

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI**

**RATLARDA OLUŞTURULAN AKUT NEKROTİZAN PANKREATİTTE SERUM  
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA) DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ERSİN DÖNDER**

**TRABZON-2011**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI**

**RATLARDA OLUŞTURULAN AKUT NEKROTİZAN PANKREATİTTE SERUM  
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA) DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ROLÜ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Ersin DÖNDER**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Serdar TÜRKYILMAZ**

**TRABZON-2011**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini ve birikimlerini bizimle paylaşan, bundan sonraki mesleki hayatımda büyük güven içinde mesleğimi icra edebileceğim bir mertebeye beni ulaştırmak için samimi gayretlerini esirgemeyen Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mithat Kerim Arslan olmak üzere bütün hocalarıma,

Tez çalışmalarımda desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Serdar Türkyılmaz, asistan arkadaşım Dr. A. H. Özhan Ulusan, Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Birgül Kural Vanizor, istatistik çalışmalarımda yardımları dolayısıyla Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Murat Topbaş'a,

Asistanlığım süresinde kader birliğimiz olan, çok değerli asistan arkadaşlarıma, Servis, poliklinik ve ameliyathane çalışmalarımda mesaimi paylaştığım hemşirelerimize ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Servis işlerimizde zor günlerimizde bizimle çalışan intern doktor arkadaşlarıma, Beni bu günlere getiren fedakârlıklarını benden esirgemeyen annem ve babama, Tüm çalışma hayatım boyunca, zor anlarımda yanımda olarak desteğini esirgemeyen eşim Funda ve kızım Öykü Duru'ya,

Bundan sonraki hayatımda önemlerini aynı derecede koruyacak oldukları inancı ile teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ersin DÖNDER

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pankreas Embriyolojisi	2
2.2. Pankreasın Anatomisi	3
2.2.1. Pankreasın Bölümleri	4
2.2.2. Pankreasın Kanlanması	5
2.2.3. Pankreasın Kanalları	6
2.2.4. Pankreasın Lenfatik Drenajı	7
2.2.5. Pankreasın Sinirleri	8
2.3. Ratlarda Pankreas Anatomisi	9
2.4. Pankreasın Histolojisi	10
2.5. Pankreasın Fizyolojisi	12
2.5.1. Ekzokrin Pankreas Salgısının Kontrolü	13
2.5.2. Ekzokrin Pankreas Sekresyonunun Fazları	14
2.5.3. Pankreas Fonksiyon Testleri	15
2.5.3.1. Direkt Testler	15
2.5.3.2. İndirekt Testler	15
2.5.4. Endokrin Fonksiyon	16
2.5.4.1. Alfa Hücreleri	16
2.5.4.2. Beta Hücreleri	17
2.5.4.3. D Hücreleri veya Delta Hücreleri	17
2.5.4.4. PP Hücreleri	18
2.6. Akut Pankreatit	19

2.6.1. Tanım	19
2.6.2. Etiyoloji	20
2.6.2.1. Alkol	20
2.6.2.2. Safra Taşları	23
2.6.2.3. Travma (iatrojenik)	24
2.6.2.4. Duktal Tıkanıklar	25
2.6.2.5. Pankreas Divisum	25
2.6.2.6. Enfeksiyonlar	25
2.6.2.7. İlaçlar	26
2.6.2.8. Metabolik Bozukluklar	26
2.6.2.9. İskemi	26
2.6.2.10. Diğer Nedenler	27
2.6.3. Patogenez	28
2.6.3.1. Obstrüksiyon Sekresyon Teorisi	28
2.6.3.2. Ortak Kanal Teorisi	28
2.6.3.3. Duodenal Reflü Teorisi	29
2.6.3.4. Pankreatik Kanal Geçirgenliğinde Artış	29
2.6.3.5. Enzim Otoaktivasyon Teorisi	29
2.6.4. Patoloji	31
2.6.4.1. Akut ödematöz pankreatit	32
2.6.4.2. Akut Nekrotizan Pankreatit	32
2.6.5. Tanı	33
2.6.5.1. Akut Pankreatit Kliniği	33
2.6.5.2. Biyokimyasal Parametreler	34
2.6.5.2.1. Amilaz	34
2.6.5.2.2. Lipaz	35
2.6.5.2.3. Tripsin	35
2.6.5.2.4. Fosfolipaz-A	36
2.6.5.2.5. Karboksipeptidaz	37
2.6.5.2.6. Serum Elastaz-1	37
2.6.5.2.7. Diğer Laboratuvar Tetkikleri	37
2.6.5.3. Görüntüleme Yöntemleri	37
2.6.5.3.1. Düz Grafiler	37

2.6.5.3.2. Ultrasonografi	38
2.6.5.3.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	38
2.6.5.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	38
2.6.5.3.5. ERCP	39
2.6.6. Pankreatit Şiddetinin Belirlenmesi	39
2.6.6.1. Ranson Kriterleri	39
2.6.6.2. Biyokimyasal göstergeler	40
2.6.6.3. Radyolojik Göstergeler	41
2.6.6.4. APACHE II Skorlaması	41
2.6.7. Akut Pankreatitin Komplikasyonları	42
2.6.8. Tedavi	43
2.6.8.1. Medikal Tedavi	43
2.6.8.1.1. Standart Destek Tedavileri	44
2.6.8.1.2. Pankreatik Ekzokrin Sekresyonun Baskılanması	46
2.6.8.1.3. Pankreatik Enzim İnhibisyonu	46
2.6.8.1.4. İntraperitoneal Toksik Maddelerin Eliminasyonu	46
2.6.8.1.5. Antibiyoterapi	47
2.6.8.2. Cerrahi Tedavi	47
2.6.9. Akut Pankreatitin Komplikasyonları	48
2.7. İskemik Modifiye Albumin (İMA)	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. Hayvanlar	53
3.2. İlaçlar	53
3.3. Akut Pankreatit Oluşturulması	54
3.4. Çalışma Grupları	56
3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması	57
3.6. İstatistik	57
3.7. Histopatolojik İncelemeler	58
3.8. Biyokimyasal İncelemeler	59
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	70
7. ÖZET	71

8. SUMMARY	72
9. KAYNAKLAR	73

## KISALTMALAR DİZİNİ

AÖP	: Akut ödematöz pankreatit
ANP	: Akut nekrotizan pankreatit
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
IMA	: İskemik modifiye albumin
ALT	: Alanin amino transferaz
BUN	: Kan üre azotu
CCK	: Kolesistokinin
ERCP	: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
VİP	: Vazoaktif inhibitör peptid
PP	: Pankreatik polipeptid
DDL	: Dideoksinozin
TAP	: Tripsinojen aktivasyon peptid
SPINK- 1	: Serin proteaz inhibitör kazal tip 1
NF-κβ	: Nükleer faktör kappa beta
DNA	: Deoksiribonükleik asit
SIRS	: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
ARDS	: Adult respiratuvar distres sendromu
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, çeşitli çevre dokular veya uzak organ sistemleri tutulumu ile beraber seyrebilen pankreasın akut inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Akut pankreatitin patofizyolojisindeki en önemli iki olay pankreas otodigestyonu ve pankreas mikrosirkülasyonunun bozulmasıdır. Akut nekrotizan pankreatitte gelişen mikrosirkülasyon bozukluklarında; vasküler permeabilite artışı, iskemi, intravasküler koagülasyon, yetersiz kapiller ve venöz drenajın yanında özellikle kapiller staz etkili olmaktadır (2). Lokal inflamasyonun ve sistemik komplikasyonların şiddeti; aşırı sitokin salınımı, histamin, prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler, nitrik oksid, trombosit aktive edici faktör (PAF), serbest oksijen radikalleri v.b. mediatörlerin aktive ettiği pankreas asiner nekrozu ve bunun sonucunda gelişen bakteriyel kontaminasyon ile ilişkilidir (3,4,8-12,15,16).

Hastaların % 80'inde gelişen pankreatit tablosu kendini sınırlayan, nadiren lokal veya sistemik komplikasyonları gelişen ve genel destek tedavisiyle düzelebilen akut ödematöz pankreatit (AÖP) tipindedir. % 20 hastada ise organ yetmezliklerinin görülebildiği, morbidite ve mortalitenin yüksek oranda seyrettiği akut nekrotizan pankreatit (ANP) görülür (11). Günümüzde sıvı tedavisi, akciğer bakımı ve beslenme desteğindeki gelişmelere rağmen akut nekrotizan pankreatitin hala % 6.2 ile % 20.8 arasında değişen yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu bilinmektedir (9,15,16).

İskemik modifiye albumin (İMA), iskemik hasarın değerlendirilmesi için son zamanlarda kullanılan bir belirteçtir. Hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskemiye bağlı olarak gelişen patofizyolojik olaylar, albüminin N-Terminal ucunda değişikliklere sebep olur. ABC testi ile ölçülebilen İMA iskeminin çok erken bir belirteci olarak kullanılabilir. Nitekim İMA'nın miyokard iskemisinde önemli bir biyomarkır olduğu FDA tarafından onaylanmıştır (6).

Bu çalışmanın amacı; deneysel olarak akut nekrotizan pankreatit geliştirilen ratlarda prognostik bir belirteç olarak değerini tespit edebilmek için serum İMA düzeyi pankreatitin şiddeti ve histopatolojisindeki değişikliklerle ilişkisini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

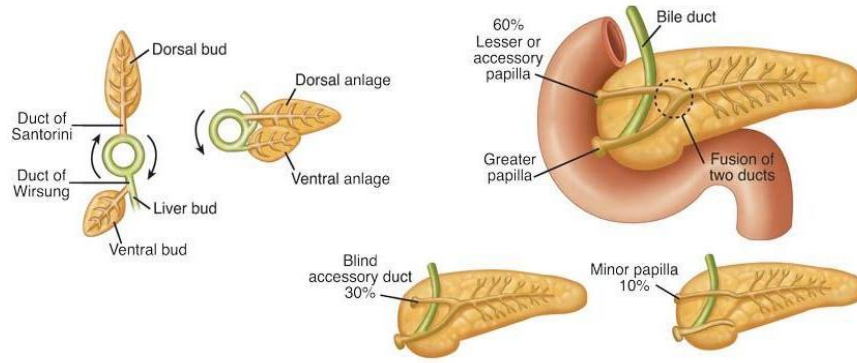
Pankreas varlığı çok eski yıllardan beri bilinen ekzokrin ve endokrin salgılama görevi bulunan bir organdır. Tarihte ilk kez Herophilus MÖ 300 yıllarında pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, Rufus tarafından organ "pankreas" olarak isimlendirilmiştir. Bu isim organın kemik veya kıkırdak doku içermemesinden dolayı seçilmiştir. 1642 yılında Alman Doktor Johann Wirsung tarafından Wirsung kanalı tarif edilmiş, 1720 yılında Vater tarafından kanalın duodenuma açılım şekli ortaya konulmuş, 1734 yılında ise İtalyan anatomist G.D. Santorini tarafından kendi ismi ile anılan aksesuar kanalı tanımlamıştır (17).

### 2.1. Pankreas Embriyolojisi

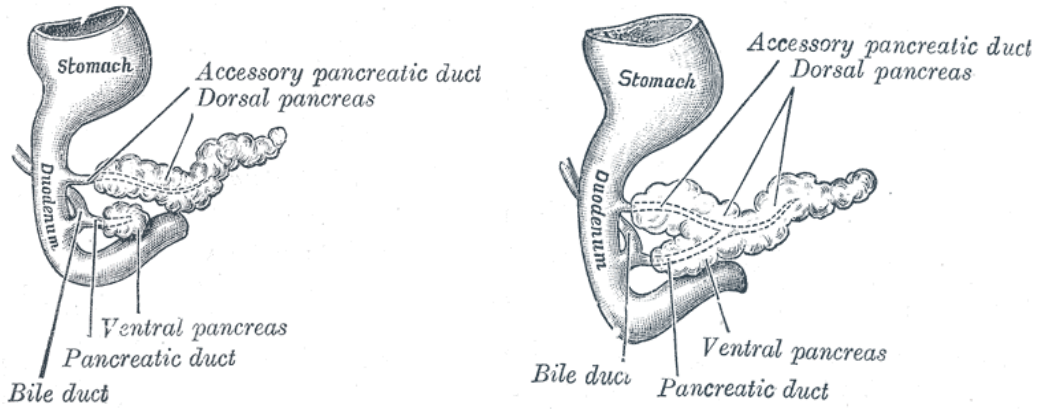
Fetal hayatın dördüncü haftasında ön barsağın kaudal kısmında ön ve arka pankreas tomurcukları oluşur. Embriyolojik hayatın 37. gününde her iki çıkıntı da sırasıyla 90 ve 270 derece rotasyon yapar ve yaklaşık 6. hafta içinde ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında birbiriyle birleşir. Ardından duodenumun saat yönündeki rotasyonuna bağlı olarak pankreas da sola kayar. Erişkinde sadece pankreas başının kaudal kısmı ile processus uncinatus ventral pankreastan kaynaklanırken pankreas başının kranial kısmı, gövdenin tamamı ve kuyruk dorsal pankreastan köken alır. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşerek ana pankreas kanalını (Wirsung) oluşturur (Resim 1-2) Küçük bir kısım aksesuar kanal (Santorini) olarak kalır. İnsanların % 5-10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreasın büyük çoğunluğu Santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile birlikte papilla vateriye açılır (17).

## 2.2. Pankreasın Anatomisi

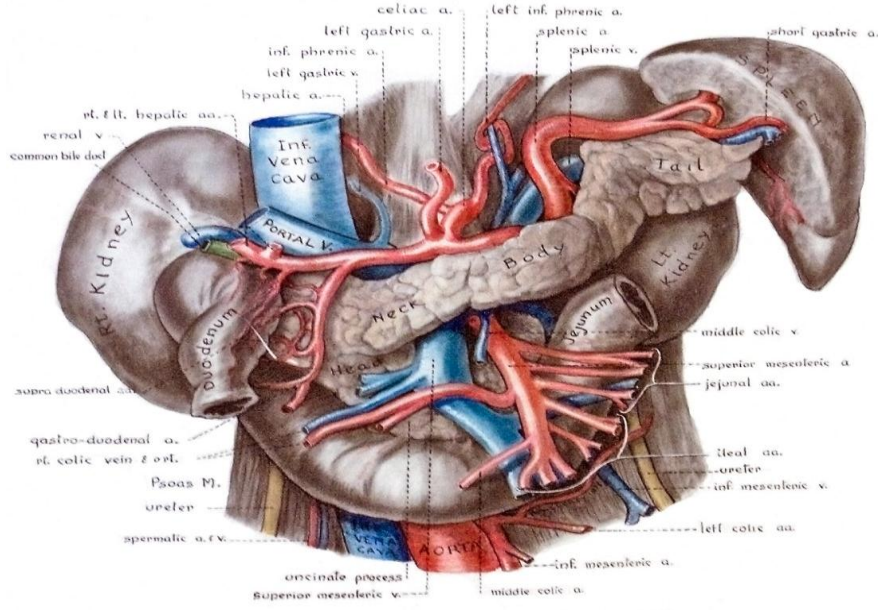
Pankreas, 1. ve 2. lomber vertebra hizasında retroperitoneal bölgede yer alan, karın arka duvarını sağdan sola ve hafifçe aşağıdan yukarıya doğru çaprazlayarak duodenal kavisin medial kenarından dalak hilusuna kadar uzanan bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90 gr ağırlığında, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır (14).



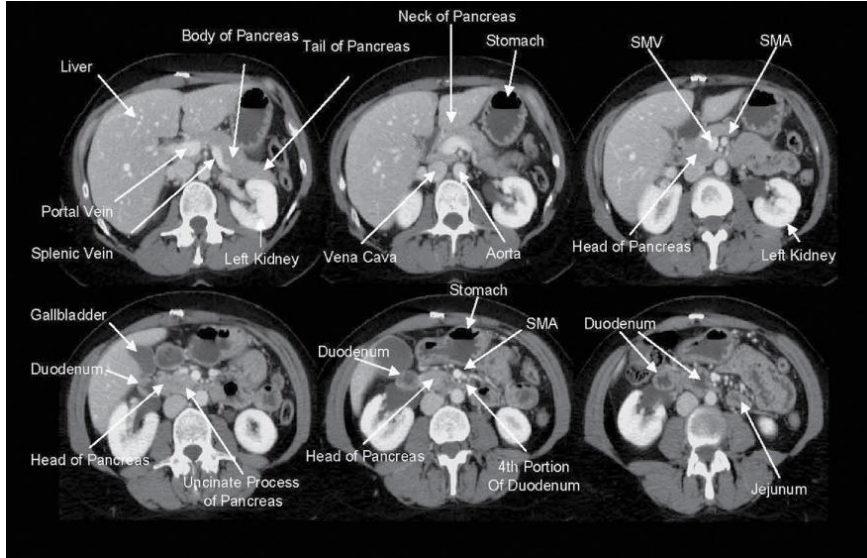
**Resim 1.** Pankreasın embriyolojik gelişimi (5)



**Resim 2.** Pankreasın embriyolojik gelişimi



**Resim 3. Pankreasın komşulukları (64)**



**Resim 4. Pankreasın komşulukları (5)**

### 2.2.1. Pankreasın Bölümleri

Pankreas anatomik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 4 bölüme ayrılır. Baş kısmı duodenumun C şeklindeki kavsi içinde yerleşmiştir ve 2. lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Pankreas başı önde transvers mezokolon, arkada ise vena kava inferior, sağ renal arter ve her iki renal ven ile komşudur. Pankreas boynu portal

venin önünde yer alır. Pankreas boynunun arkasında süperior mezenterik ven renal ven ile birleşerek portal veni oluşturur. İnférieur mezenterik ven ise splenik vene, süperior mezenterik vene dökülür veya her iki venle aynı yerde birleşerek portal sisteme katılır. Süperior mezenterik arter, süperior mezenterik venin sol tarafında ve ona paralel olarak uzanır. Unsinat proses ve pankreas başı portal venin sağ tarafından çevresini sarar ve süperior mezenterik arter ile süperior mezenterik ven arasındaki boşluğun yakınında sonlanır. Pankreas başı ile unsinat prosesin venleri portal vene sağdan ve arka taraftan drene olurken portal venin ön duvarına pankreastan gelen ven yoktur. Pankreas başının arka yüzündeki derin sulkus boyunca ilerleyen koledok Wirsung kanalıyla birleşerek duodenuma açılır. Gövde ve kuyruğun üst kenarının arkasında splenik arter ve ven yer alır. Pankreas gövdesi aortanın önünde bulunur ve gövdenin alt kenarına transvers mezokolon yapışıktır. Pankreas kuyruğu sol böbreğin önünde yer alır ve dalak hilusuna doğru uzanır (5). Pankreasın komşulukları Resim 3 ve 4'te gösterilmiştir.

### **2.2.2. Pankreasın Kanlanması**

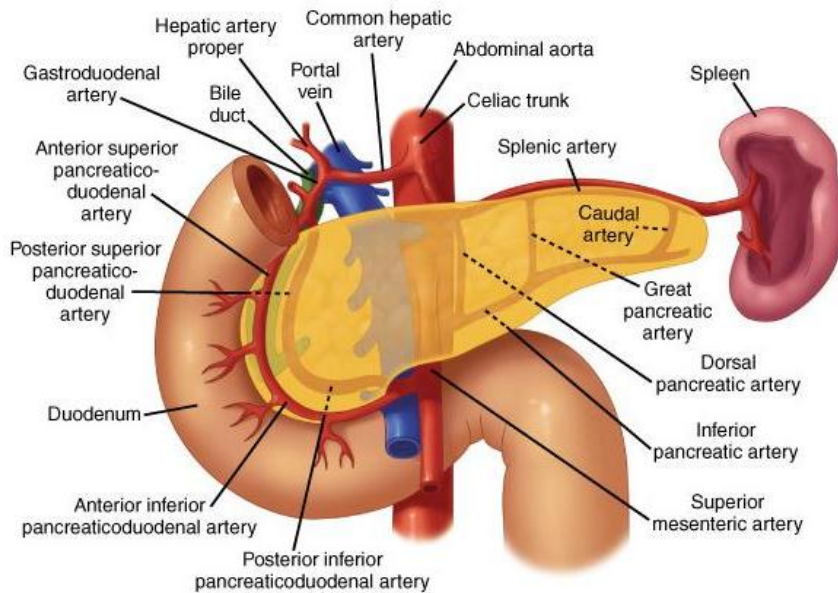
Pankreasın arteriyel kanlanması a. splenica, a. pancreaticoduodenalis superior (a. gastroduodenalisin dalı) ve a. pancreaticoduodenalis inferior (a. mesenterica süperior'un dalı) ile sağlanır (Resim 5). Gastroduodenal arter duodenumun ilk kısmının arkasından geçerken süperior anterior ve posterior pankreatikoduodenal arterleri verir. Süperior mezenterik arter pankreas boynunun alt kenarında inferior pankreatik arteri verir. Bu arter daha sonra ön ve arka dallarına ayrılır. Süperior ve inferior pankreatikoduodenal arter duodenum kavsinin iç kısmı boyunca pankreas çevresinde birleşerek hem duodenuma hem de pankreasa çok sayıda dal verir. Gövde ve kuyruk kısmının arteriyel kanlanması ise % 40 splenik arterden, % 22 çölyak arterden, % 14 süperior mezenterik arterden, % 12 ise ana hepatik arterden köken alan dorsal pankreatik arter ile sağlanır (42). Superior mezenterik arterden köken alan inferior pankreatik arter, pankreasın alt kenarı boyunca dalağa doğru ilerler. Pankreasın gövde ve kuyruğu boyunca splenik arter ile inferior pankreatik arteri birleştiren perpendiküler arterler organın zengin kan akımından sorumludur (5).

Pankreasa çok sayıda arter dal verir. Bu arterlerin de çok fazla sayıda dalları bulunur. Bu damarların taşıdıkları otonom sinir liflerinin çokluğundan dolayı organın inflamasyonunda ağrı duyusu çok şiddetli hissedilir.

Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyrederek v. portae hepatis, v. splenica ve v. mesenterica superior'a açılırlar. Superior pankreatikoduodenal ven vena portaya, inferior pankreatikoduodenal ven ise sağ gastroepiploik ve sağ kolik venle birleşerek superior mezenterik vene dökülür. Ayrıca pankreas başından ve unsinat prosesden gelen venler lateral ve posteriorundan portal vene drene olur. Gövde ve kuyruğun venöz drenajı ise splenik vene olur (Resim 6).

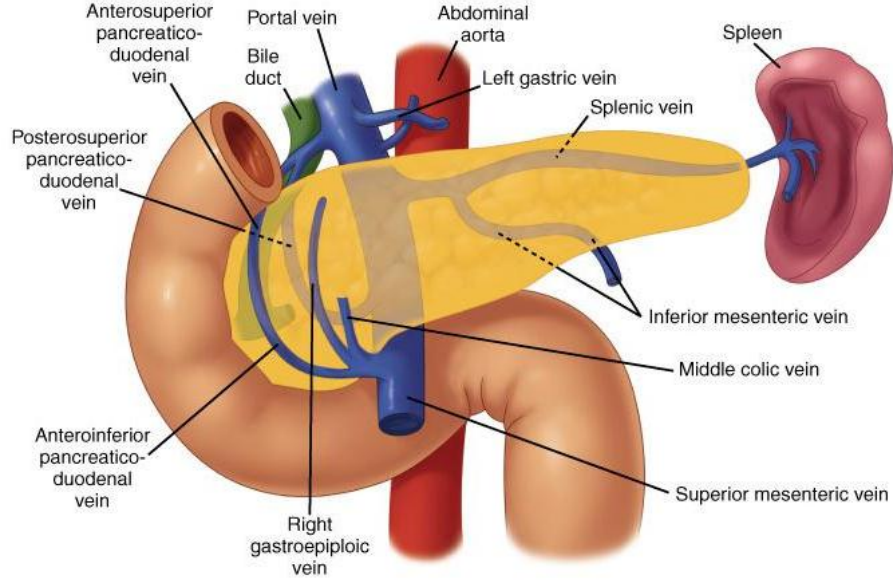
### 2.2.3. Pankreasın Kanalları

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Ortalama 15-20 cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapındaki kanala yaklaşık 15-20 kanalcık açılır. Bu kanallar Wirsung kanalına her zaman dik bir açı ile açılırlar. Santorini kanalı ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. Vakaların % 60'ında vakada her iki kanalda duodenuma açılırken vakaların %30'unda Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kanalı kör bir uçla sonlanır (Resim 7). Vakaların % 10'unda ise Santorini kanalı tüm sekresyonları drene ederken Wirsung kanalı küçük veya yoktur (42).

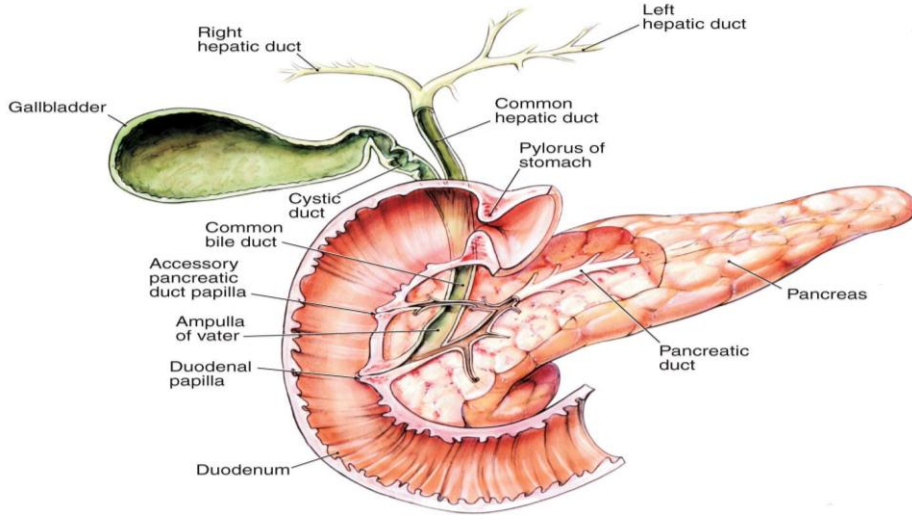


**Resim 5.** Pankreas arterleri (5)





**Resim 6.** Pankreas venleri (5)



**Resim 7.** Pankreas kanalları (116)

#### 2.2.4. Pankreasın Lenfatik Drenajı

Arterleri ile birlikte 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 ulaşırlar (28,80). Pankreasın lenfatik drenajı Resim 8’de şematize edilmiştir.

Cubilla ve arkadaşları peripankreatik lenf nodlarını beş ana gruba ayırmıştır (23).

1- Süperior nodlar: Pankreasın ön ve arka üst yarısından köken alan lenfatiklerin bir çoğu pankreasın üst sınırında yer alan suprapankreatik lenf nodlarında sonlanır. Süperior nodlar süperior baş, süperior gövde ve gastrik subgruplarına ayrılır.

