 30'unda görülür. Akut antral gastrit ve duodenite ba lı minor mukozal kanamalar olguların % 20'inde görülür. Abse veya psödokistin gastrointestinal kanala veya safra yollarına fistülizasyonu sonucu melena geli ebilir, ancak nadiren kan transfüzyonu gerektirecek iddette kanamaya neden olur (57).

Hipotansiyon ve ta ikardiden a ır oka kadar de i en ölçülerde kardiyovasküler depresyon olabilir. %30–40 oranında görülen bu duruma; kusma ile sıvı kaybı, retroperitoneal alana plazmanın kaçığı, atonik barsak lümeninde sıvının birikmesi ve hemorajiler neden olur.

A ır pankreatitte %40 oranında psödokist geli ir (58). Psödokistler %30 oranında ele gelen kitle ekinde kendini gösterir. Olguların %3 -7'inde pankreas absesi geli ir. Pankreatik absenin mortalitesi %25 -35 oranında olup, psödokist veya nekrotik alanların enfekte olması sonucu kabul edilir. Pankreas nekrozu bölgese l ya da yaygın, yüzeysel veya parankimal olabilir. Akut ataktan ortalama 7 -10 gün sonrasına kadar nekroz yakla ık %60 sterildir. Pankreas absesi geç komplikasyon olup 1–4 hafta sonra geli ir.

Hastaların %80'inde oligüri, proteinüri ve lökositüri görülebilir. %20–25 oranında akut böbrek yetmezli görülebilir ve bu durum %50 fatal seyirlidir. Renal ven trombozu ve renal kortikal nekroz nekrotizan pankeatitin fatal komplikasyonlarıdır (59).

### 3.10. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)

Oksijenin normal hücreler için toksik olabileceği ve doku hasarına yol açabileceği ve fikri ilk kez 1878'de Bert (60) tarafından ortaya atılmıştır. Bugün SOR'unun idantifiye edilmesi ve sitotoksik etkilerinin gösterilmesi ile Bert hipotezi doğrulanmıştır.

Normal koşullar altında, biyolojik sistemlerdeki moleküler oksijenin yaklaşık %95'i mitokondrial sitokrom oksidaz sisteminde dört elektron daha alarak, tetravalan indirgenmeyle suya dönüşür (61). Kalan moleküler oksijen univalan indirgenmeyle(kısmen indirgenmeyle) SOR'ni oluşturur. Bunlar süperoksit anyon ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve yüksek derecede reaktif olan hidroksil radikalidir ( $OH^-$ ). Süperoksit anyon ( $O_2^-$ ), moleküler oksijene tek bir elektronun eklenmesiyle, hidroksil radikali ise süperoksit radikalini hidrojen peroksitle bazı metal iyonları varlığında reaksiyona girmesi ile oluşur (62).

İskeleti, postiskeletik reperfüzyon, oksijen toksisitesi, radyasyon, kimyasal karsinogenezis ve çeşitli tip inflamatuvar reaksiyonlar gibi doku hasarlanmasının çeşitli formlarına neden olan süreçlerde, SOR'nin önemli mediyatörler olduğu ortaya konmuştur (63-67). Hücre membranları içinde hidroksil radikali, lipid peroksidasyonu olarak bilinen zincir reaksiyonunu başlatabilir. Lipid peroksidasyonunda; Poliansature yağ asitleri, suda eriyebilir maddelere yıkılır ve bu da membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur (62). Lizozomal membranların peroksidasyonu ise, lizozomal hidrolazların sitoplazmaya salınmasına yol açarak yine hücre ölümüne sebep olurlar (68). Ayrıca SOR'i, DNA'da mutasyonlar yapabilir (69); hyaluronik asit ve ilgili makromolekülleri depolimerize edebilirler.

### 3.11. Organizmanın SOR'ne Karşı Savunma Mekanizmaları

Dokuda oksidatif hasara karşı primer savunma sistemini; süperoksit dismutaz, katalaz, ve glutatyon peroksidaz enzimleri oluşturur. Süperoksit dismutaz'ın bilinen tek biyolojik etkisi, potansiyel olarak sitotoksik olan süperoksit anyonların ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve  $O_2$ 'ye katalitik dismutasyonudur (64,66,70).  $H_2O_2$ 'de potansiyel olarak sitotoksiktir fakat katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi intraselüler enzimler bu bileşeni  $H_2O$ 'ya katabolize etmektedir (64,66,71). Katalaz, bir hemoproteindir ve  $H_2O_2$ 'nin suya dekompozisyonunu katalize eder. Glutatyon peroksidaz ise selenyum içeren sitoplazmik bir enzimdir.  $H_2O_2$  veya organik peroksitlerin suya veya kendine uyan organik alkole dekompozisyonunu katalize eder (72).

Antioksidan enzimlere ek olarak, oksidanların neden olduğu doku hasarına karşı, ikinci kuşak savunmada askorbik asit, sistein gibi suda eriyen maddeler ve alfa-tokoferol, beta-karoten gibi yağda eriyen maddeler de antioksidan fonksiyon görürler (72).

### 3.12. Akut Pankreatit ve SOR'i

SOR'nin AP patogenezinde ki potansiyel rolü, Sanfey ve arkadaşlarının perfüze köpek pankreası modeliyle ortaya konmuştur (67,73). Bu otörler serbest yağ asitleri ile arteriel perfüzyon, bir süre total arteriel iskemi oluşturulması, pankreas kanalının parsiyel obstruksiyonu + sekretin stimülasyonu gibi çeşitli yöntemler kullanarak AP modelleri oluşturulmuş ve SOR'ni elimine eden enzimler (süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz ile köpek pankreasının perfüzyonunun AP gelişimine karşı önemli koruma sağladığını göstermişlerdir.

Serbest radikaller, pankreatik dokuda antioksidanların kaybına yol açarak iskemi-reperfüzyona bağlı asiner hücre hasarına katkıda bulunabilirler. Pankreasın

iskemi-reperfüzyon hasarı ile de ilgili spekülasyonlar vardır. Bu hasar mekani zması, kalp, ince ba ırsaklar ve iskelet kası gibi di er organlarda daha iyi tanımlanmı tır. Hasarlı dokuların reperfüz yonu; serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuvar sitokinlerin dola ıma salınımına ve bu da daha ileri hasarlara yol açabilmektedir. Ayrıca Serbest oksijen radikalleri asiner hücreler üzerine direkt toksik etki de gösterebilirler.

Guice ve arkadaşlarının yaptı ı bir çalı mada seruleinle induklenen AP'de SOD ve katalazın yararlı etkilerini göstermi ler (60). Bu çalı mada sıçanlara tek doz SOD ve katalaz kombinasyonunu serulein infuzyonundan sonra verdiklerinde sadece serulein verilen sıçanlarla kar ıla tırıldıklarında, pankreas a ırlı ında anlamlı azalma ve pankreas histopatolojisinde iyile me oldu unu tespit etmi ler.

Schoenberg ve arkadaşlarının (74) yaptı ı çalı mada serulein infuzyonundan 30 dk sonra pankreas dokusu konjuge dienes ve malonildialdehit düzeyinin arttı nı, ancak serulein infuzyonuna ba lamadan hem önce hemde sonra uygulanan SOD ve katalaz infüzyonlarının lipid peroksidasyonunu, zimogen degranülasyonunu ve doku nekrozunu önledi ini, bununla beraber doku ödemi ve inflamatuvar cevabın etkilenmedi ini bildirmi ler.

Dabrowski ve arkadaşlarının (75) seruleinle indukledikleri AP'de pankreas dokusunda lipid peroksidasyon artı na SOR'nin aracılık etti ini ortaya koymaktadır. Bu ara tırmacılar serulein infuzyonunun 3. saatinde pankreas dokusunda SOD aktivitesini dü ük ölçerken MDA aktivitesini yüksek ölçmü ler. 12. saatte ise SOD aktivitesi ölçülemedi olup MDA aktivitesi ise daha da artmı olarak ölçülmü .