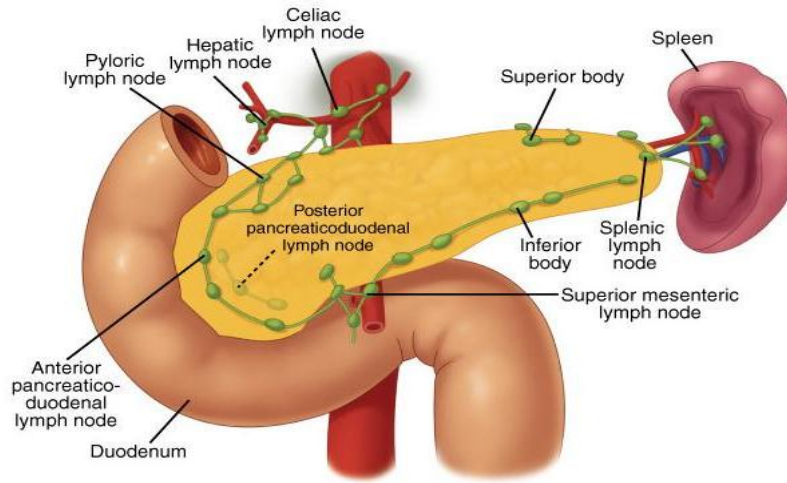
2- İnférieur nodlar: Pankreasın alt yarısını drene eden lenf kanalları önce inferior baş ve gövde lenf nodlarına daha sonra süperior mezenterik ve sol lateroaortik lenf bezlerine bağlanır.

3- Anterior nodlar: Pankreasın ön yüzünü drene eden kanallar infrapilorik ve pankreatikoduodonal lenf bezlerine katılır.

4- Posterior nodlar: Pankreasın arka yüzü boyunca seyreden lenf kanalları posterior pankreatikoduodonal lenf nodları, sağ lateroaortik lenf nodları ve süperior mezenterik arter başlangıcındaki lenf nodlarına drene olur.

5- Splenik nodlar: Pankreas kuyruğundan köken alan lenfatikler dalak hilusu, splenofrenik ve pankreas kuyruğundaki inferior ve süperior lenf bezlerine drene olur.

Lenf kanallarının büyük kısmı sonunda nodi lymphatici pancreaticolienalis'e, diğerleri ise nodi lymphatici mesenterici superiores'e açılırlar.



**Resim 8.** Pankreasın Lenfatik drenajı(5).

### 2.2.5. Pankreasın Sinirleri

Pankreas otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Pankreasın sempatik innervasyonu splanknik sinirlerle, parasempatik innervasyonu ise nervus vagus ile olur. Sinirler genellikle damarlarıyla birlikte seyrederek. Sempatik ve parasempatik sinirler damar duvarı, pankreas kanalı ile pankreatik asiniye lifler verir. Ayrıca her ikisi de visseral liflere

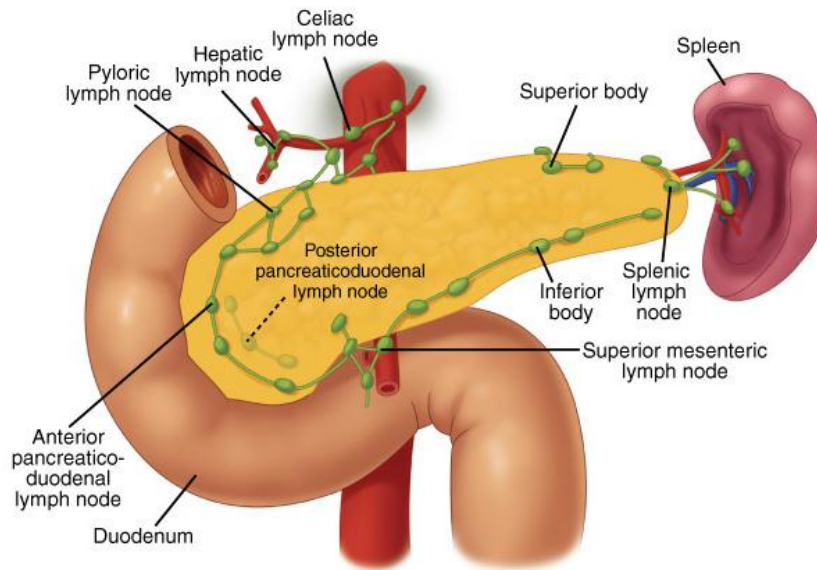


sahiptir (23). Splanchnik sinirler aynı zamanda çölyak pleksus ve ganglionlardan geçen visseral afferent ağrı liflerini taşırlar (17). Pankreasın afferent lifleri ile karın duvarının sensör lifleri arasındaki bağlantılar pankreas ağrısının karın duvarında hissedilmesini sağlar.

Pankreasın parasempatik innervasyonu posterior vagal sinirin çölyak bölümünce sağlanır. Nervus vagusa ait liflerin %90'nı duyuşal, %10'u otonom liflerdir. Duyuşal lifler gerilime hassastır, termoreseptör, kemoreseptör ve osmoreseptörlerle çalışır (23).

### 2.3. Ratlarda Pankreas Anatomisi

Ratlarda pankreas, dalak, mide büyük kurvaturunun alt bölümü, duodenum kavsi ve ileumun üst kısmı arasında mezenter içerisinde yayılmış loblar halinde yer alır. Pankreas, insandan farklı olarak ratlarda intraperitoneal yerleşim gösterir. Baş ve splenik kısım olmak üzere iki bölümden oluşur. Baş kısmı duodenum kavsi içinde yer alırken, splenik kısım mide büyük kurvaturunun alt kısmından dalak hilusuna kadar uzanır. Safra kesesi olmayan ratlarda karaciğerin çeşitli loblarından gelen safra kanalları birleşerek koledok kanalını oluşturur. Safra kanalı pankreas içinden geçerek duodenuma açılır. Bu esnada pankreastan gelen ortalama 10-12 pankreatik kanal safra kanalına açılır ve biliopankreatik kanal adını alır (123). Biliopankreatik kanal duodenuma girdiği yerden bağlandığında pankreatik kanallara safra reflüsü olabilir.



**Resim 9.** Pankreasın innervasyonu (5).

## 2.4. Pankreasın Histolojisi

Pankreas endokrin ve ekzokrin salgı yapan bir organdır. Pankreas kütlesinin yaklaşık %85'ini ekzokrin pankreas, %10'unu ekstrasellüler matriks, %4'ünü damarlar ve major kanallar oluştururken sadece %2'sini endokrin pankreas oluşturur (5). Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen hücre grupları tarafından sentezlenir.

Pankreasın ekzokrin ünitesi günde yaklaşık olarak 500-800 ml, renksiz, kokusuz, alkali ve izoosmotik bir sıvı salgılar. Pankreatik sıvı asiner hücre ve kanal hücrelerin sekresyonlarının bir karışımıdır. Tepesi asinüs lümenine doğru olan bir piramide benzeyen asiner hücrelerin ribozomdan zengin bazal sitoplazması bazofilik boyanır. Asiner hücrelerin apikal sitoplazmasında çok sayıda enzim içeren zimogen granüller vardır ve bu bölge asidofilik boyanır. Asiner hücreler adacık hücrelerinin aksine her tip enzimi sekrete edebilir.

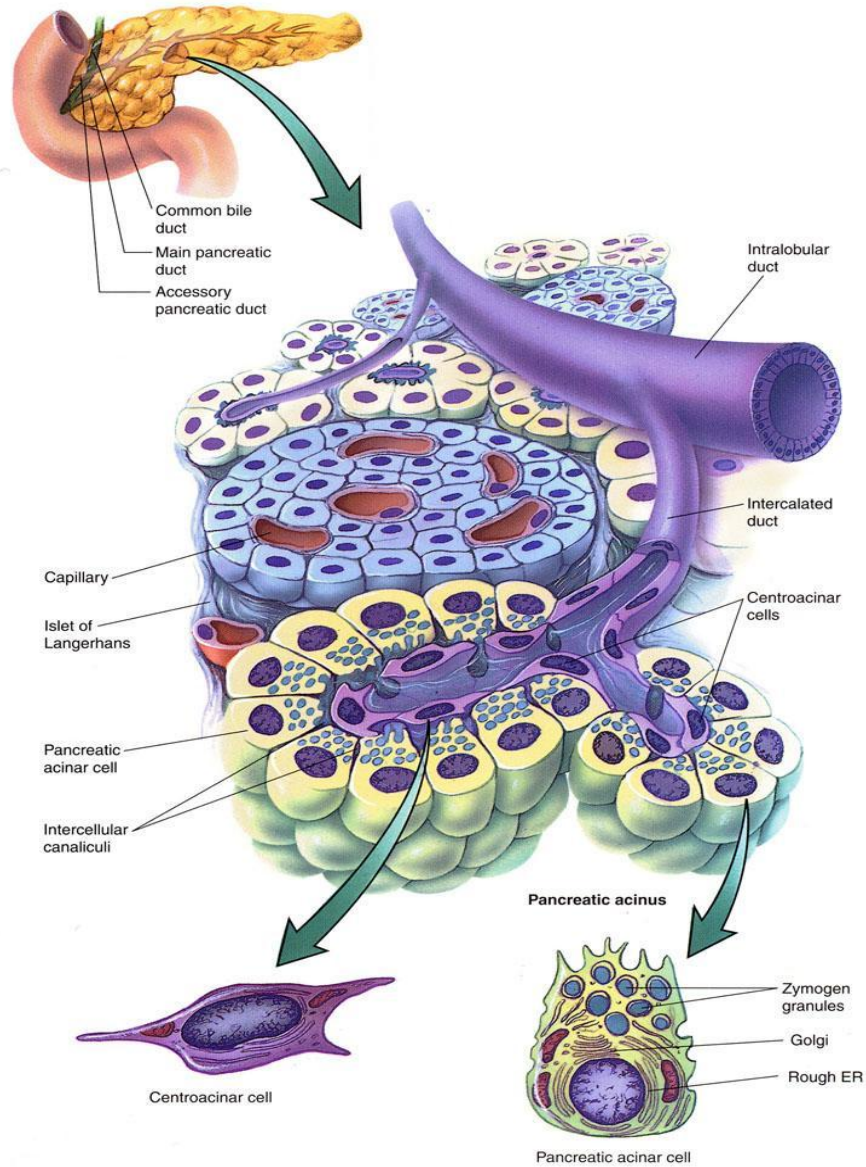
Asiner hücrelerin sferik bir ünite içinde dizilmesi ile asinüsler oluşur. Asinüsün merkezine yakın olarak yerleşen sentroasiner hücreler sıvı-elektrolit sekresyonundan sorumludur. Karbonik anhidraz enzimi içeren bu hücreler bikarbonat salgılanmasından sorumludur.

Asiner hücrelerden asinüs lümenine salgılanan zimogen granüller burada sentroasiner hücrelerden sekrete edilen su ve bikarbonatla karışarak pankreatik sıvıyı oluşturur. Pankreatik sıvı asinüs lümeninden interkalated kanalcıklara akar. Bu kanalcıkların birleşmesiyle interlobuler kanallar, onların birleşmesiyle de daha sonra ana pankreatik kanallara dökülecek olan sekonder kanallar oluşur. İnterkalated kanallar tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Hücrelerin apikalinde komşu hücrelerin membranları arasında zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi bağlantı kompleksleri bulunur. Pankreasın her iki ana kanalı da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle döşelidir. Arada Goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de yer alır (Resim 10).

İnsan ekzokrin pankreası su ve elektrolitlere ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elastaz ve amilaz'dır. Salgı asiner, sentroasiner hücreler ve interkalated kanalları oluşturan hücreler tarafından üretilir. Asinüslerde az miktarda, proteinden zengin sıvı üretilirken interkalated kanal hücrelerinde sodyum ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılanır. Pankreas

salgısı, duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafından üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Sekretin, mideden duodenuma geçen asidik sıvıyı tamponlayan bikarbonatın sekresyonunu uyarır. Kolesistokinin (CCK) de bikarbonat sekresyonunu stimüle eder, ancak etkisi sekretinden azdır. Gastrik asit sekresyonunu stimüle eden gastrin ve asetilkolin de pankreatik bikarbonat sekresyonunun zayıf uyarıcısıdır.

Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada önemli rol oynar. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini uyarır (17,18).



**Resim 10.** Pankreas histolojisi (117)

## 2.5. Pankreasın Fizyolojisi

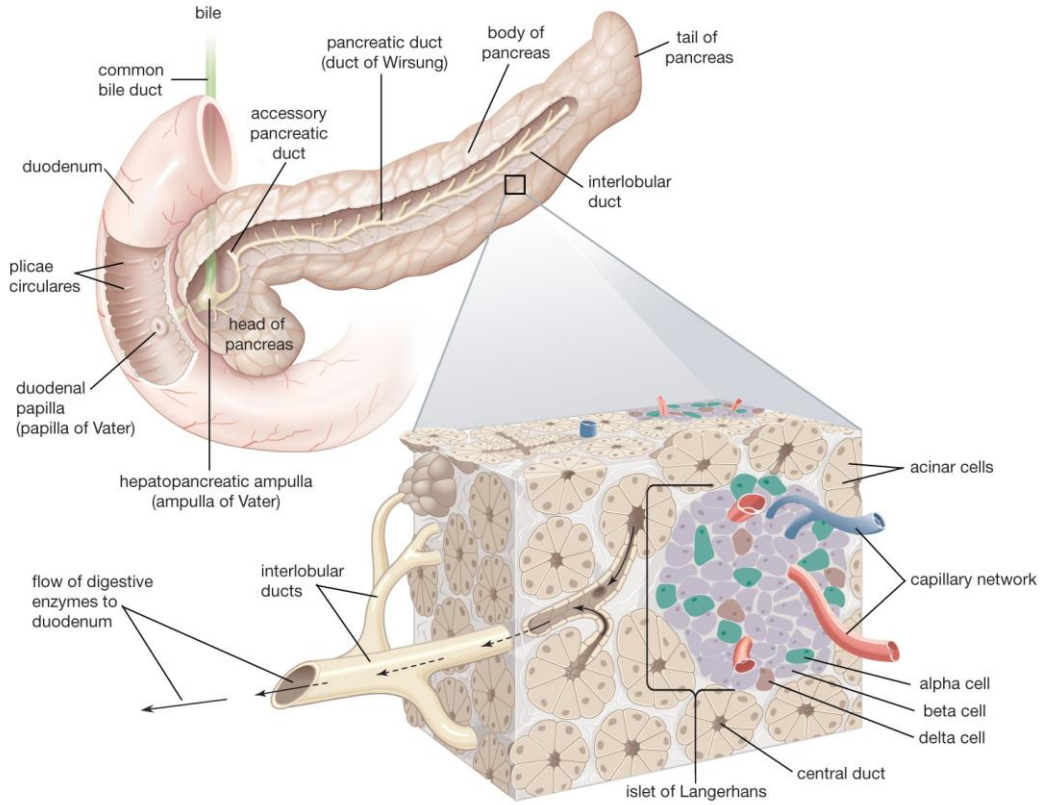
Pankreas hem ekzokrin, hem de endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (başlıca insülin, glukagon ve somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur. Beta hücreleri, adacıkların %60-80'ini oluşturur ve insülin salgılar. Glukagon salgılayan alfa hücreleri adacıkların %10-20'sini oluşturur. Adacıkların yaklaşık olarak %10'unu oluşturan delta hücreleri ise somatostatin salgılar (29).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür. Pankreas günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8.0-8.3) ekzokrin sıvı salgılar. Bu salgı 20'den çok sindirim enzimini içinde bulundurur. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  olup plazma konsantrasyonlarıyla aynı düzeydedir.  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{Mg}^{+2}$  başlıca anyonlardır. Ekzokrin salgının akım hızı artıka  $\text{HCO}_3^-$  konsantrasyonu artarken,  $\text{Cl}^-$  miktarı azalır. Pankreatik ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan asit özellikteki kimusun nötralize edilmesinde önemli rol oynar. Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0.3 mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin %90'ını enzimler ve proenzimler oluşturur. Pankreas ekzokrin salgısı üç temel besin maddesinin sindirimini sağlayan enzimleri içerir: protein, karbonhidrat ve yağlar.

Proteolitik enzimler; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz'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 parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Yağların sindiriminden ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz sorumludur.

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bu enzimler intestinal kanalda aktif duruma geçerler. Pankreas salgısındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini sindirebilirler. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler, aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen bir madde salgılayarak tripsinin pankreas içinde aktif hale geçmesini engeller. Diğer proteolitik enzimlerin aktivasyonu tripsine bağı olduğu için tripsin inhibitörü bütün enzimlerin

aktivasyonunu engeller. Pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa, pankreasın yaralanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır, pankreas salgısı aktive olarak akut pankreatit gelişimine neden olur (5,29).



**Resim 11.** Pankreas ekzokrin ve endokrin yapılanması (118)

### 2.5.1. Ekzokrin Pankreas Salgısının Kontrolü

Birbiri ile yakın ilişki içerisinde bulunan hormonal ve sinirsel iki ana kontrol sistemi vardır (7).

#### A. Hormonal Kontrol

**Sekretin:** Duodenumun mide içeriği ile asidifikasyonu sonucu proksimal ince barsaktaki yüzey epitel hücrelerinden salınır. 27 amino asitli bu polipeptid 1902 yılında ilk tanımlanan hormon olup keşfi endokrinolojinin doğmasına yol açmıştır. HCO<sub>3</sub> salınımını çok kuvvetli, enzim salınımını ise daha zayıf olarak uyarır (7).

**Kolesistokinin (CCK):** 33 amino asitli bu polipeptid ailesi ince barsak endokrin hücreleri, santral sinir sistemi ve barsak sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Pankreas ekzokrin fonksiyonu için önemli rol oynayan CCK proksimal ince barsaktaki endokrin hücrelerin aminoasitlerle karşılaşması sonucu salınır. CCK, enzimden zengin pankreas salgısına yol açar, bikarbonat salınımını ise zayıfça uyarır (7).

Bu iki temel hormonun dışında VIP, gastrin, glukagon, nörotensin gibi diğer hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına etkilidir. Ancak bu etkiler oldukça sınırlıdır. Ayrıca pankreas sekresyonunun hormonal inhibisyonunda somatostatin ve pankreatik polipeptitler (PP) gibi hormonların rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır.

## **B. Sinirsel Kontrol**

Sinirsel uyarılardan nervus vagus sorumludur. Direkt vagal uyarı, düşük volümlü ve enzimden zengin pankreatik salgıya neden olur. Nervus vagus aynı zamanda midenin asit salınımını artırarak indirekt olarakta pankreas ekzokrin salgısı üzerine etki eder (29). Trunkal vagotominin pankreas salgısını azalttığı, proksimal gastrik vagotominin ise salgı üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (7).

### **2.5.2. Ekzokrin Pankreas Sekresyonunun Fazları**

**A. Açlık sekresyonu:** Pankreasın bazal salgısı çok düşük olup bu durumda maksimal bikarbonat ve enzim salgısı % 2 ve % 15 seviyesindedir. Bazal pankreas salgısı için uyarı midenin açlık kontraksiyonları sırasındaki asit salgı artışına sekonder olarak sekretin salınımının yol açtığı volüm ve bikarbonat salınımıdır (7).

**B. Yemeğe cevap:** Bu durumda ekzokrin pankreas salgısı uyarının olduğu yere göre sefalik, gastrik ve intestinal fazlara ayrılır.

**a. Sefalik faz:** Yalancı beslenme ile enzim salgısı maksimum sekresyonun %90'ına, bikarbonat salgısı ise %50'sine ulaşmaktadır. Ancak mide asit salgısı simetidin ile bloke edilirse bikarbonat artışı tamamen bloke olmaktadır. Sefalik faz vagus yolu ile asiner hücrelerden enzim salgısını uyarmaktadır. Bikarbonat artışı ise mide asit artışının sekretini uyarması sonucu meydana gelir (7).

**b. Gastrik faz:** Tam önemi anlaşılamamıştır. Gastrinin zayıf bir pankreas salgısı uyararı (CCK'nin 1/100'ü) olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan antropankreatik refleks

olarak adlandırılan ve antral distansiyonun, gastrin salınmasından bağımsız olarak pankreas salgısını stimüle ettiğini öne süren görüşü destekleyen kanıtlar yeterince güçlü değildir (7).

**c. İntestinal faz:** Pankreasın ekzokrin salınımında en önemli fazdır. Esas olarak CCK ve sekretin salınımına bağımlıdır (7).

### **2.5.3. Pankreas Fonksiyon Testleri**

Genel olarak bu testler direkt ve indirekt olarak iki grupta incelenebilir (Tablo 1).

#### **2.5.3.1. Direkt Testler**

Pankreasın ekzojen olarak verilen sekretin ve/veya CCK (veya analogları (CCK-8, cerulein) ile uyarılmasından sonra pankreatik sıvının duodenum veya pankreatik kanala endoskopik olarak yerleştirilen kanülden toplanarak incelenmesi esasına dayanır. Hastaya radyoloji eşliğinde biri mide antrumuna, diğeri duodenumun inen kısmına olmak üzere 2 adet tüp yerleştirilir. Bu aşamada teknik sorun duodenogastrik reflü ve duodenal içeriğin mide asidi ile temasıdır. Bu temas berrak duodenal içeriğin bulanıklaşması ile anlaşılır. Tercih edilen uyarının verilmiş şekli ile hangi uyarının kullanılacağı konusunda halen standart bir yaklaşım yoktur. Günümüzde sekretin ile CCK veya cerulein kombinasyonunun sürekli IV infüzyonu sonrası en az 45 dakika verilmesi ve ardından 15'er dakikalık aralarla toplanan salgıda bikarbonat ve tripsin tayini en sık kullanılan yöntemdir. Bikarbonat salgısı enzim salgısına göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Bu testin kronik pankreatitte histolojik ve fonksiyonel değişiklikler ile korelasyonu yüksektir. Teknik olarak yeterli bir testin anormal olması durumunda bir pankreas hastalığı olduğu kesin olarak söylenebilir. Başlıca dezavantajı yapılmasının zor ve oldukça pahalı olmasıdır (7).

#### **2.5.3.2. İndirekt Testler**

Bu testler temel olarak, bir test yemeğini takiben duodenum içeriğinin toplanarak enzim çalışmaları yapılmasına veya sindirimi pankreas enzimlerine bağımlı maddelerin ağızdan verilmesini takiben bunların metabolitlerinin kan, idrar veya solunum havasında

tespit edilmesi esasına dayanmaktadır. Bu testler esas olarak pankreasın sindirim kapasitesini ölçmektedir. Günümüzde en sık kullanılan pankreas fonksiyon testleri bunlardır. Kolesistokinin uygulaması sonrası lipaz sekresyonu ve yağ absorpsiyonu arasındaki ilişki: Steatore ancak lipaz normalin % 10'una inince başlamaktadır (38).

**Tablo 1.** Pankreas fonksiyon testleri

---

A. DİREKT TESTLER	
a.	Sekretin testi
b.	Sekretin-CCK testi
c.	Sekretin-serulein testi
d.	Sekretin-Bombesin testi
B. İNDİREKT TESTLER	
I. Duodenuma kateter yerleştirilmesine gerek gösterenler	
a.	Lundh testi
b.	Duodenum sıvısında laktoferrin veya kanser markırlarının bakılması
II. Tüpsüz testler	
a.	NBT-PABA testi
b.	Fluorescein dilaurate testi
c.	Modifiye Schilling testi
d.	Gaitada kimotripsin tayini

---

#### **2.5.4. Endokrin Fonksiyon**

Normal erişkin pankreası 75-100 gr ağırlığında olup yaklaşık bir milyon Langerhans adacığı ihtiva eder. Langerhans adacıkları bütün pankreas kitlesinin %1,5'unu oluşturur. Adacıklar pankreasın kuyruk kısmında daha sık bulunurlar. Çokgen şeklinde olan adacıkların bilinen hücre tipleri şöyle sıralanabilir;

##### **2.5.4.1. Alfa Hücreleri**

Alfa hücreleri alfa 1 ve alfa 2 hücreleri olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Alfa 1 hücreleri gastrin, alfa 2 hücreleri ise glukagon salgırlarlar. Alfa hücreleri daha çok adacığın



çevresinde dizilmişlerdir. Ayrıca adacığın merkezinde de alfa veya delta hücreleri bulunabilir (13).

**Glukagon;** Colley ve Murlin tarafından 1929'da izole edilmiştir. Alfa 2 Langerhans adacık hücrelerinden salgılanır. 3485 mol ağırlıklı ve 29 aminoasit ihtiva eden bir polipeptid zincirdir (13,29,55). Glikoz metabolizmasına etkileri ; Karaciğer glikojeninin yıkılması (glikojenoliz) ve karaciğerde glikoneogenezin artmasıdır (13,29,55). Karaciğer glikojenolizindeki etkilerini adenilat siklazı aktive ederek yapar. Bu enzim siklik AMP yapımına neden olur. cAMP ise protein kinaz regülatör protein aktivasyonuna yol açar. Sonuçta artan protein kinaz, fosforilaz kinazı aktive ederek fosforilaz b'yi a'ya çevirir. Fosforilaz a, glikojenin glukoz-1 fosfata yıkımını sağlar. Defosforilasyon ile glukoz açığa çıkar. Glukagon 4 saat boyunca infüze edilirse tüm karaciğer glikojenini tüketebilir (13).

#### **2.5.4.2. Beta Hücreleri**

İnsülin salgılayan hücreler olup adacığın merkezi kısmında daha fazla bulunurlar (13).

**İnsülin;** Steiner 1967 yılında 9000 molekül ağırlığında bir polipeptid olan proinsülinin tripsin etkisi C peptid zincirinin ayrılması ile insülinin oluştuğunu bulmuştur (13).

İnsülinin çok çeşitli metabolik etkileri özetle şunlardır;

1. İnsülin glikozun, aminoasitlerin ve bazı iyonların hücre membranlarından transportunu sağlar,
2. Glikojen sentezini ve depolanmasını artırır,
3. Yağ asitleri ve gliserolden trigliserid sentezini artırır,
4. Protein sentezini artırır.

İnsülin salgısını artıran ve azaltan sebepler Tablo 2'de verilmiştir (37,39,40).

#### **2.5.4.3. D Hücreleri veya Delta Hücreleri**

Merkezde yerleşen beta hücreleri ile çevredeki alfa hücreleri arasında bir sıra oluştururlar ve somatostatin salgırlar. Somatostatin büyüme hormonu salgılanmasını inhibe ettiği gibi glukagon ve insülin salgılanmasını da inhibe eder (13).

**Somatostatin;** Langerhans adacıklarının delta hücrelerinden salgılanır. 14 aminoasitten oluşan bir polipeptid olan somatostatinin yarı ömrü 3 dakikadır. Besin alınımıyla ilişkili hemen her etken somatostatin salgısını uyarır. Bunlar arasında kan glikozunda artış, amino asitlerde artış, yağ asitlerinde artış ve gıda alınmasına yanıt olarak üst gastrointestinal kanaldan salgılanan hormonların birçoğunun konsantrasyonlarındaki artış sayılabilir.

1. Somatostatin bizzat Langerhans adacıklarına lokal etki ile hem insülin hem de glukagon salgısını baskılar.
2. Somatostatin mide duodenum ve safra kesesinin motilitesini azaltır.
3. Somatostatin gastrointestinal kanalda hem salguları hem de emilimi azaltır (13,29,55).

**Tablo 2.** İnsülin salgısını artıran veya azaltan faktörler ve koşullar

İnsülin Salgısını Artıran veya Azaltan Faktörler ve Koşullar	
İnsülin Salgısını Artıranlar	İnsülin Salgısını Azaltanlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Artmış kan glikozu</li><li>• Artmış kan aminoasitleri</li><li>• Artmış kan serbest yağ asitleri</li><li>• Gastrointestinal hormonlar ( gastrin, kolesistokinin, sekretin, gastrik inhibitör peptit )</li><li>• Glukagon, büyüme hormonu, kortizol</li><li>• Parasempatik uyarı; asetilkolin</li><li>• Beta-Adrenerjik uyarı</li><li>• İnsüline direnç; şişmanlık</li><li>• Sulfonilüre bileşikleri (gliburid, tolbutamid)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış kan glikozu</li><li>• Açlık</li><li>• Somatostatin</li><li>• Alfa adrenerjik aktivite</li><li>• Leptin</li></ul>

#### 2.5.4.4. PP Hücreleri

**Pankreatik polipeptid:** Langerhans adacıklarının PP hücreleri tarafından salgılanır. 36 aminoasitli bu polipeptidin, kesin olmamakla birlikte kolesistokininin etkilerini inhibe ettiği düşünülmektedir. Bazal pankreatik polipeptid (PP) sekresyonu kolinerjik tonusa bağlıdır. Asetilkolin en güçlü uyarımı olup PP, atropin ile plazmadan elimine olur. Glukoz infüzyonunun PP salınımını bloke etmesi hafif hipogliseminin ise salınımını artırması vagal yolla olur. Karbonhidrat içeren yiyecekler, aminoasitler, yağlı yemekler, barsak hormonları ve yemekle ilişkili vagal sinyaller yoluyla veya direkt etki ile PP salınımını uyarırlar. Alfa-adrenerjik agonistlerin PP sekresyonunu azaltmasına karşılık

beta-adrenerjik agonistler salınımını uyarırlar. Bu hormonun klinik önemi pankreatik endokrin tümörlerin tanısında ve tedaviye verdikleri cevabın izlenmesinde bir belirleyici olarak kullanılmasından kaynaklanır (7).

## **2.6. Akut Pankreatit**

### **2.6.1. Tanım**

Akut pankreatit, çevre dokular veya uzak organ sistemleri tutulumu ile beraber seyredabilen, pankreasta ödemden nekroza kadar değişik şiddette patolojik olaylara yol açabilen bakteriyel olmayan pankreas inflamasyonudur. Bu süreç pankreasın kendi enzimlerinin interstisyel aralığa sızması ve aktive olmasıyla, bezin kendisini sindirimi (otodigesyon) sonucu gerçekleşmektedir.

Gelişen teknoloji, tanı olanaklarının artması ve destek tedavi modalitelerinin geliştirilmesine karşın akut pankreatit günümüzde hala yüksek oranda morbiditeye, şiddetli vakalarda ise mortaliteye yol açmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 300.000 vaka görülmektedir. Bu vakaların %10-20 kadarı ağır formda seyretmektedir (35).

Akut pankreatitin ilk doğru tanımlaması 1889 yılında Fitz tarafından yapılmıştır (36). Günümüzde akut pankreatitin kliniği hakkında en yaygın kabul gören ve en kullanışlı sınıflandırma 1992 yılında Atlanta'da yapılmıştır (Tablo 3) (5). Akut pankreatit patolojik olarak; ödematöz akut pankreatit, fokal yağ nekrozu veya nekroz içeren ödematöz pankreatit, hemorajik nekrotizan pankreatit ve süpüratif pankreatit olarak sınıflandırılabilir (54).

Akut pankreatit esnasında aktif hale gelen enzimler doğrudan pankreasa zarar verebilecekleri gibi oluşturdukları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şok, respiratuar distres, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler ve ölüme neden olabilirler (54).

Akut pankreatit, klinik olarak akut ödematöz pankreatitten ölümcül infekte pankreatik nekroza kadar değişik şiddetlerde seyredabilen ve mortalitesi %5-10'lara çıkabilen bir hastalıktır. Hastalık çoğu hastada orta düzeyde, kendi kendisini sınırlayıcı şekildedir ve prognoz iyidir. Şiddetli pankreatik nekroz ile karakterize veya uzak organ yetmezliği olan %10-20'lik hasta grubunda yoğun bakım ihtiyacı ve cerrahi girişim gerekli olabilir. Bu hasta grubunda mortalite %40'lara ulaşabilmektedir (65,67).

**Tablo 3.** Akut pankreatit sınıflaması (54)

<b>Tanımlama</b>	<b>Açıklama</b>
<b>Hafif Akut Pankreatit</b>	Pankreasın minimal uzak organ disfonksiyonu ve sorunsuz iyileşme ile seyreden akut inflamasyonu
<b>Ağır Akut Pankreatit</b>	Organ yetmezliği ve/ veya nekroz, abse, psödokist gibi lokal komplikasyonlarla ilişkili akut pankreatit
<b>Akut sıvı koleksiyonu</b>	Akut pankreatitin erken safhasında pankreas içinde veya etrafında granülasyon, fibroz doku duvarı olmaksızın sıvı koleksiyonu
<b>Pankreatik nekroz</b>	Peripankreatik yağ nekrozu ile ilişkili diffüz veya lokal parankim nekrozu
<b>Psödokist</b>	Granülasyon veya fibröz doku duvarı ile kaplı pankreatik sıvı koleksiyonu
<b>Pankreatik abse</b>	Hiç pankreatik nekroz alanı içermeyen veya çok az nekroz içeren genelde pankreasın yakınında bulunan intraabdominal pü koleksiyonu

### **2.6.2. Etiyoloji**

Akut pankreatit etiyojisinde rol alan çeşitli nedenler Tablo 4’de sıralanmıştır. Safra taşları, alkol, ilaçlar, enfeksiyonlar, travma, iskemi ve genetik faktörler akut pankreatit gelişiminden sorumlu olan temel nedenlerdir. Olguların %80 kadarında etyolojik ajan olarak safra taşları ve alkol karşımıza çıkar. Ülkemizde akut pankreatitin önde gelen nedeni safra taşlarıdır (5,8,19).

#### **2.6.2.1. Alkol**

Kronik alkoliklerin yaklaşık %10-15 kadarında akut pankreatit gelişmektedir. A.B.D.’de alkol, tüm akut pankreatitlerin %30-50 kadarından sorumludur. Her ne kadar alkolün hangi mekanizmayla akut pankreatite neden olduğu kesin olarak bilinmese de kronik alkolizm ile hastalık arasında belirgin bir ilişki vardır (21,61). Genel kabul gören görüş alkolün kronik pankreatite neden olduğu ve bu hastalarda görülen akut pankreatit ataklarının kronik pankreatit zemininde geliştiği şeklindedir. Her ne kadar bazı hastalarda çok az, hatta tek bir kez alkollü içecek kullanımı kaydedilmişse de, alkole bağlı pankreatit olgularının çoğunda en az 2 yıllık düzenli bir alkol kullanım öyküsü vardır ve olguların büyük çoğunluğunda da bu süre 10 yılın üzerindedir (56). Alkol ile pankreatit arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan teoriler Tablo 5’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Akut Pankreatitte Etiyolojik Faktörler

**A- Sık görülen sebepler**

- 1- Biliyer sistem taşları
- 2- Alkol kullanımı
- 3- ERCP ve endoskopik sfinkteretomi
- 4- İdiyopatik

**B- Pankreatitin seyrek görülen sebepleri**

**1- Pankreatik kanalı tıkayan olaylar**

- a- Tümör : pankreatik veya periampuller
- b- Pankreatik divisium
- c- Ampuller stenoz
- d- Periampuller divertikül
- e- Penetre duodenum ülseri
- f- Afferent lup sendromu
- g- Paraziter obstrüksiyon (Ascaris, Clonorchis)

**2- Enfeksiyonlar**

- a- Kabakulak virüsü
- b- Koksaki virüsü
- c- Echo virüs
- d- Mikoplasma pnemonia
- e- Karaciğer kist hidatiği

**3- İlaçlar ve kimyasal ajanlar**

Azotiopürin, Estrojen, Tiazid diüretikleri, Furasemid, Sulfonamidler, Didanosine, Tetrasiklinler, L-Asparaginase, Ethacrynic asid, Phenformin, Procainamide, Valproik asid, Gadolinum, Kortikosteroidler, Clonidine, Pentamidine

**4- Travma**

- a- Künt karın travmaları
- b- Delici karın travmaları
- c- Cerrahi girişimler
  - Koledok eksplorasyonu
  - Sfinkteroplasti
  - Distal gastrektomi

**5- Metabolik**

- a- Hiperparatiroidi
- b- Hiperkalsemi
- c- Terminal böbrek yetmezliği, üremi
- d- Hipertiriglisidemi

**6- İskemik Faktörler**

- a- Hipotansiyon ve şok
- b- Kardiyopulmoner bypass

**7- Vasküler Faktörler**

- a- Periarteritis nodosa
- b- Hipotermi
- c- Malign hipertansiyon
- d- Sistemik lupus eritematozis
- e- Henöch schönlein purpurası

**8- Hereditör Faktörler**

- Familial hipolipoproteinemi Tip 1-4-5

**9- Toksin**

- Akrep zehiri

**Tablo 5.** Alkole bağlı pankreatit patogenezi

---

Parsiyel ampuller tıkanıklık
Pankreatik hipersekresyon
Pankreas kanalında protein tıkaçlarının oluşumu
Geçici hipertrigliseridemi
Pankreas iskemisi
Hipoperfüzyon
Ateroemboli
Vaskülit

---

1. Oddi sfinkterinde gelişen parsiyel obstrüksiyonla birlikte pankreasın ekzojen salgısının artması sonucu pankreas kanalı içindeki basıncın artması ve makromoleküllere karşı duktal geçirgenliğin artması patogeneizde yer almaktadır. Alkol, mideden asit salgının artmasına, duodenumun asidifiye olarak sekretin salgısının uyarılmasına, sekretin etkisiyle pankreastan bikarbonat ve sudan zengin salgının artmasına neden olarak pankreatit gelişiminde rol oynar (61).

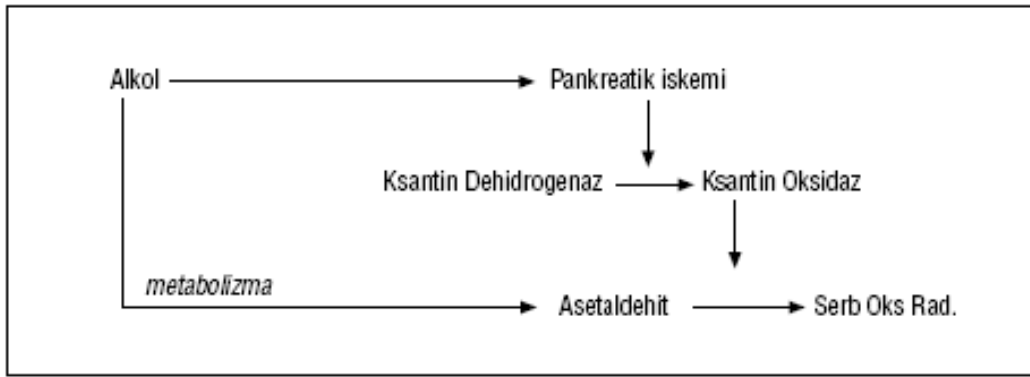
2. Kronik alkolizmin pankreasta protein tıkaçlarının oluşumuna yol açtığı ve bu tıkaçların pankreatik kanalda tıkanmaya yol açarak pankreatite neden olduğu bildirilmiştir (45). Alkole bağlı akut pankreatitlerin kronik pankreatit zemininde gelişebileceği de bilinmektedir. Migliori pankreatik nekroz nedeniyle cerrahi müdahale uygulanan akut alkolik pankreatitli 6 hastanın pankreaslarının histopatolojik incelenmesinde akut ve kronik değişikliklere rastlandığını bildirmiştir. Diğer yandan akut alkolik pankreatit geçiren hastaların bir kısmında alkol alımı devam etmesine rağmen kronik pankreatit gelişmediği de bildirilmiştir (22-24).

3. Alkol, geçici hipertrigliseridemiye neden olur ve pankreatik lipaz ile lipoprotein lipazının trigliseridlere etkisiyle sitotoksik serbest yağ asitleri ve lizolesitin oluşur. Sonuçta pankreatik asiner hücrelerde ve kapiller endotelinde kimyasal irritasyon gelişir. Hayvan çalışmalarında serbest yağ asidlerinin pankreasa izole perfüzyonunun pankreasta ödem ve hemorajiye neden olduğu gösterilmiştir.

4. Alkol, serbest oksijen radikallerinin (süperoksit ve hidroksil radikalleri) oluşmasına neden olabilir (Şekil 1). Pankreas iskemisi asiner hücrelerdeki inaktif ksantin dehidrogenazı aktif ksantin oksidaza dönüştürmekte ve bu enzim çeşitli substratlara, özellikle de alkolün oksidasyon ürünü olan asetaldehide etki ederek serbest oksijen

radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu maddeler hücre ve lizozomların membranlarındaki fosfolipidlere etki ederek lizozomal enzimlerin açığa çıkmasına, dolayısıyla da hücre bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Bu olay deneysel çalışmalarda serbest oksijen radikallerini temizleyen, süperoksit dismutaz, katalaz veya ksantin oksidaz inhibitörü allopürinol ile engellenebilmektedir (61).

5. Aşırı alkol alımı sistemik dolaşıma herhangi bir etki yapmaksızın pankreatik kan akımını azaltmaktadır.



Şekil 1. Akut pankreatit mekanizmasına alkolün iskemi yoluyla etkisi

#### 2.6.2.2. Safra Taşları

Safra taşları ve pankreatit arasındaki ilişki 1901 yılında Opie tarafından "müşterek kanal" teorisi ile tanımlanmış olmasına rağmen safra taşının pankreatik inflamasyonu başlatma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Opie'nin "müşterek kanal" teorisi yanlıları distal obstrüksiyon sonucu pankreatik duktal sisteme safra reflüsü geliştiğini, bunun pankreatik enzimleri aktive ederek veya doğrudan pankreatik hücelere etki ederek pankreatite yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Ancak safra taşı hastalarının yalnızca %3-7'sinde pankreatit gelişmesi ve akut pankreatit olgularının sadece %17'sinde koledokolitiazisin saptanabilmesi tartışmalara neden olmuştur. Acosta ve Ledesma, akut pankreatit geçiren hastaların dışkılarında sıklıkla safra taşı saptamış ve bu nedenle safra taşı migrasyonunun ve papillada geçici tıkanmanın pankreatit gelişiminde önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar; safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olmasını, taşların boyutlarının küçük ve sistik kanalın geniş olmasını, koledokta taş bulunmasını, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olmasını ve müşterek

kanalın ortalama 5 mm'den uzun olmasını akut pankreatit gelişimi için risk faktörü olarak kabul etmişlerdir. Safra taşı pankreatitlerinin patogeneğinde duodenal reflü ve pankreatik kanalın taş ile tıkanmasının rol oynadığı ileri sürülmekte ise de bu teoriler pek kabul görmemiştir. Senninger ve arkadaşları, eş zamanlı biliyer ve pankreatik obstrüksiyonun daha önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir (7). Safra taşı varlığında pankreatit gelişme riski, erkeklerde daha fazla olmasına rağmen safra taşı kadınlarda daha fazla görüldüğü için pankreatite de kadınlarda daha sık rastlanır (25).

### **2.6.2.3. Travma (iatrojenik)**

Pankreasın künt ve delici travmalarıyla birlikte ameliyatlara ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) pankreatite neden olabilen en önemli iki travmatik etkidir. Pankreas biyopsisi, safra kanalı eksplorasyonu, distal gastrektomi ve splenektomi gibi cerrahi girişimler sonucunda akut pankreatit gelişebilir. Billroth II gastrektomi ve jejunostomi işlemi sonrası meydana gelen akut pankreatit, intraduodenal basınç artışı ile pankreasa aktif enzimlerin geri akışı sonucunda meydana gelir. Bununla birlikte kardiyak bypass ve kalp transplantasyonu gibi düşük sistemik doku perfüzyonuna neden olan cerrahi işlemler sonucunda da pankreatit oluşabilir. Kardiyak bypass sırasında ciddi hipotermi oluşumu akut pankreatit gelişimine katkıda bulunan diğer bir sebeptir. Aterom plaklarına bağlı emboli ya da iskemi pankreatik hasara neden olabilir.

ERCP, safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan invazif bir tetkiktir. Günümüzde, biliyer pankreatit düşünülen ve hastalığın erken döneminde bulunan her hastaya ERCP ve sfinkterotomi uygulanması yaygın olarak kabul görmekteyse de ERCP'nin kendisi de pankreatite yol açabilmektedir. ERCP sonucunda, pankreasta doğrudan yaralanma ve/veya intraduktal hipertansiyon gelişimine bağlı olarak %2 ile 10 oranında pankreatit gelişebilir. Aşırı manipülasyon, diatermi, irrigasyon ve kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması da akut pankreatit gelişimine neden olabilmektedir (5,8). Ayrıca bir endoskopun özofagus, mide ya da duodenuma girişi, serum amilaz aktivitesinde artışa yol açabilmektedir. Bu artış, pankreastan ziyade tükürük bezlerinden salgılanan amilazdan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte ana pankreatik duktusu kanüle edilip kontrast madde verilen vakalarda ilk 6 saat içinde serum amilaz seviyesi yükselmektedir. Asemptomatik hiperamilazemi ERCP yapılanların %35-70 kadarında ortaya çıkmaktadır (26).



#### **2.6.2.4. Duktal Tıkanıklar**

Duktal tıkanıklık, pankreas başı tümörleri, çeşitli nedenlerle oluşan kanal darlıkları, penetre duodenal ülser ve afferent loop sendromu gibi farklı durumlarda ortaya çıkabilir ve pankreatit gelişimine neden olabilir.

#### **2.6.2.5. Pankreas Divisum**

Pankreasın embriyonal dönemde ventral ve dorsal bölümlerinin birbiriyle kaynaşmaması sonucu bu iki bölümün kanallarının birbirinden ayrı olarak ve farklı papillalardan duodenuma açılması ile ortaya çıkan anatomik bir anomalidir. Çeşitli varyantları olan pankreas divisumda aksesuar papillaya açılan dorsal kanalın baskın olduğu tipte, gerek kanal çapının ekzokrin salgı artınca tüm drenajı sağlamaya yeterli olmaması, gerekse de aksesuar papilla stenozu gelişmesi kanal içi basıncını arttırarak pankreatit gelişimine neden olabilmektedir. Bu anomali sonucu gelişen pankreatit atakları genellikle hafif seyreder ve konservatif önlemlerle tedavi edilebilirse de hastalık tekrarlayıcı karakterdedir.

Fizyolojik bir bozukluk olan Oddi sfinkteri disfonksiyonu da pankreatitlerin bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır. Oddi sfinkter disfonksiyonu, sfinkterin istirahat basıncının 45 mmHg'nın üzerinde olması ve pankreas kanalı ile safra kanalından kontrast maddenin 7 dakikadan daha geç boşalması şeklinde tanımlanır. Pankreatitin Oddi disfonksiyonu nedeniyle geliştiğinden emin olmak oldukça güçtür. Bu durumda hastalar sfinkterotomiden büyük oranda yarar görmekte-dirler (61).

#### **2.6.2.6. Enfeksiyonlar**

Enfeksiyöz akut pankreatit etiyolojisinde esas olarak viral ajanlar rol oynamaktadır. Kabakulak, enterovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis A, CMV, rubella, koksaki virus, varisella, rubeola, kızamık, influenza virüsü sık görülen viral etkenlerdir. HIV ile enfekte çocuklarda CMV, mycobacterium avium intracellulare, pneumocystis carini, criptosporidium parvum gibi sekonder enfeksiyonların, HIV'e yönelik verilen ilaçların, ascaris clonorchis ve ascaris lumbricoides gibi parazitlerin de pankreatite yol açtıkları

bildirilmiştir. Parazitlerin duktal sistemde drenajı engelleyerek pankreatite yol açtıkları kabul edilmektedir (7,30,31).

### **2.6.2.7. İlaçlar**

Pankreatit ilaç alımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Lankisch ve ark. 1613 akut pankreatit olgusu arasında yalnızca 22 olgunun (%1-4) ilaca bağlı olduğunu bildirmişlerdir (119). İlaça bağlı akut pankreatitin seyrek olmasının yanı sıra hastalığın seyri de hafiftir. Pankreatite neden olduğu düşünülen ilaçlar potansiyellerine göre zayıftan kuvvetliye doğru, muhtemel ilişkili ilaçlar, ilişkili olduğu düşünülen ilaçlar ve kesinlikle ilişkili ilaçlar olarak üç ayrı gruba ayrılabilir. Pankreatitle ilişkili ilaçlar Tablo 6'da sıralanmıştır. HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlardan pentamidin ve 2,3- dideoksinozin'nin (DDL) uzun süreli alımının pankreatite yol açabileceği bildirilmiştir. Çocuklarda en sık akut pankreatit yapan ilaç, bir antikonvülzan olan valproattır. İlacın kullanım süresi ve dozu ile pankreatit gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir. İlaça bağlı pankreatitin mekanizması spekülatif olup, bu konudaki teoriler ilacın ve metabolitlerinin hücre metabolizması üzerine etkilerine dayandırılmaktadır (5,8,32,33).

### **2.6.2.8. Metabolik Bozukluklar**

Hiperparatiroidide görülen hiperkalsemi akut ve kronik pankreatite neden olabilir. Buradaki mekanizma hipersekresyon ve duktus içinde kalsiyum taşları oluşmasıdır. Hiperlipidemide lipazın, fazla miktarda toksik yağ asitinin pankreas mikrodolaşımına girmesini sağladığı düşünülmektedir. Bu durumun endotel hasarına, kan hücrelerinin kümeleşmesine ve bunların neticesinde iskemik sorunlara yol açarak pankreatit gelişimine neden olduğu varsayılmaktadır (5).

### **2.6.2.9. İskemi**

Pankreasın dolaşımını bozan herhangi bir etken sonuçta iskemiye ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilmektedir. Aortografide uygulanan pankreatikoduodenal arter embolizasyonu, çölyak arter stenozu, abdominal aort anevrizması disseksiyonu veya

miyokard enfarktüsü pankreas dolaşımını bozabilen ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilen durumlardır (61).

**Tablo 6.** Akut pankreatitle ilişkili ilaçlar

**Kesinlikle ilişkili olan ilaçlar**

Azatioprin

Klorotiazid

Östrojenler

Furosemid

Sulfonamidler

Tetrasiklin

Valproat

**Muhtemel ilişkili olan ilaçlar**

L-Asparaginaz

Kortikosteroidler

Etakrinik asit

Fenformin

**İlişkili olduğu düşünülen ilaçlar**

Amfetamin

Kolestiramin

Propoksifen

İndometazin

İzoniazid

Merkaptopürin

Opiadlar

Rifampisin

Salisilatlar

Simetidin

Asetaminofen

### 2.6.2.10. Diğer Nedenler

Bazı otoimmün hastalıklar (vaskülitler, Sjögren sendromu, romatoid artrit, Behçet hastalığı, primer biliyer siroz, sistemik lupus eritematosus vs.), Mendelyen kalıtımla aktarılan dominant gen mutasyonlarına bağlı gelişen herediter pankreatitler, çeşitli protein anormalileri, azotemi, gebelik, akrep zehiri, antikolinesterazlı böcek ilaçlarıyla olan zehirlenmeler gibi nedenlerin pankreatite yol açtığı bildirilmiştir (5,8).

### **2.6.3. Patogenez**

Akut pankreatitin patogenezinde ana düşünce, alkol veya safra kesesi taşı gibi faktörlere maruz kalınması hastalıkla sonuçlanan patolojik olayların bir kaskadım başlatır. Bu olaylar erken ve geç faz olarak bölümlenebilir. Erken faz primer olarak asiner hücreler ile ilişkili gözükmetedir. Asiner hücrelerdeki digestif enzimlerin aktivasyonu ve bunların birikmesi erken fazda kritik bir rol oynamaktadır (43). Bu aktive olmuş enzimler zimojen granülden kaçmakta ve asiner hücreyi zedelemektedir. Diğer bir erken olay asiner hücreler tarafından inflamatuvar mediatörlerin üretilmesi ve salınmasıdır (27).

Akut pankreatit oluşturan nedenler değerlendirildiğinde patofizyolojide etkili olabilecek bazı teoriler ortaya atılmıştır. Bunlar;

#### **2.6.3.1. Obstrüksiyon Sekresyon Teorisi**

Duktal basınç artışı ve buna bağlı duktal yırtılma neticesinde pankreatik enzimlerin parankime sızması ile olmaktadır. Hayvanlarda pankreatik kanalın bağlanması, insandaki ödematöz pankreatite benzer tablo oluşturur. Ancak bu durum kendini sınırlar niteliktedir ve kısa sürede düzelebilir. Pankreas salgısının uyarılması ile birlikte kısmi kanal tıkanıklığı oluşturulduğunda çok daha şiddetli pankreas inflamasyonu ortaya çıkar. Bu teorinin içeriği göz önünde bulundurulacak olursa, biliyer ve alkolik pankreatitin oluş mekanizmasıyla bağlantılı olabileceği düşünülebilir (6,31).

#### **2.6.3.2. Ortak Kanal Teorisi**

Bu teori ampulla vaterinin tıkanması ile safranın pankreatik kanala reflüsünün kanal geçirgenliğini arttıracığı ve pankreatik enzimlerin parankime geçerek pankreatite yol açabileceğini savunmaktadır (Resim 6). İnfekte safra, lesitin ve dekonjuge safra tuzlarını içerir. Pankreatik sivida bulunan fosfalipaz A1 lesitini izolesitine çevirir. Pankreatik hasarın temelinde bu mekanizmanın yattığı savunulmaktadır (6,31,54). Akut pankreatit geçirmiş hastaların radyolojik incelemelerinde %52-67 oranında, safranın pankreas kanalına geçtiğinin tespit edilmiş olması bu teoriyi desteklemektedir (31). Ancak ortak kanalın insanların büyük çoğunluğunda safra reflüsüne izin vermeyecek kadar kısa olduğu da bilinmektedir.