Bu deneysel bulguların yanı sıra AP'in SOR'nin hastalı ı oldu unu destekleyen bir çalı mayı Kuklinski ve arkadaşları (76) bildirmi ler. Bu çalı mada AP'li bireylerde ya cins uyumlu normallere göre daha yüksek MDA düzeyleri



saptanırken, MDA düzeylerinin hastalık seyri esnasında ki serum kalsiyum düzeyleri ile ters korelasyon gösterdi ini bulmu lar. Ayrıca 24 saat içinde yapılan selenyum tedavisinin serum kalsiyum düzeyini normale tir di ini ve MDA düzeyinde ki artı ları azalttı ını saptamı lar. Yine bu çalı mada sodyum selenit tedavisi yapılan akut nekrotizan pankreatit’li 8 hastada mortalite olmamı ken, kontrol grubunda ki 9 hastadan 8’nin öldü ü görülmü (76).

Yine yapılan çe itli çalı malarda idetli AP ata ı geçiren hastalara antioksidan ajanlar verilerek hastalı ın tedavisine olumlu katkıları izlenmi (77).

### **3.13. Trimetazidine (TMZ)**

Trimetazidine(2,3,4-trimethoxybenzyl-piperazine dihydrochloride); do rudan hemodinamik etkisi olmayan bu ilaç hücresel düzeyde antiiskemik etki göstermektedir (78-80). TMZ; iskemik kalp hastalı ında egzersiz toleransını arttırdı ı, anjina e i ini yükseltti i deneysel ve klinik çalı malarda gösterilmi tir (81-83). TMZ, intraselüler asidozu azaltarak (84-86), yüksek enerjili fosfatların depleyosunu önleyerek (85), myokardda kalsiyum birikimini sınırlayarak (84,87,88), nötrofil akümülyosunu inhibe ederek (89-91) ve reperfüzyon esnasında meydana gelen SOR’nin zararlı etkilerinden myokardı koruyarak (92,93) kardiyoprotektif etki yaptı ı bilinmektedir.

### **3.14. Trimetazidine ve SOR’i**

Trimetazidine, iskemi ve enflamasyon esnasında ortaya çıkan SOR’nin zararlı etkilerine kar ı hücreyi koruyarak antioxida n etki göstermektedir (78-80,94). Ayrıca SOR’nin üretimini inhibisyonunu ve böylece membran lipidlerinin peroksidasyonunu azaltarak hücreyi korudu u yapılan çalı malarla tespit edilmi tir (80-91,94,95).

SOR'nin eliminasyonunda TMZ'nin etkinli ini ortaya koyan e itli çalı malar yapılmı tır. Yapılan bir çalı mada; kalp yetmezli ini provake etti i, enerji yönünden zengin bile ikleri tüketmek ve SOR'i üretmek süretiyle mitokondrial fonksiyonu deprese etti i bilinen bitkisel kaynaklı bir alkaloid olan monokratalin enjeksiyonu yanı sıra TMZ tedavisine alınan ratlarda sadece monokratalin verilen ratlara göre kardiyak yetersizli in daha hafif geli ti i ve ATP üretimi, MDA ile süperoksit olu umunun önemli ölçüde dü tü ü saptanmı tır (92). Benzer bir dü ünce ile SOR'i geli iminin etken oldu u dü ünülen doxorubicin'in myokard toksisitesine TMZ'in etkisini ara tırdıkları çalı mada, TMZ ile tedavi edilen ratlarda erken kardiyotoksik bulgularda önemli azalma gözlemi lerdir (93).

Yapılan farklı çalı malarda; daha önce tek böbre i alınmı ratlarda geli tirilen postiskemik akut böbrek yetersizli inde TMZ'nin antilipoperoksidan etkisi gösterilmı tır. Be gün süreyle oral yoldan 2.5 mg/kg/gün TMZ, di er gruba ise plasebo verilmı ve kalan tek böbre in pedikülünün oklüzyonu ve bunu izleyen reperfüzyondan sonra çıkarılan böbrek dokusunda TMZ alan grupta MDA düzeyinin anlamlı olarak azaldı ı bildirilmı tır (80,96).

Charlon ve arkadaş ları 5 gün süreyle 2,5 mg/kg dozda TMZ ile tedavi edilen sıçanların kalbini, aorttan sabit basınçla perfüze etmi ler. Bir total iskemi fazından sonra reperfüzyon yaparak likid azot içinde dondurmu lar. Bu alı mada, serbest radikallerin hücrel eliminasyonundan sorumlu temel enzimlerin aktivitesinin degi medi i, ancak TMZ ile tedavi edilen grupta, MDA konsantrasyonunda %17'lik bir azalma oldu u tespit edilmı . Ayrıca elektronik paramanyetik rezonans spektroskopisi ile lipid peroksitlere kar ılık gelen sinyalin TMZ alan grupta 2/3 oranında dü ük oldu u saptanmı tır (97). Aynı ekilde iskemi-reperfüzyona tabi tutulmu izole kalp üzerinde, elektronik paramanyetik rezonans spektroskopisinde

Maupoli ve arkadaşları, kalbin TMZ ile perfüze edilmesinin serbest radikallere bağlı sinyalde %20'lik bir azalmaya neden olduğunu bildirmişler (98).

Bir başka çalışmada ise, tedavi edici dozda TMZ alan sağlıklı gönüllülerden toplanan eritrositlerde, süperoksit anyonları ve diğer SOR'nin hücre membranına etkisinin hafiflediği, lipid peroksidasyon göstergelerinin azaldığı gözlemlenmiştir (95).

Bizim çalışmamızda güçlü antioksidan ve antiiskemik ajan olan trimetazidine'nin AP üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma Lokal Etik Kurulunun onayının alınmasını takiben Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 180-220gr arasında, Wistar-Albino cinsi 45 adet erkek rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar belirli gruplar halinde kafeslerde tutuldu ve ratların bakımında standart pellet yemi ve taze içme suyu kullanıldı. Ratlar sabit sıcaklık ve rutubet altında korundu. Tüm ratlar cerrahi işlemden 12 saat öncesinde aç ve susuz bırakıldı.

### 4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Denekler herbiri on beş rattan oluşan 3 gruba ayrıldı:

**Grup 1 (Kontrol grubu, n=15):** intraperitoneal %0,9 NaCl verilen grup

**Grup 2 (Çalışma grubu, n=15):** %0,9 NaCl ile hazırlanmış L-arginin (Sigma Chemical, St. Louis, MO. ABD) verilerek akut pankreatit oluşturulan grup.

**Grup 3 (Tedavi grubu):** Akut pankreatit oluşturulduktan sonra trimetazidine (Servier laboratuvarı, İstanbul) tedavisi uygulanan grup.

### 4.3. Yöntem

Bu çalışmada; birinci grupta ki ratlara intraperitoneal olarak 5 ml %0,9 NaCl solusyonu uygulandı. İkinci grupta ki ratlara akut pankreatit oluşturmak için 250mg / 100 gr dozunda %20'lik 0.15 M NaCl ile hazırlanmış L-arginin (Sigma Chemical, St. Louis, MO. ABD.) bir saat ara ile iki kez intraperitoneal olarak verildi. Üçüncü grupta ki ratlara ise 2. gruptaki gibi akut pankreatit indüklendikten 30 dk ve 12 saat sonra olmak üzere iki doz 5mg/kg/gün

trimetazidine ( Servier laboratuarı, stanbul) ntraperitoneal olarak verildi. Daha sonra ratlar 24 saat takip edildi ve 24 saat sonra ratlarda genel anestezi olu turularak cerrahi örnekleme yapıldı.

#### **4.4. Örneklerin alınması**

Genel anestezi olu turmak amacı ile her biri 0.25ml/100 gr vücut a ırlı ı dozunda olmak üzere 50 mg/ml konsantrasyonunda Ketamin HCL (Ketalar<sup>®</sup> Flakon, Eczacıba ı) ve 20 mg/ml konsantrasyonunda Xylazine HCL (Rhompon<sup>®</sup> Flakon, Bayer) ratların sa arka baca ndan intramuskuler olarak uygulandı. Anesteziden sonra karın tra ları yapılarak hayvanlarda operasyon sahası %10 Povidon odine ile temizlendi. Yalnızca insizyon uygulanacak saha açık kalacak ekilde steril olarak örtüldü. Tüm ratlarda orta hat karın insizyonu ile cilt, cilt altı, linea alba, ve periton açılarak batına girildi. Pankreas dokusu tümüyle çıkarıldı ve biyokimyasal incele me için kan alındı. Örnekleme yapıldıktan sonra ratların dekapitasyonla hayatlarına son verildi. Pankreas dokusu histopatolojik inceleme için %6'lık formaldehit solüsyonunda saklandı ve alınan mikroskopik kesitler hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı. Ratların serumunda Amilaz, TNF-alfa, L-1, L-6, LDH, ALT ve AST düzeylerine bakıldı.