### **2.6.3.3. Duodenal Reflü Teorisi**

Duodenal içeriğin ampulla vateri içerisinde pankreatik kanala reflüsü hayvanlarda deneysel olarak pankreatite yol açmaktadır. İnsanlarda duodenal duvar ve oddi sfinkteri reflüyü etkin bir şekilde önler. Oddi sfinkterinde yetersizlik olması durumunda duodenum içi basıncın artması aktif enzimlerin pankreas kanalına geçerek akut pankreatit olusturmasına neden olabilir. Subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmiş hastalarda, postoperatif dönemde görülen akut pankreatitlerin bu mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir (6,31).

### **2.6.3.4. Pankreatik Kanal Geçirgenliğinde Artış**

Akut alkol alımı, akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler sonucunda pankreatik kanal geçirgenliği artmaktadır. Bunun sonucunda duktus içerisindeki pankreatik enzimler dışarı sızarak pankreatite neden olabilir (6,31).

### **2.6.3.5. Enzim Otoaktivasyon Teorisi**

Deneysel hayvan modellerinde serulein ile pankreas salgısının uyarılması ve enzim otoaktivasyonu pankreatite neden olurken, insanlarda meydana gelen pankreatitte enzim otoaktivasyonun etkisi tam olarak açıklanamamıştır.

Akut pankreatitte olayı başlatan mekanizmadan bağımsız olarak sindirim enzimlerinin intrapancreatik aktivasyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz aktivasyonu pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana getirirler. Asiner hücre hasarı başladığında hafif, lokalize, interstisyel inflamasyondan nekroza kadar değişik spektrumda önceden tahmin edilemeyen bir döngü başlamaktadır. Ayrıca sistemik dolaşıma veya peritoneal boşluğa yayılan toksik maddeler hastada multiorgan yetmezliğine kadar ilerleyebilir (54,66). Akut pankreatit gelişiminde en erken kritik adım tripsinojen aktivasyon peptid (TAP) salınımı sonucu inaktif proenzim olan tripsinojenin tripsine dönüşümüdür. Fizyolojik şartlarda zimojenlerin aktivasyonu duodenumda gerçekleşir. Zimojen granül yapısında bulunan diğer enzimleri aktive etme potansiyeline sahip olan tripsinojen güçlü bir proteolitik enzim

olmamasına karşın patogeneizde anahtar rol oynamasını sağlar (46,47,48). Asiner hücreler pankreastaki hücrelerin %90'ini oluşturur ve insan vücudunda protein sentez kapasitesi en yüksek hücrelerdir (77). Sentezlediği proteinlerin çoğu sindirim enzimleridir ve lipaz hariç tüm sindirim enzimlerini zimojen proteinler halinde sentezleyerek bu enzimlerin etkilerinden kendini korumuş olur (48). Asiner hücreler ayrıca sindirim enzimleri ve onların zimojenlerini organel membranları ile kapalı halde, enzimlerin aktivitelerini baskılayan alkali pH içerisinde tutarak kendilerini korur (82). Tripsinin potent inhibitörleri olan serin proteaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK- 1),  $\alpha 1$  - Antitripsin  $\alpha 2$  - Makroglobulin ve tripsinojen ile beraber sentezlenip transport edilerek asiner hücre hasarı önlenir (54,82). Tripsin inhibitörü mevcut tripsinojenin sadece %20'sini inhibe edebilme kapasitesine sahiptir. Bu kapasitenin aşılması hücre hasarı ile sonuçlanır (68).

Sindirim enzimleri, asiner hücredeki granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir. Sentez kaskadının son basamağını oluşturan trans golgide proteinler, görev yerleri ve salgılanma kinetikleri açısından sınıflandırılır (17,20). Bu şekilde sindirim enzimleri ile lizozomal enzimler birbirinden ayrılarak farklı veziküllerde depolanır (41). Akut pankreatitte erken intraasiner tripsinojen aktivasyonundan, vezikül trafiğinde ortaya çıkan bozukluğun sorumlu olduğu bildirilmiştir (25). Transport sırasındaki bozukluk sonucunda normalde birbirinden ayrı bulunması gereken lizozom ile zimojen granül birleşerek, sitoplazmik vakuol oluşumuna neden olur (25). Sitoplazmik vakuol içeriğinde, sindirim enzimleri ve lizozomal enzimler beraber bulunur. Tripsinojenin sitoplazmik vakuol içindeki aktivasyonundan, lizozomal bir enzim olan katepsin B sorumludur (37). Bazı deneysel çalışmalarda katepsin B inhibisyonunun tripsinojen aktivasyonu ve pankreatit şiddetini azalttığı gösterilmiştir (38).

Patogeneizde tripsinojen aktivasyonundan sonra gelişen önemli bir adım da apikal membrandan yapılan sekresyonun durması olarak tanımlanan sekretuar bloktur (39).

İstirahat halinde apikal membran ile zimojen granül arasında bulunan subapikal aktin ağı fiziksel bir bariyer oluşturarak zimojen granülün apikal membran ile birleşmesini engeller. Bu ağ sayesinde granüller apikal membrana taşınarak dış ortama salınmaktadır (40).

Pankreatit gelişimindeki üçüncü mekanizma salgılanmanın apikal membran yerine bazal membrandan yapılmasıdır. Böylece aktif haldeki sindirim enzimleri pankreas interstisyumuna geçmiş olur (41). Aktive olmuş tripsin tarafından indüklenen asiner hücre hasarı pankreasın otodigesyonunu başlatır. Serbest kalan tripsin miktarı arttıkça baska

enzimleri de aktive eder. Bu enzimler arasında; hücre nekrozunu indükleyen ve pulmoner hasara yol açan Fosfolipaz A ve B, pankreatik damarların elastik komponentlerini sindiren elastaz, pankreas proteinlerini sindiren karboksipeptidaz A ve B ile kimotripsin, prostoglandin salınımı sonucu ödem oluşturan kallikrein, pankreatik ve sistemik mikrosirkülasyon defisitlerine yol açan kompleman faktörleri, yağ nekrozuna yol açan lipaz sayılabilir. Ortama salınan serbest oksijen radikalleri (SOR) hücre hasarı, intrasellüler proteinlerin fonksiyonlarında bozukluklar, deoksiribonükleik asit(DNA) hasarı, antioksidan seviyelerinde azalma, Nükleer Faktör  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) aktivasyonuna yol açar. NF- $\kappa\beta$  intraasiner kemokin ve sitokin salgısını artırarak inflamatuvar hücreleri aktive eder (46-54).

Proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu ve inflamatuvar kaskad, pankreastaki otodigesyona yol açar. Pankreas parankiminde hasar arttıkça ortama göç eden lenfositler, makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler fazla miktarda proinflamatuvar sitokin ve SOR üretir. Sitokinler, pankreatik hasara ve sistemik inflamatuvar cevap sendromuna (SIRS) neden olmaktadır (62,63,69).

#### **2.6.4. Patoloji**

Hafif pankreatitte başlangıçta ödem, hiperemi ve hafif şiddetli bir inflamasyon vardır. Hastalığın ilerlediği durumlarda tabloya hemoraji ve nekroz eklenir. Nekroz, asiner hücre nekrozu ve yağ nekrozu şeklindedir. Bu değişikliklerin boyutu hastalığın şiddeti ile direkt olarak ilişkilidir (17). Yağ nekrozu gelişen alanlar makroskopik olarak soluk, sarı-beyaz renklidir. Pankreas içinde veya pankreas çevresindeki komşu mezenterik yağ dokusunda oluşabileceği gibi peritoneal yağ dokusuna kadar da yayılabilir. Enzimatik yıkıma ve lipaza bağlı oluşan yağ nekrozu sonucu açığa çıkan serbest yağ asitleri kalsiyumla presipite olarak çözülmeyen tuzlar, kalsiyum depositleri meydana getirir ve hipokalsemi gelişmesine neden olur. Yağ nekrozu gelişen bölgeler erken dönemde nötrofiller tarafından infiltre edilir. Daha sonra nötrofiller yerlerini köpüksü histiyositlere ve lenfositlere bırakır. Nekrotik dokuda enfekte pankreatik nekroz olarak adlandırılan sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişebilir. Şiddetli olgularda hemoraji çok belirgin olabilir ve pankreas bölgesinde büyük boyutlu hematoma oluşumu gözlenebilir. Pankreatitin erken döneminde mikroskopik olarak asiner hücre homojenizasyonu, epitel dejenerasyonu ile beraber duktal dilatasyon, diffüz interstisyel ödem ve lökositik infiltrasyon gözlenir. İyileşen akut pankreatit olgularında geride düzensiz fibroz ve kalsifikasyon alanları ile endokrin ve ekzokrin alanların kaybı görülebilir. Pankreatik apse ve pseudokist oluşumu

görülebilmektedir. Pankreatik pseudokistler, iyileşen akut pankreatitlerin önemli bir komplikasyonudur ve % 50'ye varan oranda görülebilir. Konnektif dokuyla çevrili, içinde kan, nekrotik pankreas dokusu ve pankreas enzimlerinden zengin bir sıvı bulunan bu kistler, sekonder infeksiyon alanlarına veya apselere dönüşebilir (3,90).

#### **2.6.4.1. Akut ödematöz pankreatit**

Ödematöz pankreatitte yağ nekrozu fazla değildir ve çok defa mikroskopik düzeyde kalır. Genellikle karın içinde açık pembe renkli bir sıvı vardır ve nekroz görülmez. Mikroskopik olarak pankreas lobülleri buzlu cam gibi bir görünüm almıştır ve içleri inflamatuvar hücrelerle, özellikle PNL'ler ile doludur. Asiner hücreler genellikle bozulmamıştır. Ultrastrüktürel incelemede asini hücrelerinin lümen kenarındaki mikrovillilerinin kaybolduğu, endoplazmik retikulum ve mitokondrilerinin bozulduğu görülür. Enzimleri depolayan zimojen granüllerin membranları sağlam olup büyüklük ve dansiteleri normaldir. Kapiller ve lenfatikler genişlemiş olabilir, ancak tromboz görülmez (100).

#### **2.6.4.2. Akut Nekrotizan Pankreatit**

Akut nekrotizan pankreatitin morfolojisi pankreasa salınan aktif pankreas enzimlerinin etkisine direkt olarak bağlıdır. Makroskopik olarak gland şişmiş ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda, duodenum, kolon ve mide gibi komşu organlarda belirgin ödem vardır. Karın üst bölümünde yaygın yağ nekrozları saptanır. Pankreatitin ağırlığına paralel olarak 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, normal ve nekroze pankreas yanyana da görülebilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini besleyen kapiller arteriol ve venüllerdeki tıkanmalardır. Prelobüler damarların tıkanmaları, nekroz için tipiktir. Nekroz alanlarının yanında, ödemli, mononükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür (100).



## 2.6.5. Tanı

### 2.6.5.1. Akut Pankreatit Kliniği

Akut pankreatit kliniğinde en önemli semptom karın ağrısıdır (17,54). Hastaların %95'inde görülen ağrı, pankreas kapsülünün gerilmesi sonucu genellikle epigastriumda başlar ve hastaların üçte ikisinde sırtta doğru yayılır. İlk birkaç saat içinde ağrının şiddeti tepe noktasına ulaşır ve günlerce devam eder. Ağrı olmaksızın akut pankreatit nadir görülür. Bulantı ve kusma çoğu hastada rastlanan bulgulardır. Ağrı ve paralitik ileusa bağlı vagal aktivitelerden kaynaklanır. Akut pankreatitte ateş görülebilir ancak ateşin ortaya çıkma zamanı klinik açıdan önemlidir. İlk haftada görülen ateş genellikle proinflatuar sitokinlerin salınımı sonucu gelişirken, ikinci haftada ve sonrasında gelişen ateş infekte pankreatik nekroz, pnömoni, kolanjit veya idrar yolu infeksiyonunun işareti olabilir.

Hastaların %20-25'inde sarılık ortaya çıkabilir. Sarılık, safra taşına bağlı pankreatitte koledok tıkanıklığına bağlı olarak gelişirken, safra taşı olmayan pankreatitlerde pankreas başındaki ödem nedeniyle ortak safra kanalının pankreas içerisindeki kısmının kompresyonuna bağlıdır. Nekrotizan pankreatitte fasyal planlara kanama sonucu belin iki yanında (Grey-Turner bulgusu) ve göbek çevresinde (Cullen belirtisi) ekimoz görülebilir. Bunlar iyi bilinen ancak nadir görülen klinik bulgulardır. Hastaların fizik muayenesinde lokalize ya da yaygın karın hassasiyeti, abdominal distansiyon, ateş, taşikardi, hipotansiyon, palpabl abdominal kitle ile konfüzyon, psikoz ve koma gibi psişik bulgular saptanabilir. Akut pankreatitte hastalığın şiddeti ile fizik muayene bulguları her zaman birbirine paralel olmayabilir. Şiddetli pankreatit atağı geçiren bir hastadaki fizik muayene bulguları, hafif pankreatit atağı geçiren bir diğeri göre daha sili olabilir. O nedenle klinik tablonun yanıltıcı olabileceği akılda tutulmalıdır (70). Fizik muayenede karında distansiyon vardır ve perküsyonda timpanik ses duyulabilir. Karnın oskültasyonunda barsak sesleri azalmış veya yoktur. Ağır pankreatit olgularında taşikardi, hipotansiyon ve takipne mevcut olabilir. Plevrada sıvı birikimine ve karın ağrısına bağlı olarak nefes almak zorlaşabilir. Akciğer alt zonlarda solunum sesleri azalmıştır, raller duyulabilir ve atelaktazi görülebilir. Bilateral pleural efüzyon gözlenebilirse de sol tarafta pleural efüzyon daha sık olarak gözlenir. Şiddetli akut pankreatit geçiren hastalarda sıklıkla akut akciğer hasarı ve adult respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişebilir (5,41,54).

### 2.6.5.2. Biyokimyasal Parametreler

Stock, 1916'da pankreatik hastalıklarda amilaz tayininin değerini bildirmiştir. O günden bu yana birçok biyokimyasal gösterge önerilmiş olmasına rağmen amilaz tayini halen akut pankreatit tanısında en sık kullanılan parametredir. Amilazla birlikte pankreatik izoamilaz ve lipaz tayinleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha seyrek olarak tripsin, fosfolipaz-A, karboksipeptidaz-A, serum elastaz-1 ve lipaz izoformları pankreas hastalıklarında biyokimyasal parametre olarak kullanılmaktadır (44,49).

#### 2.6.5.2.1. Amilaz

Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır. Normal serum amilaz değerinin %60'ı tükrük bezi, %40'ı pankreas kaynaklıdır. Serum amilaz konsantrasyonu akut atağın başlamasından 6 saat sonra normalin 2.5 katına çıkar ve 36-72 saat boyunca yüksek seyrederek (71). Serum amilaz değerinin 1000 IU seviyesinin üzerine çıkmasının akut pankreatit için tanısall olduğu kabul edilmektedir. Alkole bağlı pankreatitlerde amilaz düzeyi normal olabilirse de diğer nedenlere bağlı pankreatitlerde normoamilazemi çok enderdir. Bir haftadan daha uzun süre yüksek seyreden amilaz seviyeleri psödokist, pankreatik asit ve apse gibi komplikasyonların gelişimi ile ilişkilidir. Vakaların %19-32'sinde hiperamilazemi bulunmayabilir. Bu durum pankreasın masif yıkımı, hiperlipidemik pankreatit veya normal şartlarda amilaz seviyelerinin düşük seyretmesi gibi durumlarda gözlenebilir (73). Ucuz ve pratik bir tetkik olan amilaz tayini yaygın olarak kullanılmasına rağmen pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. Amilaz vücudun diğer birçok doku ve organında da bulunmaktadır (Tablo 7). Amilazın pankreasta yer alan izoformu olan p-izoamilaz, bunun dışında yer alanlar ise s-izoamilaz olarak adlandırılır. İzoformların kullanılmaya başlanması, enzimin özgünlüğünün düşük oluşunun üstesinden gelinmesine yardımcı olmuştur. Amilaz izoformları kendi aralarında p1, p2, p3 ve s1,s2, s3 olarak ayrılır. Akut pankreatitte p izoformu total olarak artar. Pankreatik amilaz izoformları içinde p3 amilaz izoformunun akut pankreatit için daha spesifik olduğu kabul edilmektedir.

Hiperamilazemi birçok hastalıkta görülür. Kabaca bu hastalıkları intraabdominal ve ekstraabdominal olarak iki gruba ayırabiliriz (Tablo 8). Makroamilazemi veya böbrek yetersizliği gibi durumlarda amilazın idrarla atılımı azalır ve göreceli bir hiperamilazemi

ortaya çıkar. Makroamilazemi normal popülasyonun %1-2'sinde bulunur. Amilaz tayini, enzimin en yüksek oranda bulunduğu doku pankreas olduğundan akut pankreatit tanısında yine de en yararlı biyokimyasal göstergedir (44,49).

**Tablo 7.** Amilazın bulunduğu doku ve organlar

Pankreas	p-izoamilaz
Tükrük	
Tuba overi	
Over	
Endometrium	
Prostat	s-izoamilaz
Meme	
Akciğer	
Karaciğer	
İnce barsaklar	

#### **2.6.5.2.2. Lipaz**

Kan lipaz düzeyindeki ileri derecede artış pankreatit için patognomonik kabul edilir. Lipaz/amilaz oranı ise alkolik pankreatitin ayırıcı tanısında yararlıdır. Alkolik pankreatitte amilaz hafifçe, lipaz ise çok fazla yükselir (44,49). Alkolik hastalarda pankreasın kronik olarak hasta olduğu ve amilaz rezervinin az olduğu düşünülmektedir. Biliyer pankreatiti diğer akut pankreatit nedenlerinden ayırmak için en güvenilir yollardan biri lipaz/amilaz oranı ile birlikte alanin aminotransferaz tayinidir.

#### **2.6.5.2.3. Tripsin**

En çok pankreasta üretilir. Bu nedenle tripsin tayininin pankreatit tanısında oldukça özgün bilgiler verebileceği düşünülebilir. Ancak tripsin salındıktan hemen sonra iki proteaz inhibitörüne; alfa-2-makroglobülin ve alfa-1-proteaz inhibitörüne bağlanır. Bunlardan alfa-2-makroglobülin ve tripsin kompleksi hızla retiküloendotelial sistemde yıkılır. Diğer kompleksi ayrı olarak ölçmenin akut pankreatit tanısında yararlı olabileceği düşünülse de günümüzde her iki kompleksi birden ölçen testlerin tanısal yararı, lipaz veya amilaz tayinlerinden daha fazla değildir. Ancak alkole bağlı pankreatitte alfa-2 makroglobülin ve tripsin kompleksi ölçümlerinin yararlı olabileceği gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Hiperamilazemi ile seyreden hastalıklar

---

**İntraabdominal nedenler**

Pankreas hastalıkları  
Akut pankreatit  
Kronik pankreatit  
Travma  
Karsinom  
Psödokist  
Pankreatik asit  
Abse  
Pankreas dışı hastalıklar  
Safra yolu hastalıkları  
Barsak tıkanıklıkları  
Mezenter infarktı  
Perfore peptik ülser  
Peritonit  
Afferent loop sendromu  
Akut apandisit  
Ektopik gebelik rüptürü  
Salpenjit  
Rüptüre aort anevrizması

**Ekstraabdominal nedenler**

Tükürük bezi hastalıkları  
Kabakulak  
Parotit  
Travma  
Kalkül  
Radyasyon siyaladeniti  
Amilaz atılım bozukluğu  
Böbrek yetersizliği  
Makroamilazemi  
Diğer  
Pnömoni  
Pankreatik plörezi  
Mediastinal psödokist  
Serebral travma  
Ciddi yanıklar  
Diabetik ketoasidoz  
Gebelik  
İlaçlar

---

#### **2.6.5.2.4. Fosfolipaz-A**

Pankreastan inaktif olarak salınır ve tripsin tarafından aktif formuna dönüştürülür. Aktif şekli fosfolipidlere ve surfaktana etki eder. Bu enzim sistemik komplikasyonların

gelişmesinde rol oynar. Bu nedenle tanısal bir parametre olmaktan daha çok prognostik bir göstergedir.

#### **2.6.5.2.5. Karboksipeptidaz**

Dokuya en özgün enzimdir. Akut pankreatit seyrinde serumda en hızlı yükselen enzimdir ve bu yüksekliğini uzun süre korur. Ancak glukoz ve bilirubin değerleri ile karboksipeptidaz ölçümleri negatif interferans gösterir. Karboksipeptidaz ölçümlerinin amilaz ve lipaz tayinlerine oranla klinik olarak üstünlüğü henüz gösterilememiştir.

#### **2.6.5.2.6. Serum Elastaz-1**

Pankreatik elastaz-1, pankreasın diğer enzimleriyle birlikte duodenuma salınır. Pankreatitte serum elastaz-1 oldukça duyarlıdır ancak özgünlüğü aynı oranda fazla değildir ve kronik pankreatit, tümörler, gastrointestinal hastalıklarda yükselebilmektedir. Ayrıca serum elastaz-1'in prognoz tahminine katkısı da bulunmamaktadır (44).

#### **2.6.5.2.7. Diğer Laboratuvar Tetkikleri**

Akut pankreatitin gerek etyolojisinin araştırılmasında, gerekse seyrinin takibinde kullanılan bazı biyokimyasal parametreler; tam kan sayımı, ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirubinler, kan şekeri, üre, kreatinin, serum elektrolitleri ve tanısal periton lavajı sıvısının incelenmesidir. Bu tetkikler doğrudan hastalıkla ilgili olmasalar dahi hekime oldukça değerli bilgiler verirler (44).

#### **2.6.5.3. Görüntüleme Yöntemleri**

##### **2.6.5.3.1. Düz Grafiler**

Akut pankreatitte toraks grafisinde sol tarafta bazal atelettazi, diafragma yükselmesi ve plevral effüzyon saptanabilir. Ayakta direkt batın grafisinde spesifik bulgu yoktur. Pankreasın enflamasyonunun oluşturduğu lokal ileus ile duodenumda hava görüntüsü, jejunumda gaz gölgesinin olduğu "sentinel loop" ve kolonda sol tarafta hava

yokken sağda geniş kolonik gazın olduğu "cut-off" belirtileri görülebilir. Safra kesesinde taş, retroperitoneal ödem sonucu psoas gölgesinin silinmesi ve pankreas bölgesinde kalsifikasyon görülebilir (44,53).

#### **2.6.5.3.2. Ultrasonografi**

Yararlı ve non-invazif bir yöntemdir. Safra yolları, pankreas ve çevresi hakkında çok yararlı bilgiler verebilir. Şüpheli bilier pankreatitte safra kesesinde taşın olup olmadığının tespitinde abdominal USG en iyi doğrulama yoludur. Bununla beraber duktal dilatasyonu, pankreas ödemi, şişliği ve peripankreatik sıvı koleksiyonunu da gösterir (5).

#### **2.6.5.3.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Teşhise giden yolda en değerli görüntüleme yöntemlerinden biridir. Pankreatitte organın genişlemesi, ödem ve nekroz görülebilir. Peripankreatik dokularda, doku planlarının silinmesi ve sıvı kolleksiyonunun ortaya çıkması gözlenebilir. Pankreatit görüntülemesinde BT kontrast madde verilerek dinamik olarak uygulanmalı ve organ perfüzyonu gösterilmelidir (44).

Atlanta Konsensusunun bugün de geniş kabul gören sonucuna göre; "şiddetli akut pankreatit", organ yetmezliği ve lokal komplikasyonlar (nekroz, pseudokist ve abse) ile birlikte seyrederek. Bu bulguların saptanmasına yönelik olarak uygulanan görüntüleme yöntemleri arasında kontrastlı bilgisayarlı tomografi, hala en güvenilir tanı yöntemi ve altın standart olarak belirtilmektedir (70).

#### **2.6.5.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)**

Magnetik rezonans görüntülemenin (MRI) akut pankreatit tanısındaki değeri konusundaki çalışmalar yeni ve yetersizdir. Nekrozu daha iyi gösterdiğine dair sporadik çalışmalar varsa da BT'ye üstün olmadığı geniş kabul görmektedir. MRI akut pankreatitte, kliniğin kötü seyrettiği durumlarda, komplikasyonların araştırılması ve takibinde kullanılabilir. MRCP (manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi) safra yolları ve pankreas kanalı incelemesinde gittikçe daha sık kullanılmaya başlanan bir inceleme yöntemidir. Koledok taşlarını %90-100 oranında saptayabildiği bildirilmektedir (44,71).

### **2.6.5.3.5. ERCP**

Kendisi de pankreatit nedeni olabilen ERCP, pankreatit görüntülemesinde çoğu zaman hekimler tarafından sakınılan bir yöntem olmuştur. Ancak hastalığın önemli bir nedeni olan safra taşlarının değerlendirilmesi ve koledok taşlarının temizlenmesinde ERCP değeri tartışılmaz bir yöntemdir (44-49).

ERCP'nin biliyer pankreatitteki zamanlaması da tartışma konusudur. Erken ERCP ile taşın uzaklaştırılması ağır biliyer pankreatitli olgularda hastalığın klinik seyrini değiştirmekte fakat ödematöz pankreatite etki etmemektedir (51). Bazı araştırmacılar erken preoperatif ERCP'yi rutin uygulamakta ve önermektedirler. Bu yaklaşımın amacı koledok taşı bütün olguların laparoskopik kolesistektomiden önce belirlenebilmesi ve tek bir yöntemle tedavi sağlanabilmesidir. Ancak taşların çoğu pankreatitin akut fazı esnasında ve ERCP yapılırken duodenuma geçmektedir. Bu yüzden yapılan gereksiz ERCP'ler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (44,53-58).

### **2.6.6. Pankreatit Şiddetinin Belirlenmesi**

Pankreatit şiddetinin çeşitli metodlarla tahmin edilmesi hastalığın uygun ve yeterli tedavisini sağlamada kilit önem taşır. Pankreatitlerin yaklaşık %90'ı hafif klinik bulgularla seyrederken, geriye kalan hastalarda ağır bir klinik tablo, gelişen komplikasyonlar ve yoğun bakım gereksinimi mevcuttur. Şiddetli pankreatit atağı geçiren hastaya yoğun bakım desteği sağlanması ve tedavinin etkinliğinin saptanmasına yönelik çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ayrıca erken uyarı, komplikasyonlara erkenden müdahale anlamını taşır. Bu skorlama sistemlerinin yaygın kullanımı sonucu hastalar klinik çalışmalara daha standart ölçülerle dahil edilebilmekte ve farklı kliniklere başvuran hastaların hastalık şiddetleri sağlıklı olarak karşılaştırılabilmektedir.

#### **2.6.6.1. Ranson Kriterleri**

1974 yılında JH Ranson ve arkadaşları, pankreatitin klinik seyrini tahmin etmede bazı kriterler belirlemişlerdir (71) (Tablo 9). Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir. Ranson skorlama sisteminde, hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Ranson prognostik kriterlerinin, akut pankreatitin

morbidite ve mortalite oranları ile doğru orantılı bir ilişkisi vardır. Mortalite oranları, skor 0 – 2 arasında ise %2, 3 – 4 arasında ise %15, 5 – 6 arasında ise %40, 7 – 8 ise %100'e ulaşabilmektedir (72). Ranson kriterlerini esas kısıtlamayıcı faktör kesin sonuç için 48 saat bekleme ihtiyacı duyulmasıdır.

**Tablo 9.** Ranson kriterleri

<b>Biliyer pankreatit dışındakiler için Ranson Kriterleri</b>	
Başvuruda	İlk 48 saat içinde
Yaş>55y	Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması
WBC>16.000/mm <sup>3</sup>	BUN artışı>5 mg/dL
Kan glukoz>200 mg/dL	Serum kalsiyum<8 mg/dL
Serum LDH>350 IU/L	Arteriyel PO <sub>2</sub> <60 mmHg
Serum AST>250 U/dL	Baz açığı>4 mEq/L
	Tahmini sıvı sekestrasyonu>6 L
<b>Biliyer pankreatitte Ranson Kriterleri</b>	
Başvuruda	İlk 48 saat içinde
Yaş>70y	Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması
WBC>18.000/mm <sup>3</sup>	BUN artışı>2 mg/dL
Kan glukoz>220 mg/dL	Serum kalsiyum<8 mg/dL
Serum LDH>400 IU/L	Baz açığı>5 mEq/L
Serum AST>250 U/dL	Tahmini sıvı sekestrasyonu>4 L

### 2.6.6.2. Biyokimyasal göstergeler

Akut pankreatitin seyrinin değerlendirilmesinde biyokimyasal incelemelerden yararlanılır. Hastalığın teşhisinde çok değerli bilgiler veren lipaz ve amilazın pankreatitin şiddetinin tayininde değeri yoktur. Nötrofiller, makrofajlar ve monositlerin aktivasyonu ile açığa çıkan bazı mediatörlerin hastalığın kliniğinin ağırlaşmasında paylarının olduğu ve komplikasyonlardan sorumlu oldukları düşünülmektedir (Tablo 10).

Nötrofil elastaz hastalığın başlangıcından 24-48 saat içinde en yüksek değerlerine ulaşır. Eğer bu değerler daha da artıyorsa bu kötü bir prognostik göstergedir. Akut faz proteinleri hasarlı dokulardan ve aktif mononükleer hücrelerden salınan maddelerdir. Yanıtı ayarlayan sitokinlere göre akut faz proteinleri Klas I ve II proteinler olmak üzere iki gruba ayrılır. Klas I proteinler IL-1 ile IL1 ve IL-6 kombinasyonu tarafından ayarlanan c-reaktif protein, haptoglobülin, alfa-1 proteazlar tarafından aktif hale getirilir. Özellikle C3a'nı şiddetli pankreatitte yükseldiği gösterilmiştir. Fosfolipaz-A'nın kan düzeylerinin



ciddi şekilde artması ağır bir pankreatit atağının göstergesidir. Bu enzimin özellikle ARDS oluşmasında rol oynadığı ve akciğer hasarı oluşturduğu bildirilmektedir (44).

### 2.6.6.3. Radyolojik Göstergeler

Hastalığın şiddeti araştırılırken ultrasonografi, BT, MR, ERCP veya anjiyografiden de yararlanır. Bu görüntüleme yöntemleri, nekrotizan veya hemorajik pankreatiti veya hastalığın komplikasyonlarını ortaya koyarak süreç hakkında fikir verir (44).

**Tablo 10.** Akut pankreatit şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal markerler

---

Nötrofil elastaz
Akut faz proteinleri
TAP (tripsinojen aktivasyon peptidi)
Pankreatitle ilişkili protein (PAP)
Kompleman
IL-6
TNF (tumor necrosis factor)
Ribonükleaz
Anti-proteazlar
Fosfolipaz-A
Methemalbumin

---

### 2.6.6.4. APACHE II Skorlaması

Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (acute physiology and chronic health evaluation – APACHE-II) skorudur. Vital bulgular ve özgün laboratuvar parametreleri gibi çok sayıda değişkenin kantitatif (nicel) ölçüleriyle hastanın yaşı ve kronik sağlık durumuna ait skorlar birleştirilerek bu sistemde yeni bir nihai skor elde edilir. Buna bağlı olarak hastalığın şiddetine dair bir öngörude bulunulur. Bu sistemin avantajı ölçümlerin ve hesaplamanın yapıldığı her an için o ana özel şiddet derecelendirmesini mümkün kılmasıdır. Knaus ve ekibi, ilk kez 1981’de yoğun bakımlarda uygulanmak üzere böyle bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir (120). 1985 yılında APACHE-II sistemi yine aynı araştırmacının ekibi tarafından geliştirmiştir (121). Son 20 yıl içerisinde çeşitli modifikasyonları yapılmış olsa da, o tarihten bu yana çoğunlukla tercih edilen sistem hala

budur. Majör travma, majör cerrahi sonrası yoğun bakım, yanık ve reanimasyon gibi kritik hasta popülasyonlarının tanı ve takibinde yaygın kabul görmüştür.

Akut pankreatit olgularında da tercih edilen bir skorlamadır. Buradaki avantajı şiddetli pankreatit olgularının sistemik seyirleri nedeniyle yoğun bakım takibi gerektirmeleri ve bu sistemin orijinal olarak bu amaca uygun tasarlanmış olmasıdır. Çok sayıda araştırmada akut pankreatit olguları için başvuru anında 8 puan ya da daha üstünde bir skora sahip hastaların seyrinin genellikle şiddetli geçtiği gözlenmiş ve bu nedenle akut pankreatitle ilgili yapılan çalışmalarda eşik değeri 8 olarak kabul edilmiştir.

APACHE-II skorlamasında dikkate alınan parametreler aşağıda sunulmuştur:

- Vücut sıcaklığı
- Ortalama arteriyel kan basıncı
- Nabız
- Solunum sayısı
- $PaO_2$ ,  $FiO_2 < 0.5$  ise
- $(A-a) O_2$ ,  $FiO_2 \geq 0.5$  ise
- Eğer arteriyel kan gazı bakılmamışsa serum bikarbonat değeri
- Arteriyel kan gazı
- Serum sodyum değeri
- Serum potasyum değeri
- Serum kreatinin değeri (Böbrek yetmezliği halinin varlığına göre hesaplama değişmektedir)
- Hematokrit yüzdesi
- Beyaz Küre sayımı
- Yaş
- Yandaş sağlık sorunu varlığı
- Glasgow Koma skalası

### **2.6.7. Akut Pankreatitin Komplikasyonları**

Akut pankreatitin en sık görülen komplikasyonu psödokist oluşumudur. Alkolik pankreatitlerde daha sık rastlanan psödokistleri fibröz duvarla çevrelenmiş pankreatik salgı ve nekrotik doku oluşturur. Pankreatik salgı ve nekrotik doku mide, omentum, transvers kolon ve mezokolon tarafından sınırlandırılır. Psödokist genellikle akut atağın 2. haftasında

ortaya çıkar. İdrar amilazının yükselmesi bu komplikasyonu akla getirmelidir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tanıda çok yardımcıdır. Aynı zamanda ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi öncülüğünde ince iğne aspirasyonu ve sıvıda amilaz tayini tanı koydurucudur. Psödokistler spontan regresyona uğrayabilir. Regresyona uğramayan psödokistler genellikle duvar maturasyonunun tamamlandığı 6 haftanın sonrasında ameliyat edilmelidirler. Psödokistlerin lokalizasyonuna göre mide, duodenum veya jejunuma internal olarak drene edilirler (13).

Akut pankreatitin diğer önemli komplikasyonları pankreas nekrozu ve apse gelişimidir. Pankreas nekrozu bölgesel, yaygın, süperfisiyel veya parenkimal olabilir. Bu nekroz akut atağın ortalama 7. ila 10. gününe kadar sterildir. %60 kadarı enfekte olmaz. Nekrozun derecesi ve süresine paralel olarak kültürlerin pozitif olma olasılığı artar. Enfekte pankreatik nekrozun tedavisi, cerrahi drenaj ve debridmandır. Ancak drenajın şekli henüz tartışmalıdır. Drenaj açık veya kapalı yapılabilir. Pankreatik nekrozun enfekte olması morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır.

Pankreatik apse, pankreatik nekrozun olmasından farklı bir olaydır. Pankreatik apse genellikle geç bir komplikasyondur ve en sık akut atağın 3.-5. haftaları arasında ortaya çıkar. Pankreatik apse pankreatik ve peripankreatik nekrozun veya psödokistin enfekte olması sonucu gelişir. En sık izole edilen etkenler koliform bakteriler ve klostridialardır. Bu apseler perkütan veya cerrahi olarak drene edilebilir (13).

## **2.6.8. Tedavi**

### **2.6.8.1. Medikal Tedavi**

Laboratuvar ve radyolojik çalışmalar ile tanının konulması ve prognozun belirlenmesini takiben akut pankreatitli hastaların başlangıç tedavisi nonoperatiftir. Tüm hastalarda standart tedavi intravenöz sıvı resusitasyonu, elektrolit replasmanı ve analjezik verilmesidir. Tablo 11'de nonoperatif tedavi yöntemleri gösterilmiştir. Belirgin ileusu olan hastalarda nasogastrik dekompresyon bulantı ve aspirasyonu önlemek için uygulanır.

### 2.6.8.1.1. Standart Destek Tedavileri

Akut pankreatitte, peripankreatik bölgede gelişen belirgin ödeme veya parolitik ileusa sekonder barsak lümeni içine masif sıvı sekestrasyonuna bağlı sıvı kaybı olur. Kusma sonucu da eksternal sıvı kaybı oluşabilir. Akut pankreatit tedavisinde ilk basamak hipovolemi ve dolaşan kan volümünü düzenlemek amacıyla yapılan sıvı replasmanıdır. Volüm replasmanının yeterliliği kan basıncı, idrar çıkışı ve nabız ile verdiği cevap ile değerlendirilir. Daha önceden kardiyak, pulmoner, renal hastalığı olan veya ciddi pankreatit geçiren hastalarda idrar sondası, santral venöz basınç ölçümü, Swan-Ganz kateteri ile kardiyak dolma ve çıkış basıncının ölçümünü içeren invazif monitörizasyon sıklıkla gereklidir. Kristalloid solüsyonlar akut pankreatitte sıvı resusitasyonu için yaygın olarak kullanılır (34). Bazı vakalarda şok tek başına sıvı resusitasyonu ile düzeltilemeyebilir. Bu durumda başlangıç resusitasyonu sırasında vazopressör ajanlar kullanılabilir. Ciddi hemorajik pankreatitte kan transfüzyonu ve belirgin koagülasyon bozukluğunu düzeltmek için faktör transfüzyonu gerekebilir. Klinik çalışmalar akut pankreatit tedavisinde rutin olarak kullanılan taze donmuş plazmanın faydalı etkisi olmadığını göstermiştir (37). Sıvı resusitasyonu sırasında elektrolit bozuklukları da düzeltilir. Kusmayı takiben hipokloremik alkaloz oluşabilir ve izotonik NaCl replasmanı ve potasyum klorid ile tedavi edilir. İntravasküler volüm azalması nedeniyle oluşan hipernatremi izotonik volüm replasmanı ile düzeltilir.

Serum kalsiyumu genellikle hipoalbuminemiye sekonder azalmıştır. İyonize kalsiyum seviyesi normale ekzojen kalsiyum replasmanına gerek yoktur. İyonize kalsiyum seviyesi azalmış hastalarda replasman yapılmalıdır. Volüm resusitasyonu ile düzelebilen hafif derecede hiperglisemi sık görülür. Belirgin hiperglisemi veya glukozüri varsa insulin verilmelidir.

Morfin, oddi sfinkterinde spazma neden olabileceğinden karın ağrısı için meperidin tercih edilir. Karın ağrısının tedavisinde nadiren perkütan splanknik sinir bloğu ve epidural anestezi gibi teknikler kullanılabilir.

**Tablo 11.** Akut pankreatitin nonoperatif tedavisi

---

Destek tedavisi
İntravenöz sıvı tedavisi
Elektrolit replasmanı
Analjezik
Nutrisyonel destek
Antibiyotik
Respiratör destek
Pankreatik ekzokrin sekresyon baskılanması
Nazogastrik sonda
Histamin H2-reseptör antagonistleri
Antiasidler
Antikolinerjikler
Glukagon
Kalsitonin
Somatostatin
Peptid YY
Kolesistokinin-reseptör antagonistleri
Pankreatik enzim inhibisyonu
Proteaz inhibitörleri Aprotinin
Gabexate Camostate
Taze donmuş plazma
Antifibrinolitikler
Kloroquin
Fosfolipaz A inhibitörleri
Oksijenden türeyen serbest radikallerden pankreasın korunması
Serbest radikal temizleyicileri
Ksantin oksidaz inhibitörleri
İzovolemik hemodilüsyon

---

Akut pankreatitli hastalarda başlangıçta oral gıda alımı kısıtlanır. Karın ağrısı ve defans iyileşince, ileus düzelince ve amilazın normale dönünce oral başlanır. Oral gıda alınmasına erken başlanması pankreatik abse formasyonuna ve pankreatik inflamasyonun reaktivasyonuna neden olmaktadır (38). Ağrı ve ileus devam ediyorsa, pseudokist, flegmon, apse gibi bir komplikasyon gelişmişse oral verilmesi geciktirilir.

Hafif ve orta derecede şiddetli pankreatitin rutin tedavisinde antibiyotikler endike değildir (39). Ciddi akut pankreatitli hastalarda infeksiyöz komplikasyonları azaltmak için bazı prolifaktik antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir (40).

Akut pankreatitin atelektazi, efüzyon, pnömoni ve hafif solunum yetmezliği gibi respiratuar komplikasyonlarında infeksiyon ve oksijen tedavisi, solunum rehabilitasyonu

gibi destek tedavisi yapılır. Progresif respiratuar yetmezlikte endotrakeal entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon gerekir.

#### **2.6.8.1.2. Pankreatik Ekzokrin Sekresyonun Baskılanması**

Tedavinin temel hedefi pankreatik ekzokrin salgıyı azaltmak ve bezi istirahate almaktır. Sekresyonun indirekt olarak baskılanması nazogastrik dekompresyon, oral beslenmenin kesilmesi veya yalnızca sıvı gıdalara izin verilmesi ya da antiasit, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri ile gastrik asit inhibisyonu ile sağlanabilir. Literatürdeki çok sayıdaki çalışmalarda bu metotlardan hiçbirinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Pankreatik sekresyonun indirekt inhibisyonu amacıyla atropin ve benzeri antikolinergik ilaçlar kullanılmış ancak yararlı etkileri gösterilememiştir. Hormonal inhibisyon amacıyla glukagon, kalsitonin, somatostatin kullanılmıştır. Her üç polipeptit de enzim sekresyonunu ve daha az derecede olmak üzere su ile bikarbonat sekresyonunu inhibe etmektedir. Bazı deneysel pankreatit modellerinde yararlı sonuçlar elde edilmişse de bu tedavi yöntemleriyle mortalitede önemli bir azalma gösterilememiştir (7).

#### **2.6.8.1.3. Pankreatik Enzim İnhibisyonu**

Teorik olarak düşünüldüğünde pankreatik enzimlerin aktivasyonunun engellenmesi akut pankreatiti tedavi edebilir. Bu amaçla kullanılan aprotinin, gabexate, camestate gibi proteaz inhibitörlerinin, e-aminokaproik asid, r-aminometilbenzoik asid gibi antifibrinolitiklerin, Ca<sup>++</sup>-disodyum-EDTA gibi fosfolipaz A inhibitörlerinin klinik olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmadıkları gösterilmiştir (59).

#### **2.6.8.1.4. İntraperitoneal Toksik Maddelerin Eliminasyonu**

Akut pankreatitte peritoneal eksuda içinde histamin, vazoaaktif kinin, tripsin, kemotripsin, elastaz, prostaglandin ve fosfolipaz A gibi toksik maddeler birikir. Bu toksik maddelerin hipotansiyon, pulmoner yetmezlik, hepatik yetmezlik ve kapiller geçirgenliği değiştirme gibi sistemik etkileri vardır. Peritoneal dializin bu toksik maddeleri hızlı bir şekilde uzaklaştırdığı görülmüştür. Deneysel pankreatit çalışmalarında peritoneal dializin hastalığın seyrini anlamlı bir biçimde düzelttiği görülmüştür (74). Klinik bir çalışmada

peritoneal lavajın ciddi pankreatitte erken sistemik komplikasyonları azalttığı saptanmıştır ve uzun süreli periton lavajı yapılan hastalarda pankreatik septik komplikasyonların daha az ortaya çıktığı gösterilmiştir (91).

#### **2.6.8.1.5. Antibiyoterapi**

Hafif ödematöz pankreatitte antibiyoterapi rutin olarak kullanılmaz. Ancak Ranson kriteri 3 ve üzerinde olanlarda, pankreatik veya peripankreatik nekrozu olanlarda antibiyotik kullanımı önerilmektedir. İmipenem günümüzde en sık önerilen antibiyotiktir. İmipenem, intravenöz olarak 8 saat arayla ve 2 hafta süresince verilir (76). Uzun süre antibiyotik tedavisi alan hastalarda fungal kolonizasyonlarda artış olduğu için flukonazol eklenmesini öneren araştırmalar da mevcuttur (81).

#### **2.6.8.2. Cerrahi Tedavi**

Akut pankreatitte cerrahi tedavinin yeri halen tartışma konusudur. Birçok akut karın tablosu akut pankreatiti taklit edebileceğinden klinik seyri kötüye giden olgularda laparotomi önerilmektedir. Bu yaklaşım mortalite oranını etkilememektedir. Biliyer ve alkolik pankreatit olgularında cerrahi yaklaşım farklıdır.

Biliyer pankreatitte cerrahi girişim endikasyonu kesin olarak bulunmakla birlikte, girişimin zamanlaması önemli bir tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar tanı konur konmaz yada hasta taburcu edilmeden ameliyatı önerirlerken, bir kısım araştırmacılar altı hafta gibi bir aralıktan sonra elektif bir girişimi tercih etmektedirler. Erken cerrahi taraftarları %0-II arasında değişen düşük bir mortalite oranı bildirmektedirler. Ranson, ağır pankreatit olgularında erken cerrahi girişimin medikal tedaviye göre daha yüksek bir morbidite riski taşıdığını bildirmiş, cerrahi girişimin pankreatit atağının yatışmasına kadar geciktirilmesini, ancak hasta taburcu edilmeden uygulanmasını önermiştir. Pankreas kanalı ağzını tıkayan safra taşının çıkarılmasının, nekroz ve bunu izleyen enfeksiyon gelişmesi olasılığını bertaraf etmesi erken girişimin tercih edilme nedenlerinden biridir. Ek olarak erken cerrahi girişim, elektif kolesistektomi yapılanaya kadar geçecek süre içinde tekrarlanması muhtemel pankreatit atakları riskini de ortadan kaldırmaktadır. Rutin olarak kolesistektomi ve endikasyon bulunan olgularda koledok eksplorasyonu en çok uygulanan yöntemlerdir. Organı tam bir fonksiyonel istirahate alma düşüncesiyle Lawson ve

arkadaşları "Triple ostomi" (kolesistostomi, gastrostomi ve beslenme jejunostomisi) önermişlerdir (125). Stone ve arkadaşları, safra taşı pankreatitlerinde transduedonal sfinkteroplasti yöntemini önererek bu yöntemin erken dönemde mortalite ve morbiditeyi arttırmaksızın güvenle uygulanabileceğini ve hastaların başka bir girişim için ikinci kez hastaneye yatırılma gereğini ortadan kaldıracacağını öne sürmüşlerdir (126). Son yıllarda endoskopik tekniklerin gelişmesi ile endoskopik sfinkterotomi uygulamaya girmiş ve biliyer pankreatit olgularında acil cerrahi girişime alternatif olarak ileri sürülmüştür. Akut atakta ilk 48 saat içinde endoskopik sfinkterotomi uygulamasının düşük bir morbidite ile yapılabildiği rapor edilmiştir.

Fulminan ve hemorajik pankreatit olgularında total veya totale yakın pankreatektomi (nekrozektomi) alternatif bir tedavi yöntemidir. Planlı relaparotomi, laparostomi, Zipper veya evrelendirilmiş abdominal onarım (STAR) ameliyatı gibi girişimler de önerilmektedir. Bu girişimlerle %22-39'luk mortalite oranları bildirilmektedir. Aldridge ve ark. devitalize pankreatik dokunun ve peripankreatik nekrozun agresif bir yaklaşımla debride edilmesi gerektiğine inanmaktadırlar (7,49).

Shroeder ve arkadaşları, konservatif tedavide %96 oranındaki mortaliteye karşılık pankreatik rezeksiyonda %34'lük bir mortalite geliştiğini bildirmişlerdir. Pederzoli ve arkadaşları, ilk 48 saatte uygulanan cerrahi girişimlerde mortalite oranını %8.1, 48-96. saat içinde uygulananlarda %15.3, 96 saatten sonra uygulananlarda ise %28.4 olarak bildirmişlerdir (7,49).

### **2.6.9. Akut Pankreatitin Komplikasyonları**

- Pankreatik psödokist
- Pankreas apsesi
- Duodenal obstrüksiyon
- Gastrointestinal kanama
- Apse, nekroz ve psödokistlerin çevre dokuda kanama yapması
- Sistemik komplikasyonlar
- Metabolik komplikasyonlar

**Pankreatik psödokist:** Travma ve alkole bağlı oluşan pankreatitlerde daha sık görülen pankreatik pseudokist, akut pankreatit vakalarının % 10'unda görülür. Bunlar inflamatuvar doku ile çevrili, pankreas enzimleri ve inflamatuvar eksuda içeren kistik



yapılardır. Bu kistler anatomik olarak intra ve extrapancreatik olabilirler. Ekstrapancreatik olanlar sıklıkla küçük omentum, pankreas çevresi ve retroperitonda gözlenir. Psödokistlerin akut ve kronik tipleri vardır. Akut psödokistler genellikle akut pankreatitte peripancreatik sıvı kolleksiyonu olarak kendilerini gösterirler ve çok defa kendiliğinden gerilerler. Kronik tip daha ziyade kronik pankreatit veya kronik pankreatitin akut atağında oluşan kalın duvarlı oluşumlardır. Akut psödokistlerde pankreas enzimlerinin ekstravazasyonu ön plandayken (postnekrotik psödokist), kroniklerde duktal obstrüksiyon, duktal hipertansiyon ve duktal parçalanma söz konusudur (retansiyon psödokisti) (79).

Psödokistler genellikle pankreatit atağından 2-3 hafta sonra kendilerini belli ederler. Karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık başlıca semptomlardır. Psödokistlerin oluştuğu dönemde serum amilaz konsantrasyonlarının devamlı yüksek seyretmesi önemlidir. Yüksek ateş, sarılık ve karında palpable kitle hastaların yarısında gözlenir. USG ve BT ile tanı konulur. ERCP psödokistin duktuslarla ilişkisinin olup olmadığını göstermesi açısından gerekebilir.

Asemptomatik 5 cm'den küçük kistler kendiliğinden geriler. Psödokistler, 6 haftadan daha fazla sebat ederse Tablo 12'deki komplikasyonlara neden olabilir. O yüzden bu hastalarda operatif veya perkütan drenaj yapılmalıdır (83). Psödokistin duvarı ince ve immatür ise perkütan drenaj uygulanmalıdır; ancak bu yöntemde pankreatik fistül gelişebilir, bu fistülün kapanması 6-7 haftadan daha uzun zaman alabilir (84).

Operatif olarak transgastrik kistogastrostomi, transduedonal kistoduedonostomi ve Roux-Y şeklinde kistojejunostomi yöntemleri uygulanabilir. Bunun için kist duvarı yeteri kadar kalın ve matür olmalıdır, bu da yaklaşık 4-6 haftalık bir zaman alır. Kistler küçük ve pankreas kuyruğuna lokalize ise eksize edilebilirler (85).

**Pankreatik Abse:** Pankreas bezinin kendisinde veya yanında etrafı bir kapsülle çevrelenmiş püy birikintisidir. Genellikle atağın başlangıcından yaklaşık 3-4 hafta sonra ve enfekte nekrozdan daha sonra teşhis edilir. Sistemik toksisite bulguları daha az olmasına rağmen, hastalar oldukça septik görülürler. Bilgisayarlı tomografi, bu sıvı birikimini psödokistten ayırt edemez ama enfekte nekrozlu durumlarda sıvı içinde gaz kabarcıklarını gösterir ve enfeksiyonu doğrular, bu sıvının aspire edilip gram boyama ve kültürünün yapılması tanı için gereklidir. Sıvı az ve küçük partiküler materyal içeriyorsa perkütan drenaj tedavi için yeterlidir; ancak materyal yoğunsa, drenaj sonrası hızlı bir düzelme gözlenmiyorsa yada tomografi bulgularında apseye ilave olarak doku nekrozu varsa açık cerrahi prosedür uygulanmalıdır. Mortalite hızı yaklaşık % 20'dir (85).

**Tablo 12.** Psödokistlerin yol açtığı komplikasyonlar

---

Kanama
a. Splenik arterden
b. Gastrodüedonal arterden
c. Pankreatikodüedonal arterden
Periton boşluğuna rüptür ve pankreatik asit oluşumu
Mide, ince barsak, kolon içine rüptür
Enfeksiyon sonucu apse oluşumu
Mide, ince barsak, düedonum, kolon obstrüksiyonu
Koledok obstrüksiyonu

---

## 2.7. İskemik Modifiye Albumin (İMA)

Albumin, plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur ve karaciğerde sentezlenir. Serum konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dl arasındadır. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir. Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında en önemli molekül olup aynı zamanda kan pH'sının tamponlanmasından da sorumludur. Albumin karaciğerde aminoasit sentezi için depo görevi görür. Tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi bir çok ilacın taşınması, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik bir çok maddenin taşınmasında görev alır (86,87,88).

İMA'nın gösterilmesi myokard iskemisi sırasında insan serum albumininin N terminal bölgesinin kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktadır (88,100). Kandaki ana taşıyıcı molekül olan albuminin, iskemi sonucunda N-Terminal ucunda konformasyonel değişiklikler olur. Bu değişiklik kobalt,bakır,nikel gibi geçiş metallere bağlanmasını azaltır. Bunun sonucunda albuminin bir varyantı olan iskemik modifiye albumin (İMA) oluşur(89). İMA olarak adlandırılan bu son molekülün azalmış kobalt bağlayıcı özelliği kullanılarak kolorimetrik bir test olan "Albümin Kobalt Bağlama Testi" (ABC) kullanılmaya başlanmıştır (14).

Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir matabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve İMA olarak bilinir.Bunun sonucunda aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda zararlı reaktif oksijen ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit

gibi indirgeyici maddelerin varlığında  $\text{Cu}^{+2}$  bir elektron alarak  $\text{Cu}^+$  ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz, dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde oluşan  $\text{H}_2\text{O}_2$  ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (95). Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları bölge spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan İMA oluşturmaya devam eder (95,96).

Serbest oksijen radikallerinin akut pankreatitin patogenezi ve progresyonunda önemli bir faktör olduğu saptanmıştır (113). Bu yüksek reaktif biyokimyasal parçalar, biyolojik membranlarda lipid ve proteinleri direk olarak etkileyerek patofizyolojik etkilerini yaparlar ve fonksiyon bozukluğuna neden olurlar (114). Dolaylı olarak ise, iki ayrı mekanizmayla araşidonik asit kaskadında rol oynarlar. Bunlardan ilkinde, güçlü trombosit agregasyonu ve vazokonstriktör etkileriyle doku sirkülasyonunu azaltan tromboksan artışına neden olurlar. İkincisinde ise lökositlerin aktivasyonunu ve lizozomal enzimlerin salınımını destekleyen Lökotrien B4 üretimini artırır. Bu değişiklikler ileri hücre hasarına destek olur. Pek çok deneysel ve klinik çalışma, oksijen serbest radikallerinin akut pankreatitdeki rolüne dikkat çekmektedir (114,115).

İskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , OH,  $\text{O}_2$ ) oluşması gereklidir. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. İMA oluşmasında daha çok OH (Hidroksil) serbest radikalinin etkisi olduğu tahmin edilmektedir (93). Normal insan serum albumininde hidroksil radikalinin etkisiyle N-Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve bu durumda iskemi modified albumin olarak isimlendirilir (94). N terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA'nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür. İnsan serum albumini *in vivo* hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu değişikliğe uğramaktadır (98).

İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksid dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (99). İnsan serum albumini iskemik ortamda serbest radikaller tarafından N terminal ucundan biyokimyasal olarak değişikliğe uğratılır. Oluşan bu yeni yapı İskemi modifiye albumin olarak adlandırılır (Resim 12). İMA' nın serbest metallere olan bağlanma kapasitesi normal serum albuminine göre oldukça düşüktür (99). Bu durum İMA'nın serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (100).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hayvanlar

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yetiştirilen ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen erkek 59 adet Sprague-Dawley tipi rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak 5 gruba ayrıldı. Hayvanlar, 21°C oda sıcaklığında, %60-70 nem oranında, 12'şer saatlik aydınlık ve karanlık periyotlarda düzenli olarak kalacak şekilde saklandı. Deney öncesi yem bir gece öncesi kesildi fakat su verilmeye devam edildi.

Operasyon öncesi anestezi, invaziv girişim ve cerrahi işlemler, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün "Deney Hayvanları" rehber kitabına uygun olarak yürütüldü. Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 31/01/2011 tarihli ve 72 sayılı yazı ile "Tıbbi Etik Kurul İzni" alındıktan sonra başlatıldı.

#### 3.2. İlaçlar

**Ketamine** : Ketalar flakon (50 mg/ml, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul – Türkiye). 50 mg/kg dozunda intramusküler olarak anestezi sağlamak amacıyla verilmiştir.

**Xylazine** : Rompun flakon (23.32 mg/ml, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul – Türkiye). 10 mg/kg dozunda intramusküler olarak analjezi ve kas gevşetici amacıyla verilmiştir.

**Serulein** : Fluka , 21026 – 0.5 gr.([Tyr(SO<sub>3</sub>H)<sub>4</sub>]Caerulein) Serulein % 0.9 NaCl solüsyonu içerisinde çözündürülüp 5 µg/kg/h dozunda intravenöz olarak uygulanmıştır.

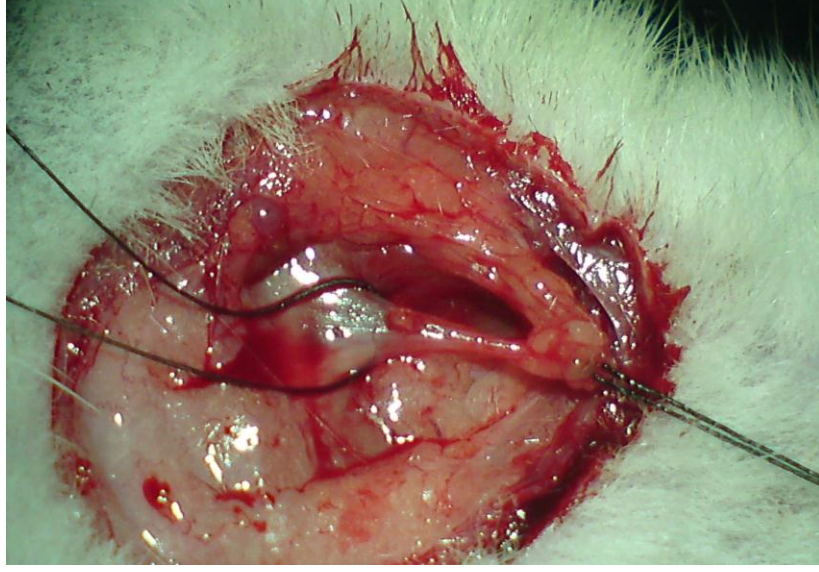
**Glycodeoxycholic acid (GDOC)** : Sigma, G6132 – 100 mg. (3α,12α- Dihydroxy-5β-cholanoic acid N-[carboxymethyl] amide) Glycodeoksikolik acid pH 8 olan tampon çözeltisi içerisinde çözündürülüp 10 mmol/L olacak şekilde hazırlandı ve taze olarak biliopankreatik kanaldan infüze edildi.

**Heparin** : Nevparin flakon (25000 IU/5 ml, Mustafa Nevzat İlaç San. A.Ş. Mecidiyeköy, İstanbul – Türkiye).

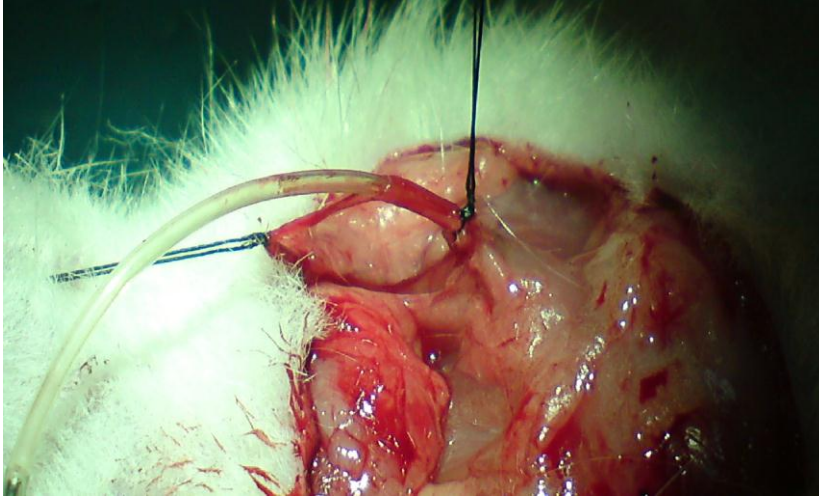
### 3.3. Akut Pankreatit Oluşturulması

Ratlara 12 saatlik açlığı takiben 50 mg/kg ketamine (Ketalar flakon, Parke- Dawis, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul - Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine hidroklorür (Rompun flakon, Bayer, Leverkusen, Almanya) ile intramuskuler yoldan genel anestezi uygulandı. Çalışma süresince tüm ratların spontan olarak solunum yapmasına izin verildi. Anestezi derinliği kontrol edildikten sonra ratlar vücut ısısını yaklaşık 37 C°'de tutmak amacıyla ısıtıcı lamba altına alınıp ısıtıcı ped üzerine yatırıldı. Boyun orta hattın 2 cm insizyon yapılarak sağ internal juguler ven bulunup 4/0 atravmatik ipekle askıya alındıktan sonra çapı 0.60 mm olan yumuşak polietilen kateter ile kanüle edildi (Resim 12). Sağ internal juguler ven kateterin distalinden 4/0 atravmatik ipek ile bağlandı. Proksimaldeki askı sütürü ile kateter sağ internal juguler vene tespit edildi (Resim 13). Sağ internal juguler ven kateteri 16-gauge branül ile tünel yapılarak supraskapular alana çıkarılarak insizyon bölgesi 3/0 ipek ile sütüre edildi.

Ratların karın bölgeleri tıraşlandı ve % 10 Povidone-iodine solüsyonu ile temizlenerek steril şartlar altında 4 cm'lik orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Duodenum ve biliyopankreatik kanal bulundu. Duodenum duvarı antimesenterik kenardan 24 gauge kateter ile delinerek, kateterin branül kısmı papilla vateriden biliyopankreatik kanala yerleştirildi. Bu işlemi takiben, ratların baş kısmı beş dakika boyunca 60 derecelik açıyla yükseltilerek, duktus içerisindeki pankreatik sekresyonun ve safranın yerçekimi etkisiyle drene olması sağlandı. Tüm bu işlemler sırasında cerrahi tekniğin travmatik olmamasına büyük özen gösterildi. Duktus kanülasyonu sırasında, hiçbir ratta duktus perforasyonu yada cerrahi işleme bağlı intrapankreatik hemoraji gelişmedi.



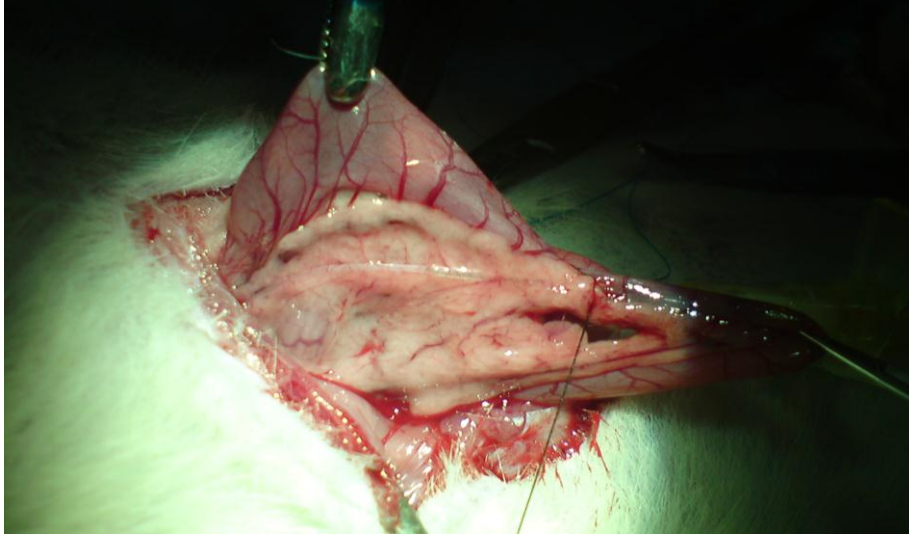
**Resim 12.** Sağ internal juguler venin bulunup askıya alınması.



**Resim 13.** Sağ internal juguler ven kateterinin tespiti

Ana hepatik duktusun bir buldok aracılığı ile kapatılmasının ardından intraduktal kanül aracılığıyla 10 mmol Glikodeoxycholic asit,(GDOC, Sigma St Louis, 3528) 30 mm Hg basıncı geçmiyecek şekilde ortak biliopankreatik kanal içine 1.2 cc/kg dozunda verildi. Basınç kontrolünü sağlamak için IVAC 7000 (United Kingdom Hampshire, Alaris Medical Systems, RG22,4BS) cihazı kullanıldı. Glikodeoxycholic asit infüzyonunu takiben intraduktal kateter çıkarılarak duodenumdaki delik tamir edildi. Karın insizyonu 4/0 atravmatik ipek sütürler ile kapatıldı. Daha sonra 5 µg/kg/saatte gidecek şekilde Cerulein (Sigma & Aldrich Chemie, GmbH, C-9026) 6 saat süreyle infüzyon pompası ile verildi.

8cc/kg/saat dozunda serum fizyolojik deney süresi boyunca (6, 12, 24, 48 saat) intravenöz olarak verilerek akut nekrotizan pankreatit oluşturuldu.



**Resim 14.** Pankreatik kanalın 24 gauge kateter ile kanülasyonu.

### 3.4. Çalışma Grupları

Çalışmaya alınan ratlar randomize olarak 5 gruba ayrıldı.

**Grup 1:** Kontrol grubu (n = 7)

**Grup 2.** ANP+6H grubu (n = 10)

**Grup 3.** ANP+12H grubu (n = 10)

**Grup 4.** ANP+24H grubu (n = 16)

**Grup 5.** ANP+48H grubu (n = 16)

- **Grup 1.** Kontrol grubu (n = 7)

Kontrol grubundaki ratlara anestezi uygulandıktan sonra sağ internal juguler ven kateteri yerleştirildi. Sonrasında 8 ml/kg/saatte gidecek şekilde serum fizyolojik sağ juguler vene yerleştirilen kateterden infüzyon pompası ile 24 saat boyunca verildi. Enjektör ile sol karotis kanüle edilerek toplam 5–6 ml kan hematolojik ve biyokimyasal çalışmalar için alındı. Sakrifiye edilen ratların pankreası alındı.

- **Grup 2.** ANP+6H grubu (n = 10)

Grup 2'deki ratlara, anestezi uygulandıktan sonra yukarıda bölüm 5.3'de tarif edilen prosedürler uygulanarak akut nekrotizan pankreatit oluşturuldu. Ardından serum



fizyolojik saatte 8 ml/kg gidecek şekilde 6 saat süre ile verildi. Sol karotis arter kanüle edilerek hematolojik ve biyokimyasal çalışmalar için toplam 5–6 ml. kan alındı. Sakrifiye edilen ratların pankreasları patolojik çalışma yapmak amacıyla çıkarıldı.

- **Grup 3.** ANP+12H grubu (n = 10)

Grup 2’de yapılan işlemler aynen uygulandı. Serum fizyolojik 8 ml/kg/saat gidecek şekilde 12 saat süre ile verildi. Ardından hematolojik, biyokimyasal ve patolojik incelemeler için kan ve doku örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi.

- **Grup 4.** ANP+24H grubu (n = 16)

Grup 2 ve 3’le aynı prosedürler uygulandıktan sonra serum fizyolojik 8 ml/kg/saat gidecek şekilde 24 saat süre ile verildi ve usulüne uygun olarak kan ve doku örnekleri alındı.

- **Grup 5.** ANP+48H grubu (n = 16)

Grup 2,3, ve 4’ deki işlemler aynen uygulandıktan sonra 8 ml/kg/saat dozunda gidecek şekilde serum fizyolojik 48 saat süre ile verildi. Ardından kan ve doku örnekleri alınarak deneyler sonlandırıldı.

### **3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması**

Her gruptaki ratların, deney süresi boyunca beklenildikten sonra sol karotis arteri trakeanın sol tarafından diseke edilip askıya alınmasını takiben distali bağlandı. Arterin proksimali ise kanüle edilerek ortalama 5–6 ml kan amilaz, alanin amino transferaz (ALT), glukoz, üre , kalsiyum ve iskemik modifiye albumin (İMA) düzeylerine bakmak üzere alındı.

Kan örnekleri alındıktan hemen sonra karın açıldı ve pankreas dokusu çevre dokulardan serbestleştirilerek total olarak çıkarıldı. Çıkarılan pankreas biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalar için 2 parçaya bölündü.

### **3.6. İstatistik**

Verilerin girilmesinde SPSS® 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Gruplara ait değerlerin dağılımında non-parametrik testler kullanıldı. 10 adet ikili karşılaştırma için düzeltilmiş Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar; ortalama ± standart sapma (SS) olarak verildi.

### 3.7. Histopatolojik İncelemeler

Patoloji çalışmaları ratlardan deney sonunda çıkarılan pankreas dokularından hazırlanan preparatlarda yapıldı. Alınan doku örnekleri %10 formaldehit içerisinde fiske edildi. Bu preparatlarda ışık mikroskobisi ile ödem, asiner nekroz, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyonu değerlendirildi. Tüm bu patolojik değişiklikler aynı patolog tarafından histolojik olarak değerlendirildi (Tablo 13) (60).

**Tablo 13.** Pankreatit şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Schmidt kriterleri (60)

Skor	Tanım
Ödem	
0	yok
0.5	interlobar septanın fokal ekspansiyonu
1	interlobar alanda diffüz genişleme
1.5	1+ interlobar septanın fokal ekspansiyonu
2	1+ interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
2.5	2+ interlobar septanın fokal ekspansiyonu
3	2+ interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
3.5	3+ interlobar septanın fokal ekspansiyonu
4	3+ interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
Asiner Nekroz	
0	yok
0.5	fokal nekrotik 1-4 hücre alanı/*
1	diffüz nekrotik 1-4 hücre alanı/*
1.5	1+ fokal nekrotik 5-10 hücre alanı/*
2	diffüz nekrotik 5-10 hücre alanı/*
2.5	2+ fokal nekrotik 11-16 hücre alanı/*
3	diffüz nekrotik 11-16 hücre alanı/*
3.5	3+ fokal nekrotik >16 hücre alanı/*
4	nekrotik hücreler (yaygın nekrozis)
İnflamasyon ve Perivasküler İnfiltrasyon	
0	İntralobüler veya perivasküler alanda 0-1 lökosit
0.5	İntralobüler veya perivasküler alanda 2-5 lökosit
1	İntralobüler veya perivasküler alanda 6-10 lökosit
1.5	İntralobüler veya perivasküler alanda 11-15 lökosit
2	İntralobüler veya perivasküler alanda 16-20 lökosit
2.5	İntralobüler veya perivasküler alanda 21-25 lökosit
3	İntralobüler veya perivasküler alanda 26-30 lökosit
3.5	30'dan fazla lökosit veya fokal mikroapse
4	35'den fazla lökosit veya mikroapselerin yaygın olması

\*Büyük büyütme alanı

### 3.8. Biyokimyasal İncelemeler

**Albumin kobalt bağlama testi:** Albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesini, David Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi. 200 µL hasta serumları cam tüplere eklendi üzerlerine %0.1'lik 50 µL  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Sigma) hafifçe karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) (Sigma) eklendi. 2 dakika beklendikten sonra % 0.9' luk NaCl'den 1 mL kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) yerine 50 µL distile su konarak DTT siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede (Beckman Coulter DU530 Life Science UV/Vis Spectrophotometer) 470 nm'de ölçüldü. DTT' li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar ABSU absorbans ünitesi cinsinden rapor edildi (75).

#### 4. BULGULAR

Çalışmada ANP+12h grubunda 2 adet rat, ANP+24h grubunda 5 adet rat ve ANP+48h grubunda 7 adet rat kaybedildi. Mortalite oranları Grup 3'de %20, Grup 4'de %31, Grup 5'de %43,8 olarak hesaplandı.

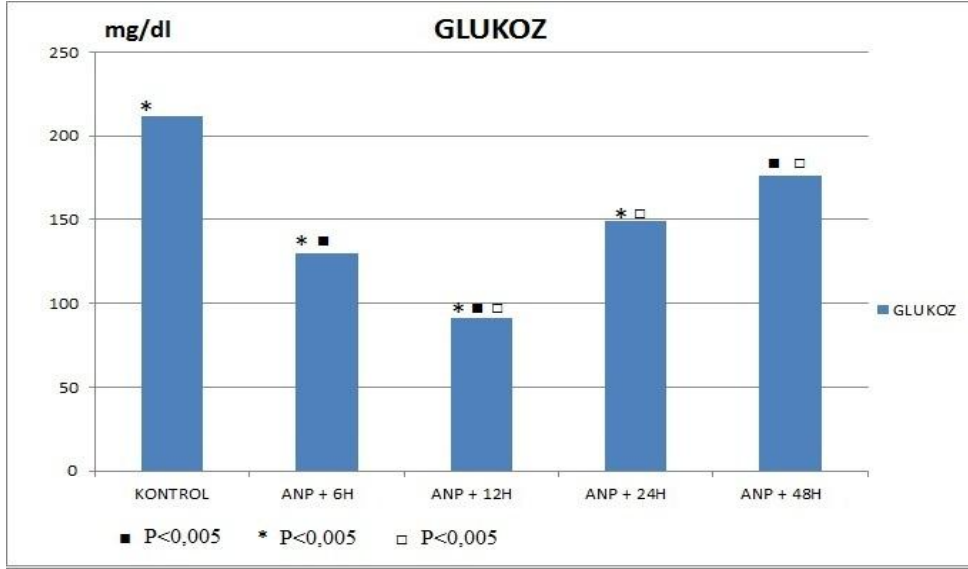
Serum glukoz değerleri; kontrol grubunda 212±31 mg/dl, Grup 2'de 130±29 mg/dl, Grup 3'de 91±19 mg/dl, Grup 4'de 149±29 mg/dl, Grup 5'de 176±28 mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum glikoz değeri kontrol grubunda diğer gruplardan yüksek olarak bulundu. Kontrol grubu ile Grup 2, Grup 3, Grup 4 arasında ortalama serum glikoz değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (P<0.005). Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 5 arasında ayrıca Grup 3 ile Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı istatistiksel bir farklılık saptandı (P<0.005), (Tablo 14), (Grafik 1).

Tablo 14. Biyokimyasal sonuçlar

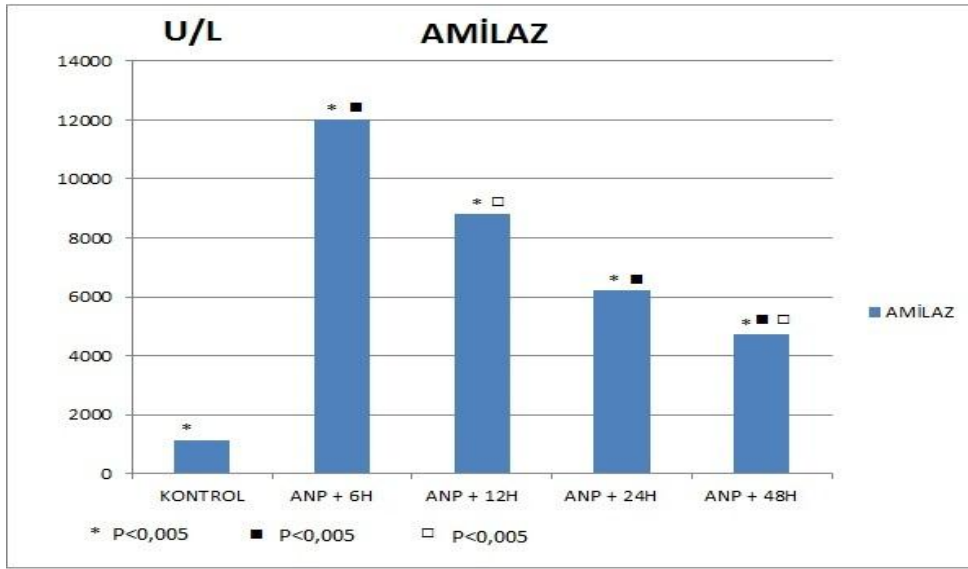
	Kontrol	ANP+6H	ANP+12H	ANP+24H	ANP+48H
<b>Glukoz*</b>	212±31 mg/dl	130±29 mg/dl	91±19 mg/dl	149±29 mg/dl	176±28 mg/dl
<b>Amilaz*</b>	1126±170 U/L	12031±580 U/L	8797±670 U/L	6218±680 U/L	4717±712 U/L
<b>BUN*</b>	16±0.5 mg/dl	18±3.3 mg/dl	31.7±4.1 mg/dl	24±2 mg/dl	22.6±4.2 mg/dl
<b>ALT*</b>	47.7±5.3 U/dl	60±13 U/dl	114±62 U/dl	297±88 U/dl	517±91 U/dl
<b>Kalsiyum*</b>	10±0.2 mg/dl	9.1±0.3 mg/dl	8.1±0.6 mg/dl	7.9±0.5 mg/dl	8.6±0.17 mg/dl
<b>İMA**</b>	0.191±0.0424	0.234±0.0320	0.269±0.0521	0.270±0.0442	0.271±0.0308
	ABSU	ABSU	ABSU	ABSU	ABSU

\*P<0.0005, \*\*P=0.007

Serum amilaz değerleri Kontrol Grubunda 1126±170 U/L , Grup 2'de 12031±580 U/L, Grup 3'de 8797±670 U/L, Grup 4'de 6218±680 U/L, Grup 5'de 4717±712 U/L olarak bulundu. Ortalama serum amilaz değeri kontrol grubunda diğer gruplara göre düşüktü. Kontrol grubu ile Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasında ortalama serum amilaz değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (P<0.005), (Grafik 2). Ortalama serum amilaz değeri Grup 2'de Grup 5'den yüksekti. İki grup arasında ortalama serum amilaz değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptandı (P<0.005).