#### **4.5. Sonuçların De erlendirilmesi**

Ratların çıkarılan pankreas dokusu Schmidt ve arkadaş larının kullandı ı skorlama sistemine göre histopatolojik olarak de erlendirildi(Tabl o-4)(99). Pankreas dokusundan alınan makroskopik kesitler Hemotoksilen -Eozin boyası ile boyandı. Histopatolojik inceleme ık mikroskopunda ve aynı patolog tarafından ancak denek grupları bilinmeden yapıldı. Histopatolojik

de erlendirmede pankreastaki ödem, asiner hücre nekrozu, hemoraji ve inflamasyon derecesine bakıldı.

Ratların kan örneklerinde serum amilaz, LDH, AST ve ALT düzeyleri ticari kitler kullanılarak Olympus-600 otoanalizatöründe, serum L1, L6 ve TNF-alfa düzeylerinin tayini ise Biosourche marka ticari kitler kullanılarak EL SA yöntemiyle tespit edildi.

#### **4.6. istatistiksel Yöntem**

Çalı mada elde edilen sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Çalı mada istatistiksel degerlendirme için kullanılan veriler, grup sayısı ikiden fazla oldu u için tek yönlü varyans analiz testi(Anova) seçildi. Grupların ikili kar ıla tırılmasında ise Man Whitney U testi kullanıldı.  $P<0,05$  degeri en dü ük anlamlılık de eri olarak kabul edildi.

**Tablo 4.** Histopatolojik Skorlama Sistemi

---

**ÖDEM**

0	Yok
1	nterlobler septalarda fokal geni leme
2	nterlobler septalarda diffüz geni leme
3	nterlobler septalarda diffüz, interasiner septalarda fokal geni leme
4	nterlobler septalarda diffüz, interasiner se ptalarda diffüz geni leme
5	+ hücreler arası mesafede geni leme

**AS NER HÜCRE NEKROZU**

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

**HEMORAJ**

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

**NFLAMASYON VE PER VASKÜLER NF LTRASYON**

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

---

## 5. BULGULAR

### 5.1. Biyokimyasal Bulgular

Çalı ma mada elde edilen biyokimyasal, sitolojik ve patolojik bulgular anlamlı olup biyokimyasal parametreler Tablo-5 de gruplarıyla birlikte kar ıla tırılmı tır. Tablo-5 de görüldü ü gibi tedavi grubu ile çalı ma grubu kar ıla tırıldığında AST, ALT ve Amilaz düzeylerinde tedavi grubunda çalı ma grubuna göre anlamlı bir azalma tespit edildi ( P<0.001). LDH düzeyinde de azalma vardı anc ak istatistiksel olarak anlamlı de ildi. Tedavi grubunda AST, ALT ve amilaz düzeyleri kontrol grubundan daha dü ük düzeyde olup, istatistiksel olarak anlamlı de ildi (P>0.05).

**Tablo 5.** Biyokimyasal Sonuçlar

Parametreler	Grup1 (Kontrol)	Grup2 (Çalı ma)	Grup3 (Tedavi)	P
AST (U/L)	189,26±38,15 <sup>a</sup>	265,66±43,40 <sup>b</sup>	176,84±16,64	a-grup1-2 P<0.001 b-grup2-3 P<0.001
ALT (U/L)	50,28±9,81	57,73±10,86 <sup>a</sup>	44,69±7,15	a-grup2-3 P<0.01
LDH (U/L)	1289±310,04 <sup>a</sup>	1616,14±326,95	1341,90±269,22	a-grup1-2 P<0.01
Amilaz (U/L)	1556±123 <sup>a</sup>	1915±250 <sup>b</sup>	1397±79	a-grup1-2 P<0.001 b-grup2-3 P<0.001

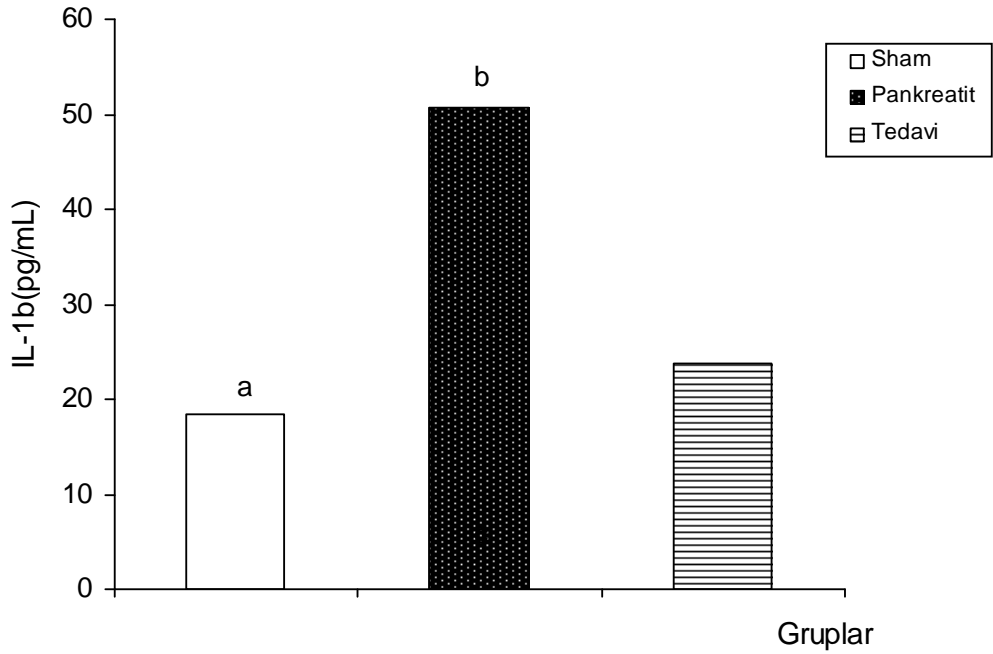


## 5.2. Sitolojik Bulgular

Sitolojik parametrelerden L-1b, L-6 ve TNF- alfa düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı. L-1b düzeyinin gruplar arasında ki değişimi ekil-8 de gösterilmiştir.

L-1b düzeyi tedavi grubunda çalışmaya grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $P<0.001$ ).

**ekil 8. L-1b Düzeyi:**

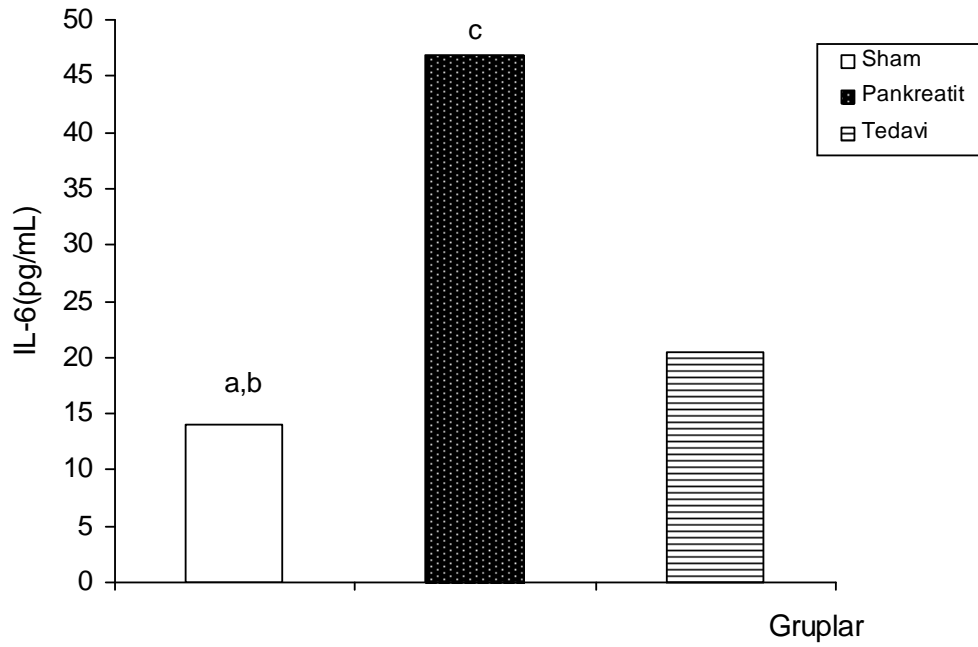


a-grup 1-2  $p<0.001$

b-grup 2-3  $p<0.001$

L-6 da proinflamatuvar bir sitokin olup L-6 nın gruplardaki düzeyi ekik-9 da gösterilmi tir. ekil-9' da da görüldü ü gibi tedavi grubunda L-6 düzeyinde çalı ma grubuna göre anlamlı bir azal ma vardı (P< 0.001).