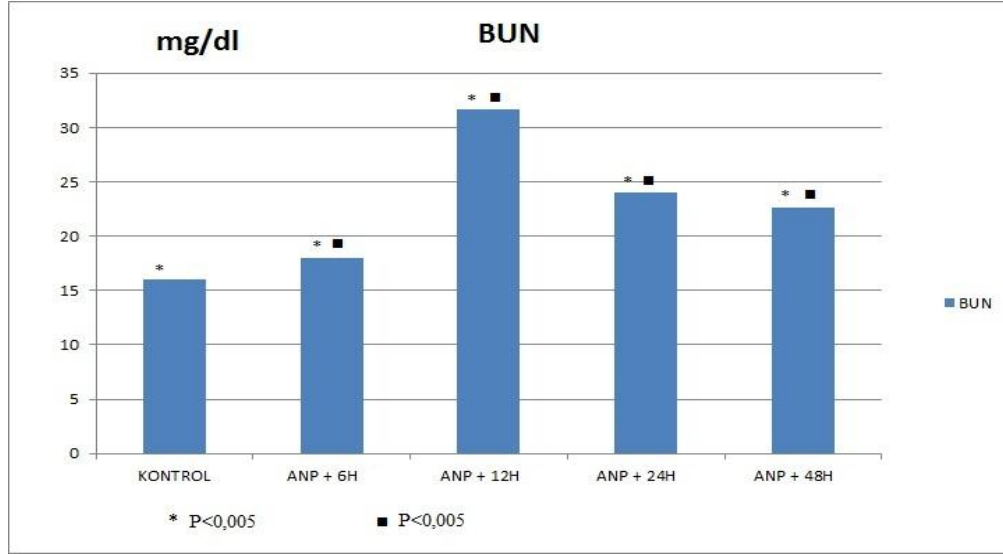


**Grafik 1.** Serum ortalama glukoz düzeyleri

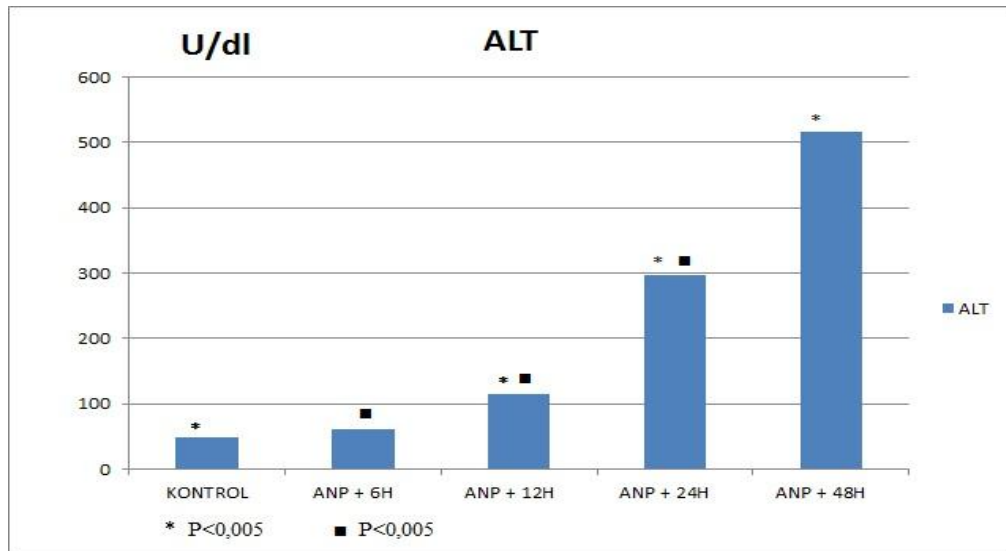


**Grafik 2.** Serum amilaz değerleri

Serum BUN değerleri Kontrol Grubunda  $16 \pm 0.5$  mg/dl, diğer gruplarda ise sırayla  $18 \pm 3.3$  mg/dl,  $22.6 \pm 4.2$  mg/dl,  $24 \pm 2$  mg/dl,  $31.7 \pm 4.1$  mg/dl olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasında ortalama serum BUN değeri açısından anlamlı bir farklılık vardı ( $P < 0.005$ ). Grup 2 ile Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 arasında ortalama serum BUN değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ( $P < 0.005$ ), (Grafik 3).



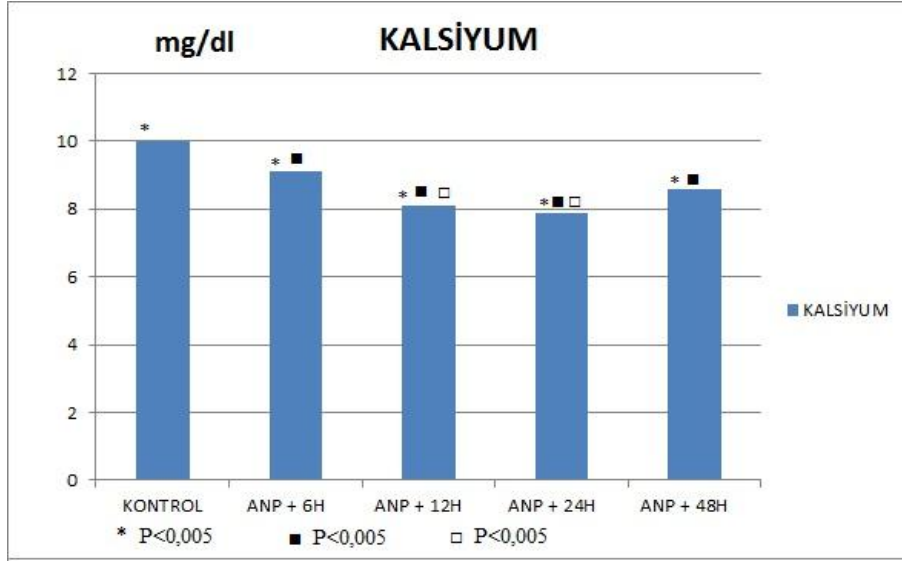
**Grafik 3.** Serum BUN değerleri



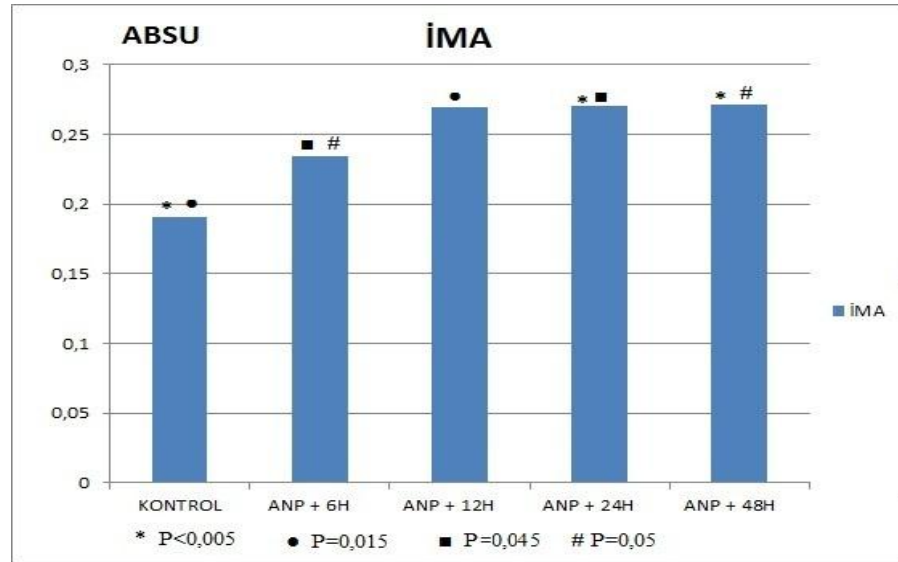
**Grafik 4.** Serum ALT değerleri

Serum ALT değerleri grup sıralamasına göre 47.7±5.3 U/dl , 60±13 U/dl , 517±91 U/dl, 297±88 U/dl, 114±62 U/dl olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasında anlamlı bir fark saptandı.(P<0.005). Ayrıca Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 4 arasında anlamlı bir fark vardı (P<0.005). (Grafik 4).

Serum kalsiyum değerleri grup sırasına göre; 10±0.2 mg/dl, 9.1±0.3 mg/dl, 8.6±0.17 mg/dl, 7.9±0.5 mg/dl, 8.1±0.6 mg/dl olarak tespit edildi. Ortalama serum kalsiyum değeri kontrol grubunda daha yüksekti (P<0.005). Grup 2'nin serum kalsiyum değerleri Grup 3, Grup 4, Grup 5'den anlamlı olarak yüksekti (P<0.005). Yine Grup 3 ile Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (P<0.005), (Grafik 5).



**Grafik 5.** Serum kalsiyum değerleri



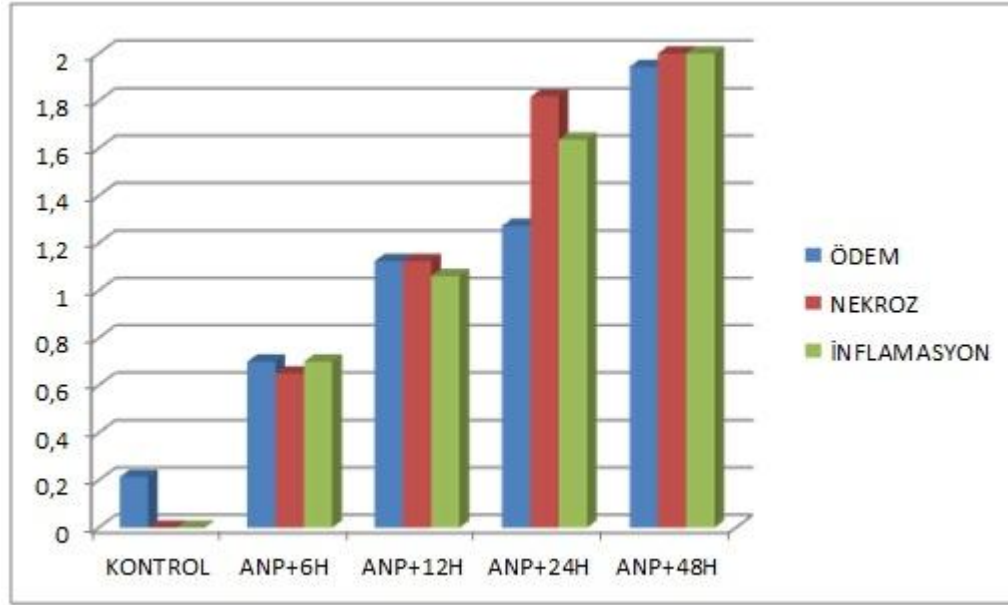
**Grafik 6.** Serum İMA değerleri

Serum İMA değerleri grup sırasına göre;  $0.191 \pm 0.04$  ABSU,  $0.234 \pm 0.03$  ABSU,  $0.269 \pm 0.05$  ABSU,  $0.271 \pm 0.03$  ABSU olarak tespit edildi. Ortalama serum İMA değeri kontrol grubunda diğer tüm gruplardan düşüktü. İstatistiksel olarak kontrol grubu ile Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı bir farklılık saptandı ( $P < 0.005$ ). ANP+12h grubunda (Grup 3) İMA düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan derece de yüksek olarak tespit edildi ( $P = 0,015$ ) (Grafik 6).

**Tablo 14.** Pankreas dokularının patolojik incelemesi ( $\pm$  Standart Deviasyon)

	KONTROL	ANP+6H	ANP+12H	ANP+24H	ANP+48H
Ödem *	0,2143 $\pm$ 0,2672	0,7 $\pm$ 0,2582	1,125 $\pm$ 0,5824	1,2727 $\pm$ 0,5178	1,944 $\pm$ 0,5270
Nekroz *	0	0,65 $\pm$ 0,2415	1,125 $\pm$ 0,6781	1,818 $\pm$ 0,5600	2 $\pm$ 0,7500
Perivasküler infiltrasyon *	0	0,7 $\pm$ 0,3496	1,0625 $\pm$ 0,4432	1,6364 $\pm$ 0,6360	2 $\pm$ 0,5000

\* P<0.0005



**Grafik 7.** Grupların histopatolojik sonuçları

Ratlardan alınan pankreas dokuları ışık mikroskopi altında ödem, nekroz ve inflamasyon şiddetine göre derecelendirildi (Tablo 14). Grup sırasına göre dokulardaki ödem 0,2143 $\pm$ 0,2672, 0,7 $\pm$ 0,2582, 1,125 $\pm$ 0,5824, 1,2727 $\pm$ 0,5178 ve 1,944 $\pm$ 0,527 olarak saptandı. Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (P<0,0005). Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (P<0,005). Grup sırasına göre dokulardaki nekroz 0, 0,65 $\pm$ 0,2415, 1,125 $\pm$ 0,6781, 1,818 $\pm$ 0,56 ve 2 $\pm$ 0,75 olarak saptandı. Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (P<0,0005). Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (P<0,005). Grup sırasına göre dokulardaki inflamasyon 0, 0,7 $\pm$ 0,3496, 1,0625 $\pm$ 0,4432, 1,6364 $\pm$ 0,636, 2 $\pm$ 0,5 olarak saptandı. Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (P<0,0005). Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (P<0,005) (Grafik 7).



## 5. TARTIŞMA

Akut pankreatit; spesifik tedavisi olmayan, yüksek mortaliteye sahip önemli bir hastalıktır. Akut pankreatit sırasında aktif hale gelen enzimler pankreasa direk olarak zarar verebilecekleri gibi oluşan inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şok, ARDS, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler ve ölüm gelişebilir (101,132).

Mikrosirkülasyon bozukluğu, akut pankreatit sırasında gelişen önemli bir fizyopatolojik olaydır. Sistemik oksijenlenme de dahil olmak üzere birçok faktör pankreas kan akışını ve pankreasın oksijen tüketimini etkiler (156,157). Akut pankreatit süresince birçok biyokimyasal anormallik gelişebilir. Akut pankreatitte karaciğer, akciğerler, böbrekler ve kalp gibi organlarda ciddi parankim hasarı rapor edilmiştir (122). Akut pankreatit genellikle iyi bir klinik seyir izlemesine rağmen halen mortalitesi %5 civarında olan bir hastalıktır (133). Pankreatitin hafif formlarında mortalite %1'den daha az görülürken ağır formlarında bu oran %20- 25 seviyesine ulaşabilir (134,135). Hasta ve deneklerde pankreatit, çeşitli enzimler, sitokinler ve vazoaktif maddelerin aktivasyonu yoluyla pankreas hasarlanmasına neden olur. Sistemik inflamatuvar yanıt, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gerçekleşebilir (155,158). Alhanve arkadaşları 24 saatteki mortalite oranının 4/12 (%30) olarak saptandığı celecoxipin ANP'e etkilerini araştırdıkları çalışmalarında. ödem, nekroz ve enflamasyonun kontrol grubuna göre ANP grubunda anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (147). Alhan ve arkadaşlarının bir tirozin kinaz inhibitörü olan tyrphostin AG 556'nın sıçanlarda akut nekrotizan pankreatite etkilerini araştırdıkları çalışmalarında mortalite oranını 6/20 (%30) olarak tespit etmişlerdir. Pankreatit oluşturulan tüm gruplarda amilaz ve ALT değerlerinde yükselme gözlenmiş (137). Marton ve arkadaşları akut pankreatit modelinde pentoksifilin tedavisinin etkilerini araştırmışlar ve 48 saatteki ANP grubunda mortalite oranını %43 olarak bildirmişlerdir (138). Çalışmamızda mortalite oranları, Grup 3'de %20, Grup 4'de %31, Grup 5'de %43,8 olarak tespit edilmiştir ki bu durum literatürle paralellik göstermektedir.

Pankreatit sonucunda, pankreas dokusunda oluşan ödem, asiner nekroz, hemoraji, yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon histopatolojik inceleme ile skorlanarak pankreatitin şiddeti yorumlanabilir (60). Pankreatik nekroz, ağır pankreatitin en önemli göstergesidir (117). Marton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pankreastaki nekroz oranının pankreatitin süresiyle orantılı olarak arttığını ve mortalitenin de buna paralel bir seyir gösterdiğini saptamıştır (138). Çalışmamızda doku preparatlarının patolojik incelenmesi sonucunda; nekroz, ödem ve perivasküler infiltrasyonun pankreatit oluşturulan tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.005$ ). Histopatolojik sonuçlar, pankreatitin süresiyle paralel bir artış gösteriyordu. Histopatolojik sonuçlardaki bu artış mortalite oranlarındaki artışla da orantılıydı. Bu durum histopatolojik sonuçların, ağır pankreatitin en önemli göstergesi olduğuna dair literatür bilgisini desteklemekteydi.

Deneysel olarak akut pankreatit oluşturmak üzere bir çok farklı model tarif edilmiştir. İdeal pankreatit modeli; insanda oluşan akut pankreatitin morfolojik bulgularına benzemeli, tekrarlanılabilmeli ve tedavinin pankreatitin şiddeti üzerine önemli etkilerini kolayca gösterebilmelidir. Serulein ile indüklenen akut pankreatit modellerinde hafif pankreatit oluşmaktadır. Pankreas dokusunda ödem, pankreatik enzimlerde artış görülmekte ancak nekroz izlenmemektedir (102,103). Benzer şekilde glukodeoksikolik asitin tek başına kullanıldığı pankreatit modellerinde hafif pankreatit oluşmaktadır. Serulein ve glukodeoksikolik asitin, akut pankreatit modelinde birlikte kullanılması ile pankreas dokusunda ödem, pankreatik enzimlerde artış ve asiner hücrelerde nekroz görülmektedir (57). Akut pankreatitin hafif ve orta şiddetteki formları, minimal morbidite ve mortalite ile tedavi edilebildiği için biz çalışmamızda akut nekrotizan pankreatit modelini kullandık (105). Küçük deney hayvanlarında ANP, insanlardan 4 ila 6 kat daha hızlı gelişmektedir. Akut pankreatit geçiren hastaların çoğunun hastalığın başlamasından 24- 36 saat sonra hastaneye başvurduğu bilinmektedir (106). Bu nedenle çalışmamızda akut pankreatit indüksiyonunu takiben 6 saat, 12 saat, 24 saat ve 48 saat sonra amilaz, glukoz, ALT, BUN ve İMA düzeylerine baktık.

Akut pankreatit modellerinde birçok biyokimyasal değişik görülür. Serum pankreatik amilaz değerleri en sık kullanılan biyokimyasal parametredir (8-12,15,16,148, 155). Ancak pankreatitin tanısı ve şiddetinin saptanmasında her zaman yardımcı olmayabilir. Çünkü amilaz değerleri pankreatit dışı birçok nedenle yükselebilir (Tablo 8) (128). Akut pankreatit olgularının %19-32'sinde hiperamilazemi bulunmayabilir (129).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum amilaz değerleri pankreatit gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.005$ ).

Akut nekrotizan pankreatitte daha önce yapılan çalışmalarda serum transaminazları yüksek olarak bulunmuştur (130). Alhan ve arkadaşları, P53 inhibisyonunun sıçanlarda akut nekrotizan pankreatite etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 24 saat sonra ANP oluşturulan grupta kontrol grubuna göre amilaz, ALT ve üre değerlerinde istatistiksel olarak artma, kalsiyum düzeyinde ise azalma tespit etmişlerdir (146). Çalışmamızda serum ALT değerleri pankreatit grubunda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.005$ ). Ayrıca pankreatitin süresi ve şiddetiyle ALT düzeyleri artış göstermekteydi.

İnsan serum albumini 585 aminoasit içeren, 66,500 Dalton ağırlığında bir peptittir. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamak, bir takım metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemek olarak açıklanabilir (149). Albümin, endojen ve eksojen toksik molekülleri bağlayarak tampon görevi gören bir moleküldür. Albüminin amino terminal bölgesinin bağlama kapasitesini etkileyen mekanizmalar tam netleşmemiştir. İskemide olduğu kadar reperfüzyon hasarında da serum albümininde hasar gelişebilmektedir (92).

Serum İMA düzeyi, miyokard iskemisi, iskelet kas iskemisi, mezenterik iskemi, inme gibi birçok hastalıkta incelenmiş bir kan değeridir. Hızlı ve kalorimetrik olarak ölçülebilmektedir. 2000 yılında David Bar-Or ve arkadaşları tarafından insan serum albumininin eksojen kobaltı bağlamasını kalorimetrik olarak ölçen bir test geliştirilmiştir (107). Bu testin temeli, insan serum albümininin N terminal bölgesinin; hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskemiye bağlı patofizyolojik olaylar sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için metal bağlama kapasitesinin azalması ve iskemi-modifiye albümin (İMA) olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanır (107,108). Hipoksi, asidoz, enerji tüketen durumlar ve serbest radikal hasarı İMA değerinin dakikalar içinde artışına neden olabilmektedir. İskemisi olan hastalarda İMA değeri %1-2'lerden %6-8 oranlarına yükselmektedir (92).

Oksidatif stres akut pankreatit patogeneğinde önemli bir faktördür. Akut pankreatitte farklı derecelerde interstisyel ödem, asiner hücre hasarı, hemoraji, nekroz ve hasarlı beze lökositlerin birikmesi gelişebilir (104,124). Serbest oksijen radikalleri (SOR), hastalığın patogeneze ve ilerlemesinde önemli faktörler olarak bildirilmektedir (141). SOR, doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla patofizyolojik etkileri olan son derece reaktif

biyokimyasal ürünlerdir. Bulunduğu yerde biyolojik membranlar, lipidler ve proteinlere direk etki ederler (150,151). Dolaylı olarak vazokonstriktör etkileri ile dolaşımı yavaşlatırlar ve trombosit agregasyonuna yol açarlar (136). Lökositlerin aktivasyonu ile B4 lökotrien üretimini artırır (153).

Sanfey ve arkadaşları tarafından ilk kez akut pankreatitte SOR'un rolünün gösterilmesinin ardından çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır (139,140,142). In vitro çalışmalarda pankreatik asiner hücrelerin oksidatif strese maruz kaldığı ile ilgili kesin deliller bulunmaktadır. Farklı SOR, zaman ve doza bağımlı olarak şiddetli asiner hücre hasarına yol açar ve bu akut pankreatitte patofizyolojik değişikliklerin başlamasında SOR'un önemli bir faktör olduğu sonucunu doğurur (143). Farklı deneysel pankreatit modellerinde SOR'un tetiklediği lipid peroksidasyonu ve glutasyon metabolizmasındaki değişikliklerin, hastalığın erken döneminde meydana geldiği gösterilmiştir (144,145). Çeşitli sitokinler ve diğer nonsitokin inflamatuvar mediatörler pankreatit sırasında hızla üretilir. Bu araçlar, kullanılan hayvan modelinden veya insanda gelişen hastalığın altta yatan etyolojisinden bağımsız olarak birçok dokuda ortaya çıkabilir (154). Rau ve arkadaşları, akut pankreatitte serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit rolünü araştırdıkları Çalışmalarında, akut pankreatitte lokal hücre hasar ve uzak organ disfonksiyonunda oksidatif stresin enstrümantal bir faktör olduğunu vurgulamışlardır. Özellikle ilk 5 ve 30 dakikada nitrik oksit seviyesinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (139).

İMA'nın, akut koroner sendromlu hastalarda, non kardiyak iskemilerde, iskelet kasları, pulmoner ve gastrointestinal iskemide ve serbest radikal üretimine neden olabilen karaciğer sirozu, enfeksiyon ve ilerlemiş neoplazmlarda artabileceği bildirilmiştir (92).

Akut koroner sendromlu hastalarda serum İMA düzeyi ölçümlerinin subklinik miyokardiyal iskemilerde yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve kardiyak troponin gibi güçlü prediktif değerinin olduğu gösterilmiştir (127). 114 renal transplant aday hastada yapılan prospektif bir çalışmada dobutamin stresi ve beraberinde miyokardiyal iskemi artışı ile serum İMA düzeyleri arasındaki ilişki ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta serum İMA değerlerinin son dönem renal yetmezlikli hastalarda miyokardiyal iskeminin bir belirteci olduğu ve dobutamin stres ekokardiografi esnasında serum İMA düzeyinin 20ku/l ve üzerinde seyrettiği hastalarda yaşam beklentisinin önemli derecede kötü olduğu vurgulanmıştır (112).

Eftihia ve arkadaşları, akut koroner sendromda myozit nekrozu olmadan tanının konulmasında serum İMA değerlerinin etkisini araştırmayı planladıkları çalışmalarında

283 sağlıklı bireyde İMA düzeylerine bakmışlar ve sonuçta tüm İMA değerlerini normal olarak saptanmışlardır. Çalışmada İMA düzeylerinin yaş, ırk, cins, sigara içme gibi faktörlerle değişmediği gözlenmiştir. Normal serum İMA değerlerinin, iskeminin olmadığını göstermesi yani negatif prediktif değerinin olması, İMA'nın kabul gören bir avantajı olarak görülmüştür. Sonuç olarak İMA negatif ise hastada iskemi yok kabul edilebilir denilmiştir (131).

Gündüz ve arkadaşları, akut mezenter iskemi tanısında serum İMA düzeylerinin değerini araştırdıkları çalışmalarında süperiyor mezenterik arter oklüzyonu olan grupta serum İMA düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişler ve serum İMA düzeyinin akut mezenter embolisi tanısında önemli bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir (109).

Türedi ve arkadaşları pulmoner emboli tanısında serum İMA değerlerinin önemini araştırmışlardır. Bu amaçla spiral tomografi ile pulmoner emboli tanısı almış 30 hasta ile sağlıklı ve gönüllü 30 kişinin sonuçları karşılaştırmışlar ve pulmoner emboli olan grupta İMA düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde artış gösterdiği tespit ederek serum İMA düzeylerinin pulmoner emboli ayırıcı tanısında yararlı olabileceğini göstermişlerdir (110).

Derin ven trombozu olan hastalarda serum İMA düzeylerinin araştırıldığı Mentеше ve arkadaşlarının çalışmasında; dopler USG ile DVT tanısı almış 41 hasta ile 66 sağlıklı gönüllünün sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak DVT ile yüksek İMA düzeyleri arasında bir ilişkili olduğu ancak bu sonuçların tanı için yeterli olmadığını belirtilmişlerdir (111).

Çalışmamızda serum İMA değerleri tüm gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyordu ( $P<0,0005$ ). Akut nekrotizan pankreatit oluşturduğumuz 4 grupta da serum İMA düzeyleri kontrol grubundan yüksekti. Ancak kontrol grubu ile ANP+24h ve ANP+48h grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $P<0,005$ ). ANP+12h grubunda İMA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmasına karşın bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,015$ ).

Bütün sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde serum İMA değerlerinin pankreatitin süresi, şiddeti ve histopatolojik hasarla doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuç aynı zamanda mortalite ile de paralellik göstermektedir. Sonuç olarak; serum İMA değerleri, akut nekrotizan pankreatitin prognozunun belirlenmesinde değerli bir biyokimyasal belirteç olabilir. Bu sonuçların klinik çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

## 6. SONUÇLAR

1. Ortalama serum amilaz, BUN, ALT değerlerinin pankreatit oluşturulan gruplarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ( $P<0.005$ ).
2. Ortalama serum kalsiyum değerleri kontrol grubunda pankreatit oluşturulan gruplardan daha yüksek bulundu ( $P<0.005$ ).
3. Ortalama serum İMA değeri kontrol grubunda diğer tüm gruplardan daha düşük olarak tespit edildi. ( $P<0.005$ ) İstatistiksel olarak kontrol grubu ile Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı bir farklılık saptandı ( $P<0.005$ ). ANP+12h grubunda serum İMA düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olmayan yüksekliği gözlemlendi ( $P=0,015$ ).
4. Serum İMA düzeyleri ile pankreatik ödem, inflamasyon ve nekrozun şiddeti gibi histopatolojik değerler arasında paralel bir ilişki vardı.
5. Serum İMA düzeyleri ile mortalitenin artışı arasında doğrusal bir ilişki mevcuttu.
6. Serum İMA değerleri, akut nekrotizan pankreatitin prognozunun belirlenmesinde değerli bir biyokimyasal belirteç olabilir. Bu sonuçların klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Akut pankreatit, çevre dokular veya uzak organ sistemleri tutulumu ile beraber seyredebilen akut inflamatuvar bir hastalıktır. Akut pankreatitin patofizyolojisindeki en önemli iki olay pankreas otodigesyonu ve pankreas mikrosirkülasyonunun bozulmasıdır. Akut nekrotizan pankreatitte gelişen mikrosirkülasyon bozukluklarında; vasküler permeabilite artışı, iskemi, intravasküler koagülasyon, yetersiz kapiller ve venöz drenajın yanında özellikle kapiller staz etkili olmaktadır (14). İskemik modifiye albumin (İMA), iskemik hasarın değerlendirilmesi için son zamanlarda geliştirilen bir belirteçtir. Bu çalışmada; serum İMA düzeylerinin, pankreatitin şiddeti ve histopatolojisindeki değişikliklerle ilişkisini araştırmayı hedefledik.

**Materyal ve Metodlar:** Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen 59 adet erkek Sprague Dawley cinsi sıçan 5 gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol grubu (n=7), Grup 2 (n = 10), Grup 3 (n = 10), Grup 4 (n = 16), Grup 5 (n = 16) olarak belirlendi. Pankreatit oluşulmasını takiben Grup 2’de 6 saat, Grup 3’te 12 saat, Grup 4’te 24 saat, Grup 5’te 48 saat sonra kan amilaz, alanin amino transferaz (ALT), glukoz, üre , kalsiyum ve İMA düzeylerine bakıldı. Ardından pankreas dokusu total olarak çıkarıldı ve histopatolojik inceleme için patolojiye gönderildi.

**Bulgular:** ANP oluşturulan tüm gruplarda kontrol grubuna göre amilaz, ALT ve üre değerlerindeki artma ( $P<0,005$ ), glukoz ve kalsiyum değerlerinde azalma ( $P<0,005$ ) saptandı. Serum İMA değerleri tüm gruplarda kontrol grubundan yüksek bulunmakla birlikte sadece 4 ve 5. gruplarla kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ( $P<0,005$ ). Mortalite oranları, Grup 3’de %20, Grup 4’de %31, Grup 5’de %43,8 olarak tespit edildi. Histopatolojik hasar zamanla doğru orantılı olarak artış göstermekteydi.

**Sonuç:** Serum İMA değerlerinin pankreatitin süresi, şiddeti ve histopatolojik hasarla doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuç aynı zamanda mortalite ile de paralellik göstermektedir. Sonuç olarak; serum İMA değerleri, akut nekrotizan pankreatitin prognozunun belirlenmesinde değerli bir biyokimyasal belirteç olabilir. Bu sonuçların klinik çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

## 8. SUMMARY

**Aim:** acute pancreatitis is acute inflammatory disease that progresses involving the surrounding tissues and organ systems. Pancreatic autodigestion and deterioration of microcirculation are the most important mechanisms in relation with acute pancreatitis. Increased vascular permeability, ischemia, intravascular coagulation, inadequate capillary and venous drainage, especially capillary stasis play role in microcirculation alterations in necrotizing pancreatitis. Ischemic modified albumin (IMA), is recently developed indicator to evaluate ischemic injury. The aim of this study is to investigate the correlation between IMA levels and, the severity of pancreatitis and histopathologic alterations.

**Materials and methods:** In the study 59 male Sprague Dawley rats weighed between 300-350 gr were used and evaluated in 5 groups. Group 1 was the control group (n=7), group 2 was (n=10), group 3 was (n=10), group 4 was (n=16), group 5 was (n=16). After pancreatitis developed in group II 6 hours, in group III twelve hours, in group IV 24 hours, in group V 48 hours after the cannulation, blood samples were taken for the serum amylase, alanin amino transferase (ALT), glucose, urea, calcium and ischemia modified albumin (IMA) levels. Subsequently the pancreas of the rat was totally resected for histopathologic evaluation.

**Results:** There was increase of serum amylase, ALT and urea levels ( $p < 0,005$ ) and decrease of glucose and calcium levels in all the groups that acute necrotizing pancreatitis developed when compared to control group. In all the groups serum IMA levels were higher than in the control group, however there was significant difference between control group and group 4 and 5 ( $p < 0,005$ ). Mortality rates of group 3, group 4 and group 5 were %20, %31 and %43,8 respectively. Histopathologic progression was parallelly related with time.

**Conclusion:** Serum IMA levels are found to be increased directly proportional with duration, severity of pancreatitis and histopathologic injury. This result is also in parallel with mortality. Eventually IMA could be valuable biochemical determiner of prognosis of acute necrotizing pancreatitis. Several clinical studies needed to support these results.



## 9. KAYNAKLAR

1. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the Atlanta symposium. Arch Surg. 1993; 128:586-590
2. Sunamura M, Yamauchi J, Shibuya K, et al. Pancreatic microcirculation in acute pancreatitis. J Hepatobil Pancreat Surg 1998;5:62-68
3. Sanfley H, Bufldey GB, Gregory B, John L, Cameron JL. The Pathogenesis Of Acute Pancreatitis The Source and Role Of Oxygene-Derived Free Radicals in Three Different Experimental Models. Ann Surg. 1985;201:5:633-639.
4. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman AW, et al. Surgical Anatomy: The Embryologic And Anatomic Basis of Modern Surgery. McGraw-Hill Professional Publishing; 2004: 1157-1221
5. Fisher EW. Andersen DK. Bell RH Jr. Saluja AK. Brunicaardi FC. Pancreas. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed.USA: The McGraw-Hill Companies, 2005;1221-1297.
6. Sunamura M, Yamauchi J, Shibuya K, et al. Pancreatic microcirculation in acute pancreatitis. J Hepatobil Pancreat Surg 1998;5:62-68
7. Sayek İ. Pankreatit. In: Sayek İ, editor. Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; p. 1401-1414
8. S. Türkyılmaz, E Alhan, C Erçin, B Kural Vanizor, N Kaklıkkaya, B Ates, S Erdoğan ve S Topaloğlu. Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Pancreatitis in Rats. Journal of Surgical Research 145, 1924 (2008)
9. E. Alhan, S. Türkyılmaz, C. Erçin, N. Kaklıkkaya, B.V. Kural. Effects of omega3 Fatty Acids on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. Eur Surg Res 2006;38:314321
10. E. Alhan, S. Türkyılmaz, C. Erçin, B.V. Kural. Effects of Lazaroid U-74389G on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. Eur Surg Res 2006;38:7075
11. Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, Hartley M, Rowlands P, Garvey C, Hughes M, Neoptolemos J: Management of necrotizing pancreatitis. World J Gastroenterol 7: 476-481,2001.
12. S. Türkyılmaz, E Alhan, C Erçin, B Kural Vanizor. Effects of Enalaprilat on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. Inflammation, Vol. 30, No.6, December 2007.

13. Ü Bayındır, C Demiroğlu, İ Dinç, H.Hüsrev Hatemi, K Kılıçturgay, A Öbek, A Tunalı, İ Urgancıoğlu, N Yazıcıoğlu ve A Öbek. İç Hastalıkları Güneş Kitabevi 4. Baskı S.47-109.
14. Bockman DE : Pancreas : Shackelford' s surgery of the alimentary tract. 6th ed. Yeo CJ (ed) Elsevier Saunders, Philedelphia 2007, S. 1287-1295
15. Mumcu S, Alhan E, Türkyılmaz S, Erçin C, Kural BV. Effects of N-acetyl systeine on the necrotizing pancreatitis in rats. Eur Surg Res, 37(2005)173-178.
16. Alhan E, Kaklıkkaya N, Deger O, Erçin C. Effects of the combined nutrition on the acute necrotizing pancreatitis in rats. Eur Surg Res ,36(2004) 33-38.
17. Michael L. Steer Exocrine Pancreas Townsend M. Courtney, Beauchamp R.Daniel, Evers B. Mark, Mattox L. Kenneth. Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practise 17th Edition Elsevier Saunders 2004;1643-1678
18. Hruban RH, Argani P, Ali SZ : The pancreas and extrahepatic biliary system : Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th ed. Silverberg SG (eds) Elsevier, Philadelphia 2006, S. 1549-1593.
19. Grendell J H. Acute pancreatitis. In Current Diagnosis and Treatment in gastroenterology. Ed. Friedman S. L., McQuaid, 2003.
20. Karp G. Cytoplasmic Mebrane Systems. Cell and moleculer Biology 1.edition. John Wiley and Sons Inc. 1996;287-328.
21. Avunduk C Manual of Gastroenterology, 3th ed., Philedelphia, 2002, Lippincott Williams and Wilkins.
22. Migliori M, Manca M, Santini D, et al. Does acute alcoholic pancreatitis preceede the chronic form or is the opposite true A histological study. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 272.
23. Mastery of surgery Türkçe 5. Baskı, Çeviri editörü: Doç. Dr. Mahir ÖZMEN, Güneş Tıp Kitapevi, 2010.
24. Hanck C, Singer M. V. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol, 1997; 32: 625.
25. Singh VP, Saluja AK, Bhagat L, van Acker GJ, Song AM, Soltoff SP, Cantley LC, Steer ML. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. J Clin Invest. 2001;108(9):1387-95.
26. Diehl A.K, Holleman Jr DR, Chapman J.B. Gallstone size and risk of pancreatitis. Arch Intern Med 1997; 157: 1674.

27. Steer ML: Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. in Go VLV, Diamagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber A, Scheele GA, eds. The pancreas biology, pathophysiology, and disease. New York, Raven; 1993, pp 581-592.
28. John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitapevleri: 2000.
29. Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical physiology 11th ed (Elsevier, Philadelphia). 2006.S :799-802.
30. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. Ped Clin North Am 1996; 43:125-156.
31. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. In: Minkari T, Ünal G, Kadafar Y (eds). Pankreas Cerrahisi. Logos, Istanbul 1991;119-137
32. Somogyi L, Martin SP, Ulrich CD. Recurrent acute pancreatitis. Curr Treat Options Gastroenterol 2001; 4: 361-368.
33. Wankum P, Tobias JD. Pancreatitis in the pediatric ICU patient. J Intens Care Med 2001; 12: 47-52.
34. Martin DT, Steinberg SM, Kopolovic R et ali: Crystalloid versus colloid resuscitation in experimental hemorrhagic pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 159:445-449, 1984.
35. Saluja AK, Bhagat L. Pancreatitis and associated lung injury: When MIF miffs. Gastroenterology 2003;124:844.
36. Fitz R.H. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis. Boston. Med. Surg. J. 1889;70:181.
37. Leese T, Holliday M, Heath D et ali: Multicentre clinical trial of low volume fresh frozen plasma therapy in acute pancreatitis. Br J Surg 74:907-911, 1987.
38. Ranson JHC and Spencer FC: Prevantion, diagnosis and treatment of pancreatic abscess. Surgery 82:99-106, 1977.
39. Howes R, Zuidema GD and Cameron JL: Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. J Surg Res 18:197-200, 1975.
40. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S and Campedelli A: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. Surg Gynecol Obstet 176:480-483, 1993.
41. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Watson DJ. Vesicular traffic in the secretory and Endocytic Pathways. Moleculer and Cell Biology. 3. edition. Gerland publishing 1994;600-647.

42. Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron J L. The Role Of Oxygene-Derived Free Radicals in The Pathogenesis Of Acute Pancreatitis. *Ann Surg* 1984;200:4:405-413.
43. Steer ML: Classification and pathogenesis of pancreatitis. *Surg Ciin North Am*, 69:467, 1989.
44. Pekmezci S., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 239-262.
45. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1974 May;179(5):557-66.
46. Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:717.
47. Bathia M,Wong Fl, Cao Y et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005;5:132.
48. Weber C, Adler G. Acute Pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2001;17:426-429.
49. Ertekin C. ,Güloğlu R. ,Taviloğlu K. ,editör. Acil Cerrahi 2009 Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği. Nobel Tıp Kitabevleri; s.405-423.
50. Baron V, Muriel P. Role of glutathione, lipid peroxidation and antioxidants on acute bile-duct obstruction in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1999;18:173–180.
51. Michael L, Steer, M. D. Acute necrotizing pancreatitis. *Problems in general surgery* 1997;13: 145-160.
52. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993;23(Suppl 1):118-126.
53. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *Engl J Med* 1993; 328: 228-231.
54. Guercioni G, Siquini W, Senati E. Epidemiology, Classification, Etiopathogenesis and Diagnosis of Acute Pancreatitis. In: Siquini Walter (ed). *Surgical Treatment of Pancreatic Diseases*. Springer 2009;31-63.
55. Guyton, Arthur C. *Textbook of medical physiology* / Arthur C. Guyton, John E. Hall. 11<sup>th</sup> ed.
56. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Jin CX, Kondo T. Clinical evidence of pathogenesis in chronic pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002; 9(6): 669-74.

57. Alhan E, Kucuktulu U, Ercin C. The effects of nitric oxide synthase inhibitors on acute necrotising pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 1998;164:697-702
58. De Virgillo C, Verbin C, Chang L. Gallstone pancreatitis. The role of preoperative ERCP. *Arch Surg* 1994; 219: 909-913
59. Warshaw AL: Damage prevention versus damage control in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 104:1216-1219, 1993.
60. Schmidt Jan, Warsaw L. Andrew, A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann. Surg.* January 1992 Vol. 215 No.1 44-56.
61. Doç. Dr. Salih Pekmezci. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 239-262
62. Lipsett PA (Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, marker, or more of the same? *Crit Care Med* 2001;29:1642–1644.
63. Hirota M, Nozawa F, Okabe A et al. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000;21:141-146.
64. <http://www.clinicalanatomy.ca>, Clinical Anatomy. Universty of British Columbia.
65. John D. Vogel, Charles J. Yeo Acute pancreatitis. In George D Zuidema ed. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract: Fifth edition. W.B. Saunders Company Vol III; 2002;9-25.
66. Steer ML: The early intraacinar cell events that occur during acute pancreatitis. *Pancreas* 1998;17:31-37.
67. Yonetcı N. Sungurtekin U. Is procalcitonin a reliable marker for the diagnosis of infected pancreatic necrosis ? *ANZ J. Surg.* 2004;74:591-595.
68. Lerch MM, Gorelick FS. Early Trypsinogen Activation in Acute Pancreatitis. *Med. Clin. North Am.* 2000;84:549-563.
69. Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: "second attack" by septic complication leads to organ failure. *Pancreas* 1998;16:312–315.
70. Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology* 1994; 106 (1); 207-214.
71. Smotkin J, Tenner S. Clinical reviews: pancreatic and biliary disease: laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:459–462.

72. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77:633–638.
73. Clavien PA, Robert J, Meyer P et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989;210:614–620.
74. Rosato EF, Mullis WF and Rosato FE: Peritoneal lavage therapy in hemorrhagic pancreatitis. *Surgery*:106-115, 1973.
75. David Bar-Or, FACEP, Edward Lau PhD and James V. Winkler, FACEP A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia a preliminary report Volume 19, Issue 4, November 2000, Pages 311-315.
76. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate, associated, acute, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004.
77. Wasle B, Edwardson M. The Regulation of Exocytosis in the Pancreatic Aciner Celi. *Cellular Signalling* 2002;14:191-197.
78. Lipsett PA (Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, marker, or more of the same? *Crit Care Med* 2001;29:1642–1644.
79. Howard JM: Cysts of the pancreas, in Howard JM, Jordan GL, Reber Ha (eds): surgical diseases of the pancreas. Philadelphia, Lea& febiger, 1987, pp 539-563.
80. Orhan Kuran. Sistemik Anatomi. Filiz Kitabevi; 1993 s. 421-426.
81. Laws HL, Kent RB. Acute pancreatitis: Management of complicating infection. *Am Surg* 2000;66:145-52.
82. van Acker G JD, Perides G, Steer ML. Co-localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1985–1990.
83. Van Sonnenberg E, Wittich GR, et al: Pecutaneous drantage of infecîed and noninfected pancreatic pseudocysts: Experienc in 101 cases. *Radiology*. 170:757,1989.
84. Yeo CJ: Pancreatic pseudocysts, ascites, andfistulas. *Curr Opin Gen Surg*. 31:173,1994.
85. Özkan K, Özen N, Malazgirt Z: Genel cerrahi ders kitabı. Hacettepe Taş Yayınları, Ankara, 1996, s.464.
86. S.Sugio, A. Kashima, S. Mochizuki, M. Noda and K. Kobayashi. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Medicine PEDS*. 1999; 12, 6: 439-446.
87. Carter D.C. and Ho,J.X. *Adv. Protein Chem*. 1994; 45: 153-203.

88. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. *Biotechnol. Blood Proteins*. 1993; 227: 293-298.
89. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19:311–315.
90. Safalı M. *Pankreas Patolojisi*. Kuzey G. Mocan, Temel Patoloji Güneş Kitabevi 2007; 517-525.
91. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*. 2003; 49: 581–585.
92. Eftihia Sbarouni MD, FACC, FESC, Panagiota Georgiadou MD & Vassilis Voudris MD, FACC, FESC. Ischemia Modified Albumin as an Acute-Phase Reactant. 2nd Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece, Review 2011.
93. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113–114.
94. Lawson DW, Daggett WM, Civetta JM, Corry RJ, Bartlett MK. Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Ann Surg*. 1970 Oct;172(4):605–617.
95. Wardman P, Candeias LP: Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research*. 2006; 145: 523–531.
96. Marx G, Chevion M: Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J*. 1985; 236: 397–400.
97. Lassac JP, Sakar B: Characterization of the copper (II) and nickel(II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Biochemistry*. 1984; 2831–2838.
98. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, et al. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann. Clin. Biochem*. 2003;40:156–160.
99. Sharma R, David Gaze, et al. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:493–502.
100. Kumar V, Cotran RS, Robins SL. *Temel Patoloji* 7. baskı, istanbul: Nobel, 2003.
101. Ünal Hilal. *Akut Pankreatit*. Ed: Minkari T, Ünal G, Kadafar Y. *Pankreas Cerrahisi*. İstanbul: Logos 1991, 119-37.

- 102.Yönetçi Nadir, Batur Yücel, Effects of methimazole pretreatment on cerulein induced acute pancreatitis in rats. *Exp. Toxic Pathol* 2002;54:197-201.
- 103.Kruse Peter, Lason Ake, Hage Esther, Proteases and protease inhibitors in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Journal of Surgical Research* 1999;85:294-300.
- 104.Bulkley GB. The role of oxygen free radicals in human disease processes. *Surgery* 1983; 94:407– 411.
- 105.Turkyilmaz S, Alhan E, Ercin C, et al. Effects of Enalaprilat on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. *Inflammation* 2007;30(6):205-211.
- 106.Lankisch, P. G., U. Pohl, J. Otto, and G. Rahlf. When should treatment of acute experimental pancreatitis be started? The early phase of bileinduced acute pancreatitis. *Res. Exp. ed.*1988;188:123-129.
- 107.Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000; 19: 311–315.
- 108.Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, Branham E, Apple FS, Murakami M, Morris DL. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem.* 2001; 47: 464-470.
- 109.Gündüz A, Türedi S, Mentese A, Karahan S C, Hoş G, Tatlı Ö , Turan İ, Ucar U, Russell M R, Topbaş M. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study : *American Journal of Emergency Medicine* (2008) 26, 202–205.
- 110.Türedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan S C, Yılmaz S E, Eroğlu O, Nuhoğlu İ, Turan İ, Topbaş M. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism *American Journal of Emergency Medicine* (2007) 25, 770–773
- 111.A Mentese,U Mentese, S Turedi,A Gunduz,S C Karahan, M Topbas,A Turan, T Patan, S Turkmen,G Okur,M S Eminagaoglu1 : Effect of deep vein thrombosis on ischaemia modified albumin levels. *Emerg Med J* 2008;25:811–814.
- 112.R Sharma, D. C. Gaze, D Pellerin, R. L. Mehta, H. Gregson, C. P. Streather, P. O. Collinson and S. J. D. Brecker. Evaluation of ischaemia-modified albumin as a marker of myocardial ischaemia in end-stage renal disease. *Clinical Science* (2007) 113, 25–32.
- 113.Bulkley GB. The role of oxygen free radicals in human disease processes. *Surgery* 1983; 94: 407– 411.
- 114.Koster JF, Slee RG. Lipid peroxidation of human erythrocyte ghosts induced by organic hydroperoxides. *Biochem Biophys Acta* 1983; 752: 233–239.



- 115.Schoenberg MH, Bu'chler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 1994; 41: 313–319.
- 116.<http://www.arizonatransplant.com/healthtopics/pancreas.html> (medivisuals 2007,inc.).
- 117.[http://www.medcell.med.yale.edu/systems\\_cell\\_biology/liver\\_and\\_pancreas/images/pancreas\\_cartoon.jpg](http://www.medcell.med.yale.edu/systems_cell_biology/liver_and_pancreas/images/pancreas_cartoon.jpg)
- 118.<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/1081754/human-digestive-system/242933/Pancreas> (Encyclopaedia Britannica, Inc. 2010)
- 119.P G Lankisch, M Droge, F Gottesleben Drug induced acute pancreatitis: incidence and Severity Department of Internal Medicine, Municipal Hospital of Luneburg, Germany 1995.
- 120.Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981 Aug;9(8):591-7.
- 121.Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29.
- 122.Ranson JHC and Berman RS: Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 211:708-716, 1990.
- 123.Chiasson RB. *Laboratory Anatomy of the White Rat.* 4.Edition, 1980;55.
- 124.Adler G, Kern HF, Scheele GA. Experimental models and concepts in acute pancreatitis. In: Go VLW, Gardner JD Brooks FP, Lebenthal E, DiMagno EP, Scheele GA, eds. *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology, and Diseases.* New York: Raven; 1986:407– 421.
- 125.Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron J L. The Role Of Oxygene-Derived Free Radicals in The Pathogenesis Of Acute Pancreatitis. *Ann Surg* 1984;200:4:405-413.
- 126.H. H. Stone,T. C. Fabian,W. E. Dunlop. Gallstone Pancreatitis Biliary Tract Pathology in Relation to Time of Operation. From the Department of Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia.
- 127.Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandart A, Baulac C, Montalescot G; OPERA Investigators. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* 2010 ;159:570-6.
- 128.Chen YT, Chen CC, Wang SS, et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:243-247.

129. Clavien PA, Robert J, Meyer P et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989;210:614–620.
130. Kucuktulu U, Alhan E. Effects of octreotide on acute pancreatitis of varying severity in rats. *Eur J Surg* 1999;165:891-896.
131. Eftihia S, Panagiota G, Dimitrios Th. K, Vasilios V. Ischemia Modified Albumin: Is This Marker of Ischemia Ready for Prime Time Use? *Hellenic J Cardiol* 2008.
132. Alhan E, Küçüktülü U, Çalık A, Cinel A. Influence of thyrotropin-releasing hormone on experimental pancreatitis in rats. *Res Exp Med*. 1995; 195:243-248.
133. Werner J, Uhl W, Buchler MW. Acute pancreatitis. In: Cameron JL (ed) *Current surgical therapy*, 8th edn. Mosby, Philadelphia 2004.
134. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics 2004. *Gastroenterology* 2004;126:1448–1453.
135. McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004;91:1243–1244.
136. Alhan E, Kalyoncu NI, BV Kural ve Ercin C. Effects of melatonin on acute pancreatitis in rats. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 967-72.
137. Alhan, E., Cicek, R., Erçin, C., Orem, A., Vanizor, B. ve Cinel A. Effects of the tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG 556 on acute necrotising pancreatitis in rats. *The European journal of surgery Acta chirurgica* 2002.
138. J. Marton, G. Farkas, T. Takacs, et al. Beneficial effects of pentoxifylline treatment of experimental acute pancreatitis in rats. *Research in Experimental Medicine*. Volume 197, Number 5, 293-299.
139. Bettina Rau, MD, Annette Bauer, MS, Aiguo Wang, MD, Frank Gansauge, MD. Modulation of Endogenous Nitric Oxide Synthase in Experimental Acute Pancreatitis: Role of Anti-ICAM-1 and Oxygen Free Radical Scavengers. *Ann Surg*. 2001 February; 233(2): 195–203.
140. Schoenberg MH, Buchler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 1994; 41:313–319.
141. Yamamoto Y. Oxidation of biological membranes and its inhibition. Free radical chain oxidation of erythrocyte ghost membranes by oxygen. *Biochem Biophys Acta* 1985;819:29–36.
142. Schoenberg MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1306S–1314S.
143. Schulz HU, Niederau C. Oxidative stress-induced changes in pancreatic acinar cells: insights from in vitro studies. *Hepato-Gastroenterol* 1994; 41:309–312.

- 144.Schoenberg MH, Buchler M, Younes M,Kirchmayr R, Bruckner UB, Beger HG. Effect of antioxidant treatment in rats with acute hemorrhagic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1034-40.
- 145.Luthen R, Niederau C, Grendell JH. Intrapancreatic zymogen activation and levels of ATP and glutathione during caerulein pancreatitis in rats. *Am J Physiol* 1995; 268:G592–G604.
- 146.Alhan E, Cinel A, Erçin M C, Türkyılmaz S, Vanizor Kural B ve Alper M. The effects of p53 inhibition using pifithrin- $\alpha$  on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Turk J Med Sci* 2011; 41 (4): 673-683.
- 147.Alhan E, Kalyoncu N. I., Ercin C ve Vanizor Kural B. Effects of the Celecoxib on the Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. *Inflammation* Volume 28, Number 5, 303-309, october 2004.
- 148.Tanyalçın B. T., Sözmen E. Y., Taşkiran D, Özütemiz M, Batur Y ve Kutay F. The Endogenous Scavengers in Cerulein-Induced Acute Pancreatitis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33:195-199.
- 149.Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), *Harper' s Biochemistry*. Middle East Edition, California 1993. pp 665–687.
- 150.De Groot H, Littauer A. Hypoxia, reactive oxygen, and cell injury. *Free Rad Biol Med* 1989; 6: 541–551.
- 151.Farber JL, Kyle ME ve Coleman JB. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Lab Invest* 1990; 62: 670–679.
- 152.Tate RM, Morris HG, Schroeder WR, et al. Oxygen metabolites stimulate thromboxane production and vasoconstriction in isolated saline-perfused rabbit lung. *J Clin Invest* 1984; 74: 608–613.
- 153.Hotter G, Closa D, Prats N, et al. Free radical enhancement promotes leukocyte recruitment through a PAF and LTB<sub>4</sub>-dependent mechanism. *Free Radical Biol Med* 1997; 22: 947–954.
- 154.Schulz HU, Niederau C, Klonowski-Stumpe H, Halangk W, Luthen R ve Lippert H Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* [1999, 46(29):2736-50].
- 155.Saluja AK, Steer ML. Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and inflammatory mediators. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 1): 27-33.
- 156.Klar E, Messmer K, Warshaw, Herfarth C. Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 1990; 77: 1205-10.

157. Alhan E, Kucuktulu U, Ercin C, Deger O ve Cicek R. The effects of dopexamine on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 2001; 167: 761-66.
158. Weidenhach H, Lerch MM, Gress TM et al. Vasoactive mediators and the progression from edematous to necrotizing experimental acute pancreatitis. *Gut* 1995; 37: 434-40.