**ekik 9. L-6 Düzeyi:**



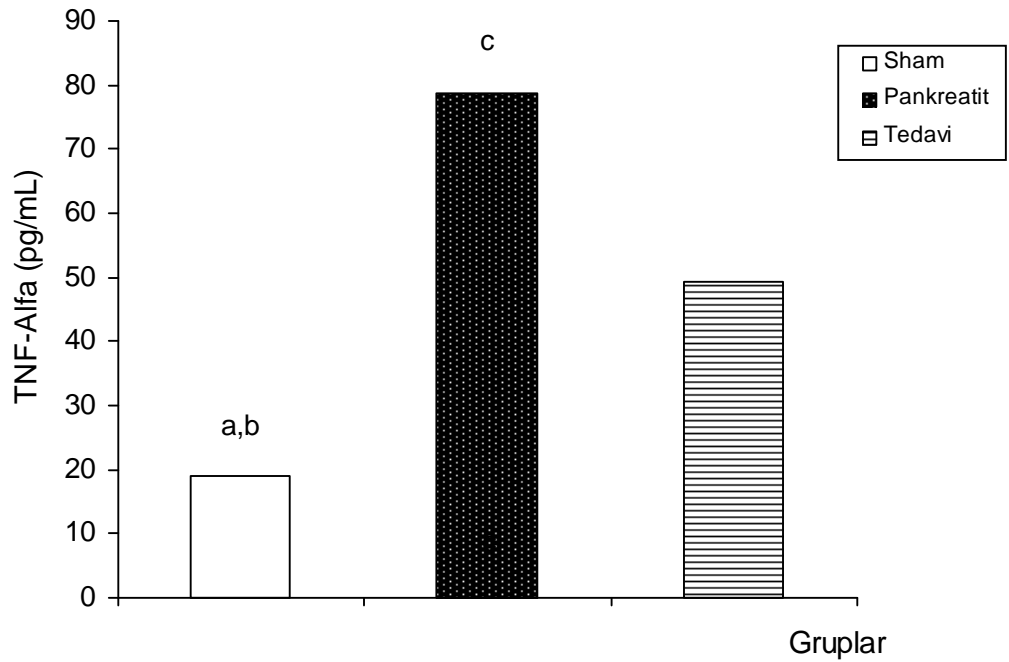
a-grup 1-2 p<0.001

b-grup 1-3 p<0.01

c-grup 2-3 p<0.001

Diğer bir proinflatuar sitokin olan TNF -Alfa'nın da gruplar arası düzeyi ekil-10' da gösterilmiştir. ekil-10 da da görüldüğü gibi tedavi grubu ile çalıma grubu karşılaştırıldığında tedavi grubunda TNF -Alfa düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ( $P<0.01$ ).

### ekil-10. TNF-Alfa Düzeyi:



a-grup 1-2  $p<0.001$

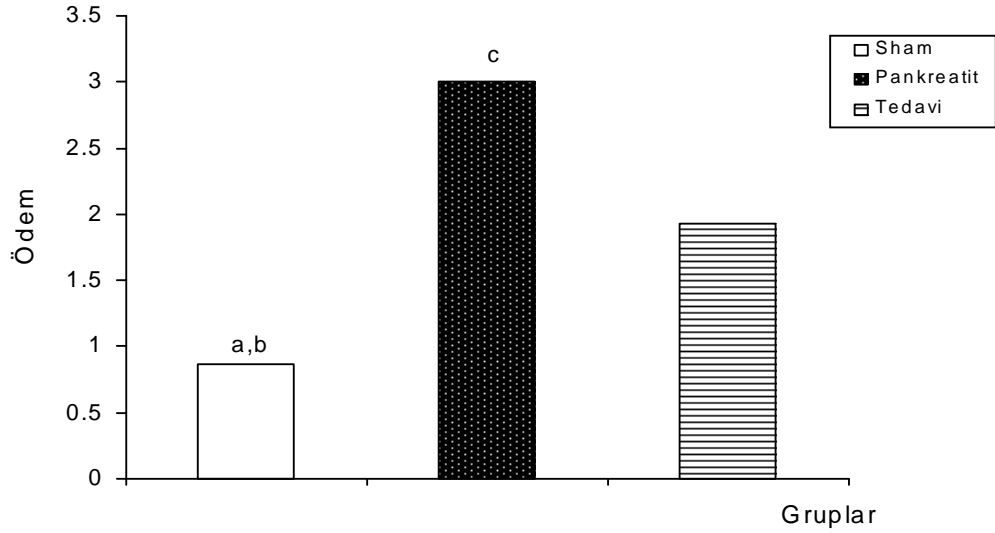
b-grup 1-3  $p<0.01$

c-grup 2-3  $p<0.01$

### 5.3.Patolojik Bulgular

Gruplar ödem açısından değerlendirildi inde ekil-11 de de görüldü ü gibi tedavi grubunda çalı ma grubuna nazaran ödem düzeyinde anlamlı azalma izlendi (P<0.01).

#### ekil-11. Ödem düzeyi:



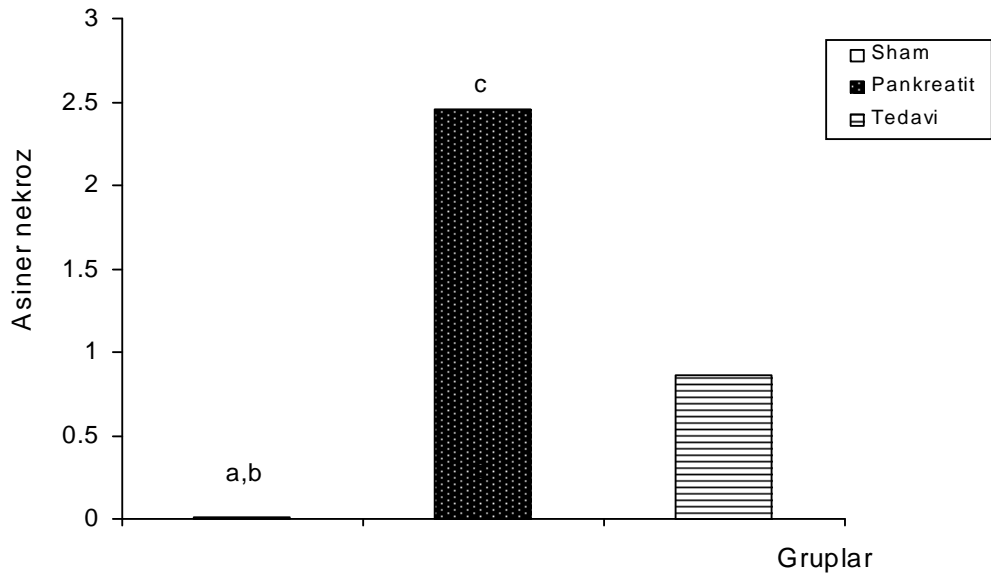
a-grup 1-2, p<0.001

b-grup 1-3 p<0.01

c-grup2-3 p<0.01

Gruplar asiner hücre nekrozu açısından kar ıla tırıldıklarında sham grubunda nekroz izlenmezken ekil-12 de de görüldü ü gibi tedavi grubunda çalı ma grubuna göre nekroz düzeyi anlamlı düzeyde dü ük izlendi( P<0.001).

**ekil-12. Nekroz düzeyi:**



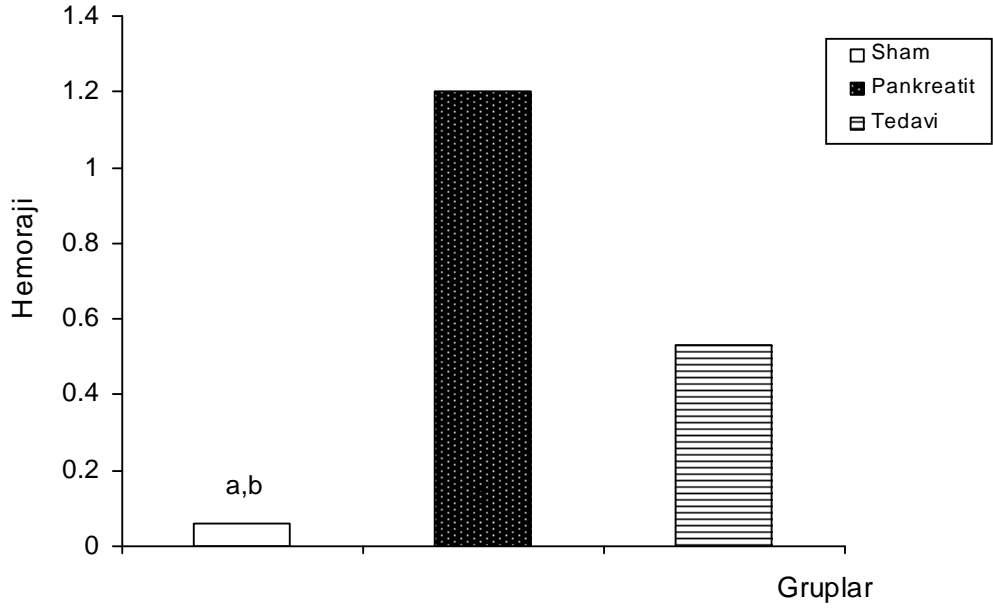
a-grup 1-2, p<0.001

b-grup 1-3 p<0.01

c-grup2-3 p<0.001

Gruplar patolojik olarak hemoraji açısından karşılaştırıldıklarında ekil-13 de görüldüğü gibi hemoraji düzeyi tedavi grubunda çalınma grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $P<0.05$ ).

**ekil-13. Hemoraji düzeyi:**

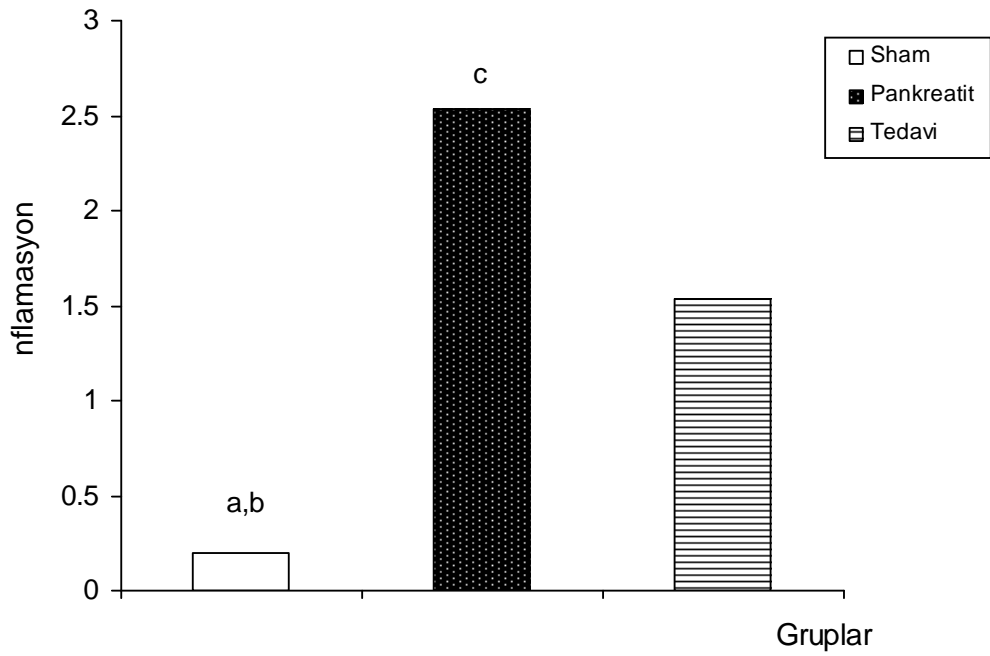


a-grup 1-2,  $p<0.001$

b-grup 2-3  $p<0.05$

Gruplar perivasküler enflamasyon açısından karşılaştırıldıklarında ekil-14 de görüldüğü gibi tedavi grubunda çalınma grubuna göre enflamasyon düzeyi anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu ( $p<0.01$ ).

**ekil-14. Enflamasyon düzeyi:**

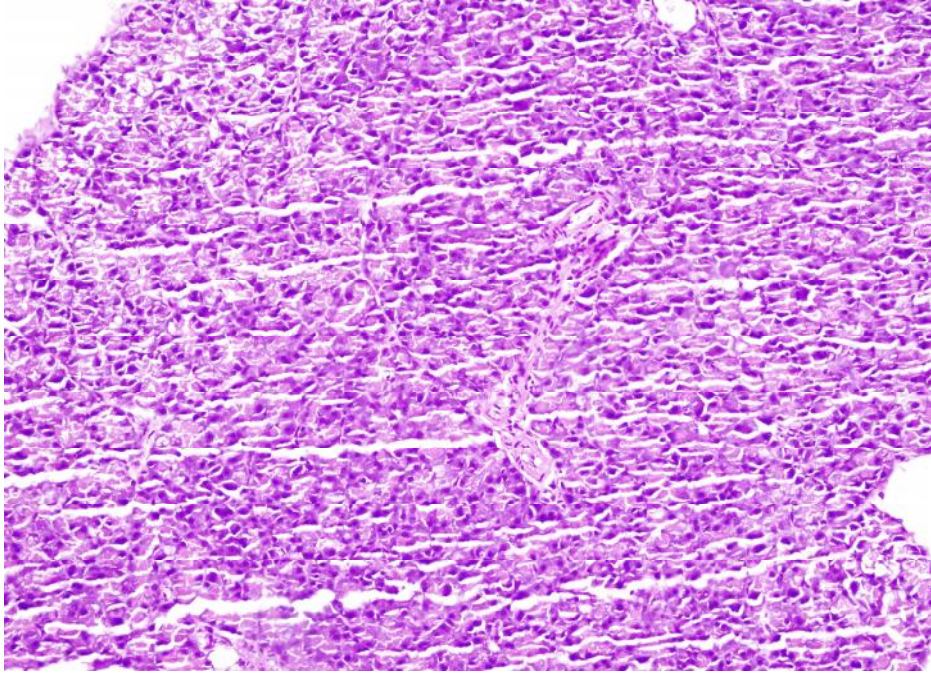


a-grup 1-2,  $p<0.001$

b-grup 1-3  $p<0.001$

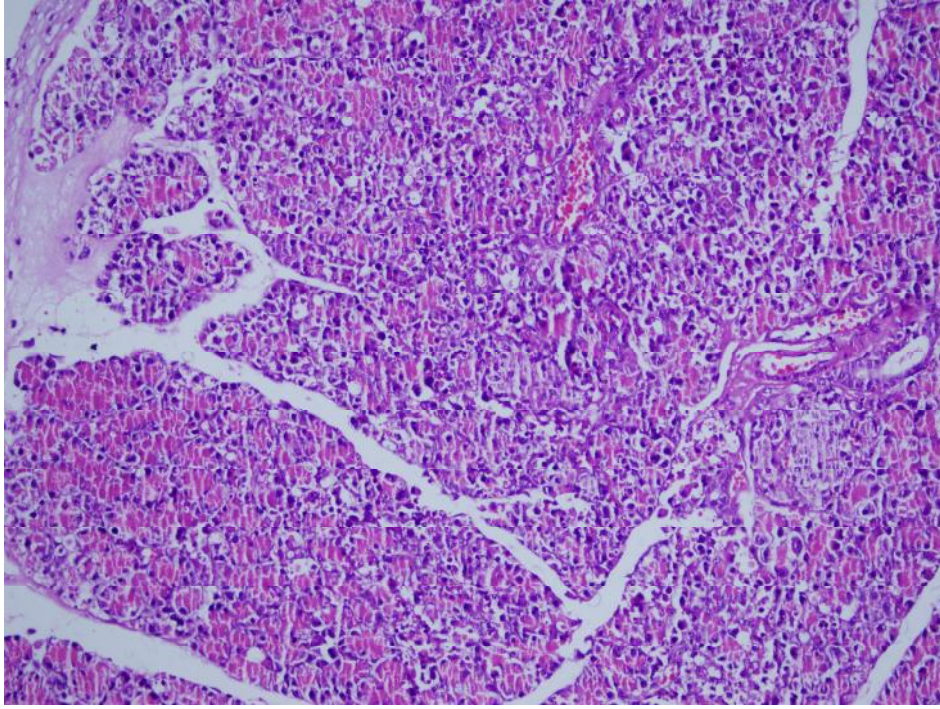
c-grup 2-3  $p<0.01$

ekil 15,16,17 de patolojik görünümler izlenmektedir. Pankreatit olu turulan çalı ma grubunda yo un nekroz, hemoraji ve ödem izlendi. Tedavi grubunda ise kontrol grubuna göre nekroz, hemoraji ve ödem düzeyi belirgin düzeyde gerilemi olarak izlendi.

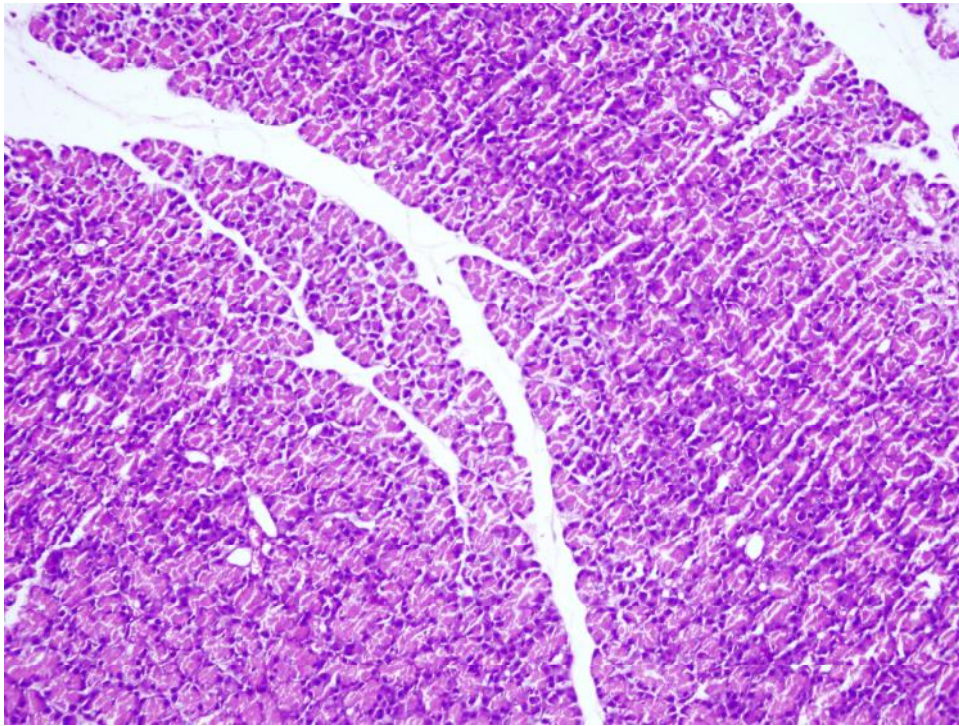


**ekil-15;** Normal pankreas dokusu( kontrol grubu) (HEx200)





**ekil-16:** Pankreatit olu turulan grup( çalı ma grubu) (HEX200)



**ekil-17:** Tedavi verilen grup (tedavi grubu) (HEX200)

## 6.TARTI MA

Akut Pankreatit morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık olup, fizyopatogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır . Akut pankreatit'in tedavisinde temel olarak vital bulgular izlenmekte, normal intravasküler volüm sürdürülmekte, elektrolit dengesi ve analjezi sağlanıp, muhtemel komplikasyonlara yönelik tedavi planlanmaktadır. AP tedavisinde bugüne kadar hiçbir ilaç uygulamasının yararı gösterilememiştir. Aprotinin, Gabeksat mesilat, glukagon ve kalsitonin gibi ilaçlar çeşitli çalışmalarda kullanılmış ama hiçbir yararlı etkisi saptanamamıştır (100,101). Somatostatin pankreasın enzim salgısını baskıladıktan teorik olarak AP'te yarar sağlayacağı düşünülmüştü ancak bir çok çalışmada ya çok az yararı bulunmuş veya faydası hiç olmamıştır (102-104). Akut pankreatitli hastalarda analjeziyi sağlamak için narkotik analjezikler dikkatle kullanılmalıdır. Petidin tercih edilen ajandır (105). Morfin oddi spazmı yapacağından dolayı analjezik olarak kullanılmamalıdır. Hafif ödematöz pankreatit'te antibiyoterapi rutin değildir. Ancak ranson değeri 3 ve üzerinde olanlarda, pankreatik veya peripankreatik nekrozu olanlarda antibiyotik kullanımı önerilmekte olup imipenem günümüzde en çok önerilen ilaçtır.

Pankreas salgılarının doku aralığına ekstrasvazasyonu sonrasında proteolitik enzimler, özellikle de tripsinojen aktive olarak pankreas dokusunda kendi kendini sindirme sürecini başlatır (106). Dokuda ödem, beraberinde mikrosirkülasyonda bozulma ve hücresel düzeyde iskemi gelişir. Dolaşım kusuru pankreasta inflamasyonun derinleşmesine ve toksik mediatörlerin (sertbest oksijen radikalleri vb.) birikmesine yol açar. İnflamatuvar infiltrasyon belirginleşir. Monosit ve makrofajlardan sitokinler salgılanmaya başlar (107-111).

Temel aminoasitlerin yüksek dozda rat pankreasında hasar oluşturularak akut pankreatit tablosunun gelişmesine yol açtıkları yapılan deneysel çalışmalar

sonucunda tespit edilmiştir. L-arginine ile oluşturulan akut pankreatitte L-1b, L-6 ve TNF-alfa düzeylerinde anlamlı olarak artış kaydedilmiştir. L-1b, L-6 ve TNF-alfa'nın L-arginine'nin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben peritoneal makrofajların uyarılması veya iddetli pankreas hasarında aktive olan makrofaj ve monositlerden salgılandığı ileri sürülmektedir (112-114). Czako ve arkadaşları (113) ratlarda L-arginine'nin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben geri dönüşlü pankreatit tablosunun gelişimini gösterdiler. Ancak L-arginine'nin pankreasta yaptığı patolojik değişikliğin mekanizmasını tam olarak açıklayamamışlardır. Bu araştırmacılar L-arginine verilmesini takiben serum amilaz aktivitesinin yükselmeye başlayarak 24'üncü saatte en üst düzeye ulaştığını ve takip eden saatlerde tedrici olarak düşü kaydederek 48'inci saatte kontrol grubuyla aynı değerlere indiğini gösterdiler.

Trimetazidine'nin doğrudan hemodinamik etkisi yoktur. Bu ilaç, hücresel oksijen tüketimini etkilemeden, iskeminin hücrede meydana getirdiği metabolik değişikliklere karşı hücreyi ve iskemik hücrenin enerji potansiyelini korur (78-80). Hücrenin ATP içeriğinin azalmasını engeller, hücre içi asidozu azaltır (84-86) ve hücreyi serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerine karşı korur (92,93).

Vaudry ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kurbağa modelinde periferik alanda serbest oksijen radikalleri oluşturmak üzere phenazine methosulfate (PMS) uygulanmış ve bunun sonucunda afferent nörotransmitter salınımında azalma meydana gelmiştir. Diğer yandan başka gruba da PMS ile birlikte trimetazidin uygulanmış ve TMZ'nin, PMS'in yaptığı etkileri önlediği görülmüş ve TMZ'nin kokleovestibüler sistem üzerinde iskeminin indüklediği serbest oksijen radikallerinin etkilerini ortadan kaldırdığı sonucuna varmışlardır (79).

Çalışmamızda; L-arginine solusyonunun intraperitoneal yolla ratlara enjeksiyonunu takiben kontrol grubuna göre serum AST, ALT, amilaz, LDH, L-1b,

L-6 ve TNF-alfa düzeylerinde belirgin bir yükselme izlenmi olup yine intraperitoneal yolla Trimetazidine tedavisi verilen tedavi grubunda bu parametrelerde anlamlı dü me bulundu (  $P<0.01$ ). Burada Trimetazidine'nin özellikle antiiskemik ve antioksidan etkisinin ön plana çıktığını dü ünülmektedir. AP indüksiyonuyla birlikte pankreatik mikrosirkülasyon bozulmakta ve böylece iskemi ve enflamasyon geli mektedir. iskemi ve enflamasyonla beraber SOR'nin üretimi de artmaktadır. Antioksidan bir ilaç olan trimetazidine SOR'nin zararlı etkilerine karşı hücreyi korumaktadır. iskemi ve enflamasyon geli ince AST, ALT, LDH ve amilaz düzeyleri ile birlikte proinflatuar sitokinler ( L-1b, L-6 ve TNF-alfa) serumda yükselmektedir. Do rudan hemodinamik etkisi olmayıp hücreyel düzeyde antiiskemik bir ilaç olan Trimetazidine'nin bu özelli inden dolayı hücreyel düzeyde iskemi ve beraberinde enflamasyonu geriletterek serum AST, ALT, amilaz, LDH, L-1b, L-6 ve TNF-alfa düzeylerinde belirgin azalma yapmı olabilir. Yine L-arginine verilerek pankreatit olu turulan çalı ma grubunda mikrosirkülasyonun bozulmasıyla beraber histopatolojik olarak ödem, asiner hücre nekrozu, hemoraji ve perivasküler enflamasyon düzeyinde belirgin artı mevcut iken antiiskemik ve antioksidan bir ilaç olan Trimetazidine ile tedavi verilen grubda bu parametrelerde çalı ma grubuna göre belirgin düzeyde dü ü tespit edildi (  $P<0.05$ ).

Sonuç olarak; trimetazidine güçlü antiiskemik ve antioksidan bir ajan olup akut pankreatit'in erken döneminde ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini elimine ederek biyokimyasal ve histopatolojik de i iklikleri belirgin ekilde geriletterek pankreası histolojik olarak korumaktadır. Bu sonuçlar trimetazidine'nin akut pankreatit'li vakalarda gösterilmi bir toksisitesi olmadığından, klinik uygulamada kullanılabilinece ini dü ündürmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed W.B. Saunders Company; 1997; p. 1156–1165.
2. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton& L ande; 1997; p. 1899–1905.
3. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y, editor. Pankreas Cerrahisi stanbul: Logos; 1991; p. 119–137.
4. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. Surg Clin North Am 1999; 79: 699–710.
5. Yavuz N, Ergüney S. Akut Pankreatitte serum elastaz 1'in tanısal ve prognostik de eri. Ça da Cerrahi Dergisi 1998; 7: 263-264.
6. Türkmen A. Dopamin, kortizol, dü ük molekül a ırlıklı heparin CY 216 ve dextran 40'ın akut pankreatit üzerine etkilerini kar ıla tıra n deneysel çalı ma. Cerrahpa a Tıp Fakültesi (uzmanlık tezi) 1994.
7. Edward L Bardley. ndications for Surgery in Necrotizing Pancreatitis - A Millennial Review. Pancreas 2001; 1: 1–3.
8. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The role of oxygen derived free radica ls in the pathogenesis of acute pankreatitis. Ann Surg 1984; 200: 405 –443.
9. Russel G, Postier MD. Past, present, and future of pancreatic surgery. Am J Surg 2001; 182:547–551.
10. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. n; Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of Surgery 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 116–125.
11. Junqueira L.C. Carneiro J. Kelley R.O. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998.
12. eftalio lu A. Genel & Özel nsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998.
13. Koçar .H. Mas R. Ünal M.T. Özütemiz Ö. Pankreatit'te Yeni Ufuklar. Ankara 2004; p. 1–5.
14. Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R, editor. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; 1992. p. 254–255.
15. Moore KL. The Abdomen. In: Gardner J, editor. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985. p. 220–224.

16. John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitabevleri; 2000; p. 345 -353.
17. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark OH, editor Textbook of endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 549–555.
18. Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology. 6th ed. London: W.B. Saunders company; 1981. p. 1322-1325.
19. Yamenel L, Mas MR, Comert B, et al. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis. Critical care 2005; 9:184 - 190
20. Bulbul N, Dogru O, Umac H, et al. The effects of melatonin and Pentoxifylline on L-arginine induced acute pancreatitis. Ulusal Travma Dergisi. 2005 Apr; 11(2):108–114.
21. Andre S. Matheus, Ana Maria M. Coelho, Cintia Y. Morioka, et al. Effect of inhibition of TNF- $\alpha$  in experimental acute pancreatitis: A study of systemic inflammatory process, pancreatic infection, and mortality rate. 2004; 11:54 -62.
22. Wei-Guo Zou, Dan-Song Wang, Ming-Fei Lang, et al. Human interleukin 10 gene therapy decreases the severity and mortality of lethal pancreatitis in rats. Journal of surgical research. 2002; 103: 121–126.
23. Anthony Z, Rongione, Howard A, et al. Interleukin -10 reduce circulating levels of serum cytokines in experimental pancreatitis. J Gastrointestinal Surgery 1997; 1:159–166.
24. Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surgery 1995; 82:6–13.
25. Munoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. Am Fam Physician. 2000 July 1; 62(1):164–74.
26. Topazian M, Gorelick FS. Acute pancreatitis Textbook of gastroenterology Edit Tadataka Yamada. Lippincott Williams and Wilkins 1999; 2: 2121 –2150.
27. Eastwood GL, Avunduk C: Manual of Gastroenterology, Little Brown and Company, 1988. Boston, p 231.
28. Avunduk C Manual of Gastroenterology, 3th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2002; p. 532-541.
29. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. N Engl. J. Med. 1999; 340:1412-1417.
30. Banks PA. Acute pancreatitis. Bockus Gastroenterology; Ed: Haubrich W. S, Schaffner F, Berk J. E; W. B. Saunders Com. Philadelphia, 1995; 2888-2917.

31. Gorelick FS. Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):305–310.
32. Migliori M, Manca M, Santini D, et al. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 272.
33. Ayten R, Çetinkaya Z, Yeniçerio lu A, Fırat Üniversitesi Sa lık Bilimleri Dergisi. 2007, Cilt 21, Sayı 3.
34. Diehl A. K, Holleman Jr DR, Chapman J. B. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1674.
35. Ros E, Navarro S, Bru C, et al. Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701.
36. Lankisch PG, Droege M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut* 1995; 37: 565.
37. Thomson JS, Bragg LE, Hodgan PE, et al. Postoperative pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 377–80.
38. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assesment of h yperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134.
39. Prinz RA, Aranha GV. The association of primary hyperparatiroidism and pancreatitis. *Am Surg* 1985; 51: 325–329.
40. Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis the role of lysosomes. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 934–938.
41. Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H et al; Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1989;97:1521 –1526.
42. Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H et al; Prognostic value of serum phospholipase A2 in acute pancreatitis. *Klin Wochenschr*. 1989;67:186 –189.
43. Anderson MC, Mohn WH, Method HL. An Evaluation of the Common Channel as a factor Pancreatic or Biliary Disease. *Ann Surg*. 1960; 151: 379 –390.
44. Lerch MM, saluja AK, Dawra R, et al: Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology*. 1992 ;103:205–213.
45. Geokas MC, Baltaxe HA, Banks PA, et al. Acute pancreatitis . *Ann Intern Med*. 1985;103:86–100.



46. Hahm KB, Kim JH, You BM, et al. Induction of apoptosis with an extract of *Artemisia asiatica* attenuates the severity of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Pancreas* 1998; 17: 153–157.
47. Frossard JL, Rubbio-Brand L, Wallig M.A, et al. Severe acute pancreatitis and reduced acinar cell apoptosis in the exocrine pancreas of mice deficient for the Cx 32 gene. *Gastroenterology* 2003; 124: 481–493.
48. Saluja AK, Donovan EA, Yamanaka K, et al. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997;113:304–310.
49. Halangk W, Kruger B, Ruthenburger M, et al. Trypsin activity is not involved in premature, intrapancreatic trypsinogen activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282:367–374.
50. Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. In: Zuidema GD, editor. *Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract.* 4th ed. W.B. Saunders Company 1996. p. 18 – 37.
51. Sabiston D. *Textbook of surgery.* Fourteenth edition: 1076 –1108.
52. Meyers MA, Feldberg MA, Oliphant M. Grey Turner's sign and Cullen's sign in acute pancreatitis. *Gastrointest Radiol.* 1989;14:31–37.
53. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol Obstet.* 1984;159:343–347.
54. Warshaw AL, Lesser PB, Rie M, et al. The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1975 ;182:505–510.
55. Liao CX. Clinical study of lung injury in acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1990 ;28:325–327.
56. Havala T, Shronts E, Cerra F. Nutritional support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1989;18:525–542.
57. Simma W, Brücke P. Diagnosis, therapy and sequelae of upper gastrointestinal haemorrhage in acute pancreatitis. *Wien Klin Wochenschr.* 1976;88:592–595.
58. Neme R, Georgescu I, Margaritescu D. Et al. The pancreatic pseudocyst late complication of the severe acute pancreatitis. Therapeutic options. *Chirurgia.* 2006;101:259–265.
59. Zhang XP, Whang L, Zhou YF. The Pathogenic Mechanism of Severe Acute Pancreatitis Complicated with Renal Injury. *Dig Dis Sci.* 2007; 28:122-128.
60. Guice KS, Miller DE; Oldham KT, et al. Superoxide dismutase and catalase: a possible role in established pancreatitis. *Am J Surg.* 1986;151:163–169.



61. Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1986;548:9–37.
62. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1990;492:153–68.
63. Baker GL, Corry RJ, Autor AP. Oxygen free radical induced damage in kidneys subjected to warm ischemia and reperfusion. Protective effect of superoxide dismutase. *Ann Surg.* 1998;202:628–641.
64. Fantone JC, Ward PA. Polymorphonuclear leukocyte-mediated cell and tissue injury: oxygen metabolites and their relations to human disease. *Hum Pathol.* 1985;16(10):973–8.
65. Parks Da, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia, and organ preservation. *Surgery.* 1993;94:428–432.
66. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The pathogenesis of acute pancreatitis. The source and role of oxygen-derived free radicals in three different experimental models. *Ann Surg.* 1985;201:633–639.
67. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JB. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1984;200:405–413.
68. Weisiger RA. Oxygen radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology.* 1996;90:494–496.
69. Hassan HM. Biosynthesis and regulation of superoxide dismutases. *Free Radical Biol Med.* 1998;5:377-385.
70. Proctor PH, Reynolds ES. Free radicals and disease in man. *Physiol Chem Phys Med NMR.* 1984;16:175–95.
71. McCord JM, Roy RS. The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. *Can J Physiol Pharmacol.* 1992 ;60:1346–1352.
72. Parks D: Oxygen radicals: Mediators of gastrointestinal pathophysiology. *Gut* 1989;30:293.
73. Sanfey H, Sarr MG, Bulkley GB, Cameron JL. Oxygen-derived free radicals and acute pancreatitis: a review. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1986;548:109–118.
74. Schoenberg MH, Büchler M, gaspar M. Et al. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut.* 1990 ;31:1138–1143.
75. Dabrowski A, Gabryelewicz A. et al. Oxygen-derived free radicals in cerulein-induced acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23:1245–1249.
76. Kuklinski B, Buchner M, Müller T, Schweder R. Anti-oxidative therapy of pancreatitis. *Z Gesamte nn Med.* 1992 ;47:239–245.

77. Virlos IT, Mason J, Schofield D. et al. Intravenous n-acetylcysteine, ascorbic acid and selenium-based anti-oxidant therapy in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:1262–1267.
78. Yukselen V, Karaoglu AO, Yenisey C, et al. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Journal of surgery* 2005;13: 505 –509.
79. Aubert A, Bernard C, Clauser P, et al. Cellular anti -ischemic agent, trimetazidine prevents the deleterious effects of oxygen free -radicals on the internal ear. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1990;107: 122 -127.
80. Devinder Singh, Kanwaljit Chopra. Effect of trimetazidine on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Pharmacological Research* 2004;50:623 –629.
81. Bricaud H, Brottier L, Barat JL. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990;4:861–865.
82. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double -blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990;4:853–859.
83. Mueller HS, Chahine RA. Interim report of multicenter double -blind, placebo-controlled studies of nifedipine in chronic stable angina. *Am J Med.* 1981;71:645–657.
84. Renaud JF. Internal pH, Na<sup>+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1988;1:677–686.
85. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: <sup>31</sup>P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1997;286:97–110.
86. Lagadic-Gossman D, Prigent KLE, Feuvray D. Effects of trimetazidine on Ph regulation in the rat isolated ventricular myocyte. *Br. J. Pharmacol.* 1996;117:831–838.
87. Yanagisawa T, Satoh K, Taira N. Simultaneous assessment of the effects of trimetazidine on the myocardium and coronary vasculature of the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1996;237:316–29.
88. Maridonneau I, Garay RP; Braquet P. The effect of lipid peroxidation on transport function in human erythrocytes. *Biomed Biochim Acta.* 1983;42:58–62.
89. Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22:828–833.

90. Tritto I, Wang P, Kuppusamy P, et al. The anti-anginal Drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46:89–98.
91. Karayaylali I, Emre M, Seyrek N, et al. Nonsynergistic effects of trimetazidine and selenium combination therapy on renal ischemic -reperfusion injury in rats. *Adv ther.* 2004;21:47–60.
92. Guarnieri C, Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle of monocrotaline - treated rats. *Biochem Pharmacol.* 1988;24:4685–4688.
93. Perletti G, monti E, Paracchini L. Et al. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989;302:280–289.
94. Ünal ÖF, Ghoreishi SM, Ata A, et al. Prevention of gentamicin. nduced ototoxicity by trimetazidine in animal mod el. *Journal of pediatric Otorhinolaryngology.*2005; 20: 193–199.
95. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J clin Pharmacol.* 1985;20:148–151.
96. Catroux P, Cambar J, Benchekroun N. et al. Antilipoperoxydant effect of trimetazidine in post ischaemic acute renal failure in the rat. *Adv Exp Med Biol.* 1990;264:383–388.
97. Charlon V, Boucher F, Clauser P. et al. Effect of a 5 day trimetazidine pretreatment in a model of ischemic and reperfused isolated rat heart: spin trapping experiments. *Adv Exp Med Biol.* 1990;264:377 –382.
98. Maupoil V, Rochette L, Tabard A. et al. Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart by electron paramagnetic resonance spectroscopy: effect of trimetazidine. *Adv Exp Med Biol.* 1990;264:373 –376.
99. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, et al. A beter model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 2002; 215:44 –56.
100. mrie CW, Benjamin S, Ferguson JC: A single centre double blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.*1998;65:337.
101. MRC Multicentre Trial of Glucagon and Aprotinin. Death from acute pancreatitis. 1977;2:632.
102. Choi TK, Mok F, Zhan WH et al: Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. A proepective randomized controlled trial.*Gut* 1989;30:223.
103. D’Amico D, Favia G, Biasiato R: The use of somatostatin in acute pancreatitis. Results of a multicenter trial. *Hepatogastroenterology.* 1990;37:92.

104. Usadel KH, Uberla KK, Leuschner U: Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: result of a multicenter double-blind trial. *Dig Dis Sci.* 1985;30:992.
105. Carter DC. Acute pancreatitis. Ed: Garden OJ. *Hepatobiliary and pancreatic surgery.* W:B: Saunders company 1997;14: 259–295.
106. Ranson JHC. Acute pancreatitis: Pathogenesis, outcome and treatment. *Clin gastroenterol* 1984;13: 843–861.
107. Kaska M, Pospisilova B, Slizova D. Pathomorphological changes in microcirculation of pancreas during experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 2000; 47: 1570–1574.
108. Eubanks JW, Sabek O, Kotb M et al. Acute pancreatitis. Induced cytokine production in endotoxin-resistant mice. *Ann surgery* 1998; 227:904-911.
109. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am j surgery* 1998; 175: 76–83.
110. Rau B, Poch B, Gansauge F et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis. *Ann surg* 2000; 231: 352-360.
111. De Beaux AC, Ross JA, Maingay JP et al. Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. *Br J surg* 1996; 83: 1071-1075.
112. Czako L, Takacs T, Varga IS et al. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1770-1777.
113. Czako L, Takacs T, Varga IS et al. The pathogenesis of Larginine induced acute necrotizing pancreatitis: inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. *J Physiol Paris* 2000;94: 43–50.
114. Satoshi T, Hiroshi I, Yoshinori O et al. New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 367-374.

## 8.ÖZGEÇM

1976 yılında Elazı il Maden ilçesinde do dum. İlk ve orta öğrenimimi Gezin Atatürk İlkö retim okulunda, lise öğrenimi mi ise Elazı Merkez Endüstri Meslek Lisesinde tamamladım. 1995 yılında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2001 yılında tıp fakültesinden mezun olduktan sonra, Ergani Devlet Hastanesinde pratisyen Hekim olarak çalış tım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nı kazandım ve halen burada Genel Cerrahi Asistan Doktoru olarak görev yapmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım...