

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL AKUT PANKREATİTTE
PENTOKSİFİLİN'İN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. YAVUZ BİLGİN

TRABZON-1997

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL AKUT PANKREATİTTE
PENTOKSİFİLİN'İN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. YAVUZ BİLGİN

DANIŞMAN: DOÇ. DR. ADNAN ÇALIK

Dr. Cevdet

TRABZON-1997

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL VE METOD	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	47
7. ÖZET	49
8. SUMMARY	50
9. KAYNAKLAR	51

GİRİŞ

Akut pankreatit, 16. yüzyılda ilk kez *Greiselius* tarafından tanımlanmış bir hastalıktır. Tıp alanındaki büyük gelişmeler karşın, akut pankreatitin tanısı ve tedavisi yönünde kullanılan yöntemler hala tartışmaya açıktır.

Akut pankreatit, hastaların % 85-90'ında herhangi bir tedaviye gerek kalmadan kendi kendine iyileşen bir tablo şeklinde kendini gösterirken kalan % 10'luk grupta klinik semptomlar ağır seyreder. Bu tip hastalarda mortalite çok yüksektir. Mortalitenin en önemli nedenleri hipovolemik şok, kardiovasküler fonksiyon bozukluğu, renal yetmezlik ve hepatik yetmezliktir.

Akut pankreatit patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Olayın multifaktöriyel bir zemine dayalı olduğu düşünülmektedir. Fakat özellikle pankreatik kan akımı dağılımı son zamanlarda büyük dikkat çekmeye başlamıştır. Deneysel çalışmalar, pankreas kapiller yapının bozulması sonucu gelişen iskeminin pankreatik harabiyeti artırdığını göstermiştir. Bu nedenle şiddetli pankreatitlerin tedavisinde mikrosirkülatuar yapının düzeltilmesine yönelik girişimler büyük önem kazanmıştır.

Bir metil ksantin türevidir olan *Pentoksifilin* bugüne kadar periferik ve serebrovasküler iskemik hastalıkların tedavisinde yer edinmiş bir ilaçtır. Ayrıca, septik ve hemorajik şoklarda deneysel olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda anti-inflamatuar etkisi nedeni ile kazanılmış immün yetmezlik sendromunda (A.I.D.S.) klinik çalışmaları yapılmaktadır.

Akut pankreatitte iskeminin önemi bu kadar ön plana çıkmışken; periferik vasküler hastalıklarda yıllardır güvenli bir şekilde kullanılmakta olan pentoksifilin bu hastalığın tedavisinde yer alabilir mi ? Bilinen anti-inflamatuar, rheolojik ve mikrosirkülatuar etkileri göz önüne alındığında; pentoksifilin akut pankreatit tedavisinde ideal bir ajan olarak karşımıza çıkar. Fakat bu güne kadar akut pankreatitte pentoksifilin etkileri konusunda yapılmış klinik bir çalışma bulunmamakla birlikte sınırlı sayıda deneysel çalışma mevcuttur. Bu nedenle biz de deneysel çalışmamızda ratlarda şiddetli akut pankreatit oluşturarak pentoksifilin etkilerini araştırmak istedik.

GENEL BİLGİLER

Akut pankreatit

Akut pankreatit, pankreas bezinde inflamasyon, ödem, ekzokrin hücre harabiyeti gibi patolojik değişikliklerin ve abdominal ağrı ile beraber ekzokrin fonksiyon bozukluğu tarzında klinik bulguların görüldüğü bir hastalık grubudur (1). Marseille sempozyumunda, akut pankreatitin 2 ana unsuru tüm otoriteler tarafından kabul görmüştür (2).

A-Hastalık fonksiyonel ve yapısal olarak normal olan pankreasta gelişir.

B-Etkenin ortadan kalkması ile iyileşme tam olarak gerçekleşir.

A-Tarihçe

İlk akut pankreatit olgusu 1681'de *Greiselius* tarafından tanımlanmış olup 19.yy'ın ortalarına kadar hastalığın önemi tam olarak ortaya çıkmamıştır. 1850'de *Claud Bernard* ilk deneysel pankreatiti köpeklerde oluşturmuştur. 1886'da *Senn* pankreatik apse veya gangren durumunda cerrahi girişimin uygun olduğunu belirtmiştir. 1889'da *Fitz* akut pankreatitin klinik ve patolojik tanımını yapmıştır. 1900'lü yıllara kadar *Freiederich* alkolün, *Lanceraux*'da safranin akut pankreatit ile olan ilişkisini tanımlamışlardır. 1901'de *Opie* post-mortem yaptığı bir çalışmada ampulla Vateri'ye oturmuş safra taşı saptamış ve safra taşına bağlı pankreatitin patogenetik mekanizmasını tanımlamıştır.

B-Epidemiyoloji

Akut pankreatitin insidansı 1 milyon popülasyonda yılda 48-110 vakka arasında değişir. Hafif pankreatit olgularının nadiren hastanelere başvurduğu göz önüne alınırsa bu oran gerçek değer çok altındadır (3). Bu hastalık çocuklarda çok nadir görülürken özellikle 30-70 yaş arası erişkin grubu içinde ortaya çıkar. Akut pankreatitte olguların ortalama yaşı 55'dir (3).

C-Etiyoloji

Akut pankreatit hastalarının yaklaşık % 80'inde etiyolojik etken olarak safra taşı hastalığı veya uzun süreli alkol kullanım öyküsü bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık %10-15'inde başka bir etiyolojik etken saptanabilirken, kalan % 10-15 olguda herhangi bir etiyolojik etken gösterilememektedir.

Nonalkolik akut pankreatitli hastaların %60'ında safra kesesinde taş mevcuttur. Akut pankreatit olgularında safra taşının varlığı büyük önem taşır. Kesedeki taşın bırakıldığı olguların % 36-63'ünde zaman içinde akut pankreatit geliştiği yapılan bazı çalışmalarda ortaya konmuştur. Kolesistektomi uygulanmış hastalarda bu oran % 4.8'dir (4). Safra taşının akut pankreatit etiopatagonezinde rol aldığı ilk kez *Opie* tarafından tarif edilmiştir. Fakat patogenezdaki mekanizmalar hala tartışmalıdır.

Alkol ile akut pankreatit arasında kuşku taşımayan bir ilişki söz konusudur. Mekanizma konusunda pek çok teori ortaya atılmıştır. Alkolik hastaların % 17-45'inde pankreasta patolojik değişiklikler görülürken bu tip hastaların % 0.9-9.5'inde zaman içinde akut pankreatit gelişmektedir. Bu hastaların öykülerinde 6-8 yıllık alkol kullanımı mevcuttur(5).

Alkole bağlı pankreatitli hastalarda kan lipid seviyeleri yüksek bulunur. Bunun yanında hiperlipidemi de tek başına akut pankreatit yapabilir. Özellikle hereditör hipolipoproteinemi (Tip 1-4-5) hastalarında akut pankreatit gelişebilir. Özellikle Tip 4 hipolipoproteinemi vakkalarında akut pankreatit görülme oranı %27-41 civarında olduğu rapor edilmiştir (6).

Hiperkalsemi özellikle hiperparatiroidisme sekonder olarak ortaya çıkar. Kalsiyumun akut pankreatit patogenezindeki mekanizması konusunda pek çok teori ortaya atılmıştır (7).

Eksternal künt ve penetran travma veya koledok eksplorasyonu, ampullar manipulasyon, E.R.C.P. gibi operasyona bağlı yaralanmalar sonucu akut pankreatit gelişebilir.

İskemiye sebep olan şok, hipotansiyon, ateroembolizm ve konnektif bağ dokusu hastalıklarında ortaya çıkan vaskülit gibi patolojilerde akut pankreatit gelişebilir. Ayrıca kardiyopulmoner by-pass (8) ve renal transplantasyon sonrası gelişen pankreatitin de iskemik etki sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Pek çok ilacın akut pankreatite neden olduğu konusunda görüş birliği vardır. Özellikle **Azotiopurin** ve **östrojen**'nin pankreatit yaptığı konusunda pek çok destekleyici

çalışma bulunmaktadır (9). Bunun yanında bazı araştırmalarda **thiazid diüretikler, furasemid, L-asparaginaz, 6-merkaptopürin, tetrasiklin, metildopa, sulfonamid, valproik asid ve procainamid** gibi ilaçların akut pankreatit yaptığı sporadik olarak bazı yayınlarda ortaya konmuştur

Bazı virus enfeksiyonlarının (Hepatit, Echo, Coxachie, Mumps, vs.) ve Mycolasma pneumoni'nin akut pankreatit yaptığı bir çok çalışma tarafından gösterilmiştir. Ayrıca Ascaris lumbricoides ve Chlorensis sinensis gibi parazitler de akut pankreatit etkeni olabilir.

Pankreas kanalını tıkayan pankreatik veya ampuller tümörler, periampullar diverticulum, pankreatik divisum ve ampullar stenoz gibi patolojiler de akut pankreatit nedeni olabilir.

Daha nadir olarak akrep zehiri ve otoimmün hastalıkların da akut pankreatit etiolojisinde rol aldığı rapor edilmiştir.

Akut pankreatit vakkalarının %10-15'inde etiolojik faktör saptanamaz. Bu tip hastalar 'İdiopatik' grup adı altında sınıflandırılır. Günümüze kadar saptanan bu etiolojik faktörler aşağıda gösterilmiştir.

1-Safra kanal taşları hastalığı

2-Alkol kullanım öyküsü

3-Pankreatik kanalı tıkayan patolojiler

- Tümör (Pankreatik veya Ampullar)
- Pankreatik Divisum
- Ampullar Stenoz
- Periampullar Diverticulum
- Enfektif obstruksiyon (Ascaris , Clonorchis sinensus, Mycoplasma)

4-İnflamasyon yapan etkenler

- Mumps Virus
- Coxachie Virus.
- Echo Virus

5- İlaçlar ve kimyasal ajanlar

- A- Kesin birlikte olanlar
 - Azotioprine
 - Eustrogen

-Thiazide Diüretikleri

-Furasemide

B- Etkisi tam kanıtlanamamış olanlar

-Acetaminophen

-Valproic acid

-Ethacrynic acid

-L-asparaginase

-Isoniasid

-Corticostreoid

-Methyldopa

-Calcium

-Sulfonamide

-Procainamide

-Tetracycline

-Phenphormine

-Rifampin

-Clonidine

6- Travma

A-Eksternal

B-İyatrojenik

-Koledok eksplorasyonu

-Distal Gastrektomi

-Sfinkteroplasti

-E.R.C.P.

7- Metabolik

-Hiperparatiroidi ve Sekonder hiperkalsemi

-Terminal Böbrek yetmezliği

8-Duedonal hatalılıklar

-Duedenal Chron Hast.

-Penetre duedonal Ülser

-Afferent Loop Send.

-Perampuller divertikulum

9-İskemi

-Şok

-Kardiopulmoner by-pass

-Hipotansiyon

-Ateroemboli

-Vaskulit

-Renal Transplantasyon

10- Konnektif doku hastalıkları

-Sistemik Lupus Eritematozis

-Henöçch Schölein Purpurası

-Romatoid Artrit

-Nekrotizan Anjitis

11- Hereditör (Familyal Hipolipoproteinemi- Tip 1-4-5)

12- Toksin - Akrep zehiri

13- İdiopatik

D- Patogenez

Asiner hücre harabiyeti ve *duktal obstrüksiyon* akut pankreatitin anahtar mekanizmaları olup pankreatik enzimlerin salınımını ve aktivasyonunu sağlayarak pankreatit patolojisinin başlamasına neden olur.

Pankreas enzimleri lizozomal enzimlere benzer. Asiner hücre, kendi iç enzimlerine karşı hücre içi endoplazmik retikulum ağı sayesinde korunur. Golgi kompleks bu enzimleri inaktif şekilde salgılar ve enzimlerle beraber enzim inhibitörlerini de pankreas salgısına, interstisyuma ve plasmaya verir. Asiner hücre tüm bu fonksiyonları bir denge içinde gerçekleştirir. Eğer bu enzimler aktive olursa otofaji başlar. **Tripsin** bu dengenin bozulması ile hücre ölümünü başlatan anahtar enzimdir. Tripsin asiner hücrenin harabiyeti sonucu aktive olur. Lizozomal *Katepsin-B* tripsinojeni tripsine çevirir (10). Ayrıca pankreatik kanal obstrüksiyonu da duktal sızıntı yaparak pankreas sıvısı içindeki enzimlerin interstisyuma geçmesine neden olur. Safra tuzu ve duodenal enterkinazın da tripsini aktive ettiği düşünülmektedir. Aktive olan tripsinin diğer proenzimleri (kemotripsinojen, prokarboksi peptidaz, proelastaz ve profosfolipaz) aktive eder. Bu enzimlerin aktive olması ile asiner ve yağ hücrelerinde nekroz ve ödemden oluşan inflamasyon başlar. Olay şiddetlenirse damarların parçalanması ile hemorajik odaklar oluşur. Tripsin, ayrıca inflamatuvar mediatör kaskatın başı olan *Kallikrein-kinin* sistemini de aktive eder (11).

A-Pankreatik Asiner Hücre Harabiyeti yolu ile akut pankreatit yapan etkenler

1-TOKSİK ETKİLİ İLAÇ veya KİMYASAL AJANLAR

2-VİRÜSLER

3-OKSİJEN TÜREVİ RADİKALLER

4-DİYET

5-İSKEMİ

Pankreatik iskemi akut pankreatit etiolojisinde suçlanan bir diğer mekanizmadır. Deneysel çalışmalarda pankreatik iskeminin pankreatit şiddetini arttırdığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada pankreatik iskemi sonucu tripsinojenin aktive olduğu, pankreatik ödemin geliştiği ve serum amilazın yükseldiği görülmüştür. (12).

6-TRAVMA

Üst abdomenin maruz kaldığı eksternal künt veya penetran darbeler sırasında asiner hücre kontüzyonu ve duktal sistemin yapısı bozulur ve intertisyel alana enzim sızıntısı başlar.

7- HİPERLİPİDEMİ

Özellikle bazı kalıtsal tip hiperlipidemiler akut pankreatit gelişimde predispozan bir faktör olarak kabul edilirler (13). Bu konudaki teoriye göre intertisyel alana sızmış olan pankreatik lipaz ortamdaki aşırı trigliseridleri hidrolize eder ve oluşan serbest yağ asitleri (FFA) asiner hücre üzerine toksik etki göstererek asiner hücre harabiyetine neden olur.

8- HİPERKALSEMİ

Genellikle hiperparatiroidizm hastalığının bir komplikasyonudur. Bazen iyatrojenik olarak ortaya çıkar. Kalsiyum otokatalitik tripsinojenin kofaktörüdür. Ayrıca direk olarak yada gastrin üzerinden pankreas sekresyonunu artırır.

9-ALKOL

Alkol ile pankreatit arasında kesin bir ilişki mevcuttur. Alkolün asiner hücre nekrozu yaparak akut pankreatit yaptığı düşünülmektedir.

1-Alkol pankreas hipersekresyonuna neden olmaktadır (14).

2-Alkolik pankreatitlerde orta derecede hiperlipidemi oluşur.

3-Alkolün oksidasyon ürünü olan asetaldehit asiner hücre üzerine toksik etkilidir(15).

B- Duktal Obstrüksiyon

Akut pankreatit patogeneğinde ikinci major mekanizma olarak duktal obstrüksiyon kabul edilmektedir. Deneysel çalışmalarda pankreas kanal tıkanıklığının kanal içi basıncın artmasına ve küçük duktulustan permiyabilite artışına bağlı olarak sekresyon sızıntısına neden olduğu görüldü. İntersisyel alana geçen enzimler aktive olarak doku hasarının ve inflamasyonun başlamasına neden olur (16).

1- KALSİYUM KALINTILARI

Yüksek konsantrasyondaki iyonize kalsiyum protein ile birleşir ve Ca^{+2} -protein presipitatları meydana gelir. Bu kalsiyum kalıntıları duktus içinde birikerek kanalın tıkanmasına neden olur. Kanal duvar yapısı bozulur ve kanalın permiyabilitesi artar. Bunun sonucu olarak da enzimler intertisyuma geçer (17).

2-ALKOL

Alkol kanal içinde protein presipitasyonuna neden olarak kanal tıkanıklığına neden olur (18). Alkol patogenezi hakkında bir diğer görüş de alkolün ampullar bölgede obstrüksiyon yaptığına dayanır. Bunun sonucu olarak kanal duvar yapısı bozulur ve permiyabilite artar (14).

3-ŞİDDETLİ ENFEKSİYONLAR

Deneysel çalışmalarda sepsisin intestinal, peritoneal ve pulmoner permiyabiliteyi agreve ettiği ve pankreatik kanal epitelinde de ödem ve permiyabilite artışına neden olduğu görülmüştür(19).

4-PANKREATİK KANAL ANOMALİLERİ

Pankreatik divisum anomalisinde kanalda parsiyal obstrüksiyon ve buna bağlı olarak rekürent pankreatit atakları görülür. Özellikle rekürent ataklarla giden hastalarda pankreatik divisum insidansının daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir.

5-TÜMÖRLER

Nadiren pankreatik kanalda veya ortak kanalda obstrüksiyon yapan tümörlerin akut pankreatit yaptığı rapor edilmiştir.

6-SAFRA TAŞLARI

Akut pankreatitin yaklaşık 2/3'ünde safra taşı hastalığı tespit edilmiştir. Safra taşının akut pankreatit patogenezindeki rolü ilk kez *Opie* tarafından tarif edilmiştir. Opie, bu rolü safra taşının, ortak kanalın distalini tıkaması ve buna bağlı olarak da safranın pankreas kanalı içine doğru akması şeklinde açıklamıştır. Zaman içinde safra taşının pankreatit patogenezindeki rolü ortak kanalı tıkamasından çok taşın ortak kanaldan içinden Oddi sfinkterine doğru geçişi sırasında sfinkterdeki düz kas liflerinde harabiyete yol açmasına ve bunun sonucu olarak da ortak kanalda tıkanıklığın meydana gelmesine bağlanmıştır (20). Akut safra taşı pankreatiti saptanmış hastaların pankreatik kanallarında kontrol gruplarına göre daha fazla sayıda ve daha küçük boyutlarda safra taşı bulunması ve kolanjiografik çalışmalarda bu hastaların %67'inde pankreatik reflü tespit edilirken kontrol grubunda bu oranın % 11 olarak rapor edilmesi Oddi sfinkter yapısının bozulduğunu gösterir (21,22).

Safranın pankreatik enzimleri nasıl aktive ettiği konusunda pek çok teori vardır. Görüşlerden biri safranın hem direk olarak hem de tripsinojen üzerinden profosfolipazı aktive ederek olayı başlattığı şeklindedir. Profosfolipaz fosfolipaza döner. Fosfolipaz da

lesitini aktive ederek hücre nekrozunun başlamasına yol açar. Böylece ilk hücre yaralanması safranın deterjan etkisi sonucu ortaya çıkar (23). Diğer bir görüş ise pankreatik kanal içine geçmiş olan safranın kanal duvar yapısını bozarak permiyabilite artışına sebep olduğu ve buna bağlı olarak da enzimlerin parankime yayıldığı şeklindedir (21).

E-Patoloji

A-İNTERTİSYEL PANKREATİT

İntertisyel pankreatit klinik olarak ılımlı abdominal rahatsızlık olarak kendini gösterir. Fakat pankreastaki inflamasyon persistent eğilim gösterirse olay kronik pankreatite döner.

Makroskopik değişikliklerde, en önemli bulgu ödem ve buna bağlı olarak pankreas boyutlarında büyüme, şişlik ve sertliğin oluşmasıdır (24).

Mikroskopik incelemede, intersisyel ödem, damarlarda dilatasyon ve konjesyon görülür(44). Nötrofillerden oluşmuş lökosit infiltrasyonu vardır. Asiner doku ve stromada nekroz görülmez. Fakat özellikle peripankreatik alanda sınırlı oranda yağ nekrozu oluşabilir.

B-HEMORAJİK NEKROTİZAN PANKREATİT

Makroskopik olarak baktığımızda pankreas bezi üzerinde nekrotik ve koyu renkli hemorajik odaklar ve sarı-beyaz renkte yağ nekroz alanları mevcuttur. Şiddetli pankreatitlerde fokal yağ nekrozu mezenterik, retroperitoneal ve intraabdominal alanlarda da görülür.

Mikroskopik incelemede görülen temel değişiklikler nekroz ile beraber şiddetli inflamasyondur. Nekroz, pankreas parankim ve stromasında proteolitik yıkım, lipolitik enzimlerin yol açtığı yağ nekrozu ve vasküler zedelenme ile beraber kanama odakları şeklinde kendini gösterir (24).

Akut pankreatitin en karakteristik bulgusu fokal yağ nekrozudur. Yağ nekrozu, pankreas stromasında, peripankreatik yağ dokusunda, abdominal kavitenin yağ dokusu içeren tüm alanlarında görülür (25). Yağ nekrozu parankim nekrozuna göre daha yavaş ortaya çıkar.

Asiner hücre nekrozu ise saatler içinde meydana gelir. Nekroz alanlarının çevresinde inflamatuvar hücrelerden oluşmuş bir zon bulunur. Cansız asiner dokular likefaksiyon

nekrozuna gider. Zamanla bu alanlar fibröz doku ile kaplanır (24). Diffüz veya fokal olarak parankimal ve stromal fibrozis gelişir ve duktal dilatasyonlar ortaya çıkar. Nekrotik alanlar bazen reabsorbe olurlar ve çevresinin fibröz doku ile çevrelenmesi sonucu pseudo yapıda kistler oluşur.

Vasküler zedelenme ile hemorajinin olduğu bölgelerde, mikroskopik olarak damar dışına çıkmış eritrosit topluluklarının ve intravasküler fibrin tıkaçlarının görülmesi tipiktir.

F- Klinik Bulgular

Akut pankreatitin klinik görünümleri arasında büyük farklılıklar vardır. Klinik görünüm ılımlı ve kendi kendini sınırlayan tablodan şiddetli hipovolemi, sepsis metabolik bozukluk ve ölümlü sonuçlanan ağır bir kliniğe kadar değişen geniş bir spektrum içinde kendini gösterir (26).

ANAMNEZ : En tipik semptomlar **abdominal ağrı, bulantı ve kusmadır.**

Ağrı: Hastaların % 90'ından fazlasında belirgin klinik bulgu karın ağrısıdır. Ağrı tipik olarak ani başlar. Birkaç saat içinde maksimum seviyesine ulaşır ve sonra sabit kalır. Ağrı önce epigastriumda ve zaman içinde batının tüm kadrantlarında hissedilir. Ayrıca sırt bölgesine, her iki omuza yansımalar olur. Hastaların % 30'unda generalize abdominal ağrı mevcuttur. Ağrı genellikle ağır bir yemek sonrası veya fazla miktarda alkol alımını takiben ortaya çıkar. Hastalar ağrıyı 'bıçak saplanır' tarzında tarif ederler. Hastaların çoğu ağrı şiddetini hafifletmek için sürekli hareket halindedir. Oturur ve öne eğilir pozisyonda veya yan yatıp ve bacaklarını karna çeker şekilde rahat ederler.

Bulantı-Kusma: Hastaların çoğunda ağrıyı takiben önce bulantı ardından kusma başlar. Kusma ağrı şiddetini azaltmaz. Mide boşalsa bile bulantı devam eder. Aşırı bulantı sonucu özafagokardial bileşkede mukozal harabiyete bağlı hemorajiler olabilir. Nazogastrik sonda yardımı ile midenin dekomprese edilmesi kusmayı inanılmaz derecede azaltır.

FİZİK MUAYENE: Muayene sırasında yüksek ateş (37,8-39 C), taşikardi (100-140 atım/ dk), takipne ve hipotansiyon sıklıkla görülen bulgulardır. Bilinç açıktır. Fakat orta derecede veya ciddi bilinç bozuklukları nadir değildir.

İnspeksiyon: Hastalarda huzursuz ve bitkin görünümleri dikkat çeker. Diğer akut karın hastalıklarının aksine hastalar sürekli hareket halindedirler. Etiyolojide safra taşı etkeni olmasa da sarılık mevcut olabilir. Sarılık hastalığın ilk dönemlerinde sık görülen bir bulgu değildir. Sarılığın varlığı ortak kanalın distalinin tıkanıklığını gösterir. Obstrüksiyon ya safra taşına yada pankreatik ödeme bağlıdır. Nadiren, hastaların yaklaşık % 2-3'ünde hemorajik pankreatite bağlı olarak gelişmiş olan retroperitoneal kanama sonucu sol böğür kısmında (Grey Tunner belirtisi) veya periumbilikal bölgede (Cullen belirtisi) ekimotik görünümler vardır. Bu bulgular akut pankreatitin şiddetini gösterir ve mortalitenin yüksek olduğunu ifade eder.

Palpasyon: Batın palpasyonunda orta şiddette distansiyon ile beraber üst abdomende dolgunluk ve kitle ele gelebilir. İstemli veya istemsiz defans ile birlikte periton irritasyon bulguları (öksürme ve mikro-perküsyon ile hassasiyet) bulunabilir. Çoğunlukla hassasiyet ve defans tüm kadranlarda mevcuttur. Barsak sesleri azalmış veya kaybolmuştur. Distansiyon retroperitoneal inflamasyon sonucu gelişen paralitik ileusa bağlıdır. Aşırı bulantı sonucu oluşan mukozal kanama kendini hematemez ve melena ile gösterebilir.

Eksta-abdominal bulgular: Şiddetli akut pankreatit vakalarında hipotansiyon, hipovolemi, hipoperfüzyon gibi ağır hemostatik bozukluklar gelişebilir. Geçmişde bu olayların patogeneğinde, dolaşımda bulunan *myokardial deprasan faktör* sorumlu tutulmuştur. Son yapılan deneysel çalışmalarda pankreatitlerde ortaya çıkan kardiovasküler belirtilerin hipovolemi sonucu ortaya çıktığı görülmüştür (27). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde sol plevral effüzyon ve sol diafragma yüksekliği tespit edilir. Akut pankreatitte oluşan pulmoner harabiyet ve fonksiyon bozukluğunun etiolojisinde, dolaşımdaki fosfolipaz-A, trigliserid lipolizi sonucu oluşan serbest yağ asidi veya pulmoner surfaktant eksikliği suçlanmaktadır (28). Akut pankreatit sırasında nadiren görülebilen diğer bir bulgu da subkutan yağ nekrozu ve serebral semptomlardır.

KLİNİK GİDİŞ ve PROGNOZ: Akut pankreatit kliniği birbirinden çok farklı görünümlerle ortaya çıkar. Hastaların % 90 nında klinik ılımlı ve orta şiddette olup basit destek tedavisine yanıt verir. Bununla beraber % 10 luk grup içinde hayati tehlikenin sözü konusu olduğu ve yoğun destek tedavisine yanıt vermeyen bir klinik görünüm mevcuttur. Pankreastaki patolojik değişiklikler, klinik tabloyu belirler.

G-Labarotuar Bulgular

Akut pankreatit tanısında spesifitesi ve sensivitesi tam olarak kanıtlanmış bir laboratuvar testi henüz bulunmamaktadır. Tanısındaki zorlukların yanısıra hastalığın şiddetini de saptamak zordur.

Akut pankreatit tanısında standart kan çalışmaları destekleyici anlam taşır. Ayrıca bu testler hastalığın şiddeti ve etiyojisi konusunda bilgi verir.

Hematokrit: 3. boşluğa sıvı kaybının artması nedeni ile sıklıkla %50'nin üzerindedir.

Beyaz Küre. : Düşük derecede lökositoz (10000/cc üzerinde) tipiktir.

Serum Biyokimya testleri : Serum biyokimya tetkiklerinde hiperglisemi, hipokalsemi, hafif azotemi, ve bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri görülür. Hiperglisemi glukagon yüksekliği ve relatif hipoinsulinemiye bağlı ortaya çıkar. Serum kalsiyum seviyelerinde düşme görülür. Hipokalsemi yağ nekrozunun bulunduğu alanlarda kalsiyum birikmesine, dilusyonel hipoalbuminemiye veya iskelet sisteminin parathormona yanıt vermemesine bağlı olabilir (29). İlimli azotemi sık görülür. Azotemi sıvı sekestrasyonuna, hipovolemiye ve azalmış kardiak output fonksiyonuna bağlı gelişir. Karaciğer fonksiyon testleri sıklıkla hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve aminotransferaz gibi enzimlerde ılımlı yükselmeler şeklindedir (30). Özellikle safra taşı pankreatitlerinde karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma sık görülür. Akut pankreatitlerde laktasent serumun bulunması en önemli kriterlerden biridir. Laktasent serum kan trigliserid düzeyinin 500 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumları ifade eder. Özellikle alkol zeminli pankreatitlerde ve herediter hiperlipidemi orijinli pankreatitlerde görülür. Bu hastalarda serum amilazın normal seviyelerde olması laktasent serumun önemini ortaya koymaktadır.

Arterial kan gazı: Hastaların % 10'unda hipoksemi ve hiperventilasyon ile kendini gösterir. Özellikle şiddetli pankreatitlerde kan gazları bozulmuştur.

Diğer testler: Şiddetli pankreatitlerde koagülasyon bozuklukları sıklıkla görülür. Bu hastalarda hiperkoagülasyon, fibrinojen düşüklüğü ve D.I.C. ortaya çıkar.

Serum Amilaz: Akut pankreatit tanısında en sık ve yaygın kullanılan laboratuvar testidir. Serum amilaz klinik semptomların başlamasından itibaren ilk 24 saat içinde yükselir. Başlangıçta bu yükselme amilazın pankreas venöz sistemine ve peripankreatik dokulara direk direnaji ile oluşur (31). Daha sonra bu artış amilazın lenfatik yoldan duktus torasikus'a geçmesi ile devam eder. Transperitoneal emilimin serum amilaz seviyesi üzerine fazla etkisi

yoktur. Serum amilaz 5-7 gün içerisinde normal seviyelerine döner. Bu amilazın dolaşımında parçalanmasına veya böbreklerden atılmasına bağlıdır. Normale dönüş bazen çok çabuk gelişir. Bu ya hastalığın erken dönemde hızla düzelmesine yada daha nadir olarak pankreasın ileri derecede harabiyeti sonucu oluşan fonksiyon yetmezliğine bağlıdır (32). Bunun tam aksine, bazen de hiperamilazemi 10 günden fazla sürer. Bu akut inflamasyonun devam ettiğini veya pseudokist, flegmon yada abse gibi komplikasyonların geliştiğini gösterir.

Total serum amilazın sensitivitesi % 80, spesivitesi % 70 olmasına karşın şu an için akut pankreatit tanısında en önemli tanı aracı olarak kabul edilmektedir (33).

Spesifite: Klinik çalışmalarda, abdominal ağrı nedeni ile hastaneye başvurmuş ve serum amilazı yüksek bulunan hastaların ancak 2/3'ünde semptomların akut pankreatit sonucu geliştiği saptanmıştır (34). Bu çalışmaların doğrultusunda, serum amilaz testinin hastaların 1/3'ünde yanlış-pozitif sonuçlar doğurduğu ve spesifitesinin % 70 olduğu söylenebilir (33). Akut pankreatit dışı hiperamilazemi nedenleri aşağıda gösterilmiştir.

1-Abdominal

- | | |
|--------------------------|----------------------------|
| -Bilier Trakt Hastalığı | -Karaciğer Disfonksiyonu |
| -Perfore Peptik Ülser | -Dissekan Aort Anevrizması |
| -Perfore Appandisit | -Pankreas Tümörleri |
| -Peritonit | -Rüptüre Ektopik Gebelik |
| -İntestinal Obstrüksiyon | -Prostatik Hastalık |
| -Afferent Loop Sendromu | -Over Karsinomu |
| -Mezenterik İnfarkt | -Salpenjit |

2- Torasik

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| -Akut Myokard İnfarktüsü | -Meme Karsinomu |
| -Pulmoner Emboli | -Plevral Effüzyon |
| -Akc. Metastatik Karsinom | -Mediastinal Pseudokist |

3- İlaça Bağlı

- Opiad
- Fenilbutazon
- Oksifenbutazon

4-Operasyon

5- Travma

Sereral veya abdominal Travma

Yanık

6- Tükrük Bezi Hastalıkları

- Enfeksiyon

- Travma

7- Metabolik

-Diabetik Ketoasidoz

-Renal Hastalıklar

8- Diğer

- Renal yetmezlik

- Termal Yanıklar

Sensivite: Serum amilazın akut pankreatitteki sensitivitesini saptamak çok zordur. Bazı araştırmalar normoamilazemik akut pankreatit olgularının %5-10 civarında olduğunu gösterirken *Spechler*, akut alkolik pankreatit tanısı konmuş bir seride, hastaların % 32' sinde, ilk başvuru anında, serum amilaz seviyelerinin normal bulunduğunu rapor etmişlerdir (35). Bir diğer çalışmada, erken dönemde yapılan CT tetkikleri ile akut pankreatit tanısı almış hastaların % 19'unda serum amilaz seviyesi normal bulunduğu rapor edilmiştir (32).

Bazen hafif ödematöz pankreatit durumlarında, serum amilaz medikal tedavinin başlamasından önce normale döner. Fakat bunun ötesinde, akut inflamasyon anında gelişebilen normoamilazemi ağır pankreatik nekroz veya kronik yetmezliğin bir göstergesi olabilir.

Hiperlipidemi ile ilişkili pankreatitlerde serum amilaz, hastaların % 85'inde normal bulunur. Yapılan çalışmalarda trigliseridin serum amilaz aktivitesini baskıladığı görülmüştür(36).

Kısaca serum amilaz akut pankreatit tanısında % 80 oranında duyarlı bir tanı aracıdır. Her 5 hastadan 1'inde yanlış-negatif sonuç verir.

İsoamilaz: Amilaz akut pankreatit tanısında tam olarak özgün ve duyarlı bir test olmadığı için amilazın izo-enzimleri ilgi çekmiştir. İnsanda iki temel izoamilaz vardır. Amilaz-P tip izoamilaz pankreas kaynaklıdır ve dolaşımdaki total amilazın % 40'ını

oluşturur. Kalan % 60'lık kısmı Amilaz-S tip izoenzim adını alır. Fakat P tip izoamilazın akut pankreatit yanısıra, perfore peptik ülser, mezenterik infarkt ve ince barsak obstrüksiyonu gibi patolojilerde de yüksek bulunması ve bu tetkikin pahalı olması nedeni ile amilaz izoenzim testi pratikte fazla kullanılmamaktadır (34).

Makroamilaz: 1964 yılında *Wilding* amilazın anormal yapıda bir proteine bağlanarak dev bir kompleks oluşturduğunu belirtmiştir. Makroamilaz testi akut pankreatitli hastaların sadece % 3'de ortaya çıkar. Tanısal değeri yoktur. Tanıda yardımcı olabilir (37).

İdrar Amilaz: İdrar amilaz serum amilaza göre daha erken dönemde daha yüksek seviyelere ulaşır ve daha uzun süre bu yüksek seviyede kalır. Son zamanlarda, acil durumlarda, idrar amilaz tetkikine yönelik uygulanan kolorimetrik **Rapigott** testinin akut pankreatit tanısında diğer testler kadar etkindir. Serum amilaz testi ile karşılaştırıldığında spesifite ve sensivite açısından farklı değildir (38).

Amiaz Kreatinin Klerens Testi: Bu test ilk kez *Lewitt* ve arkadaşları tarafından 1969 senesinde tarif edildi.

Tablo 1: Amilaz Kreatinin Klerens oranı

$$C_{am} \div C_{cr} = \frac{\text{İDRAR AMİLAZ}}{\text{SERUM AMİLAZ}} \times \frac{\text{SERUM KREATİNİN}}{\text{İDRAR KREATİNİN}}$$

Normalde bu oran % 2'dir. Akut pankreatitlerde % 6'nın üzerine çıkar. Fakat diabetik ketoasidoz, yanık, renal yetmezlik, perfore peptik ülser, pankreatik karsinoma ve postoperatif dönemlerde de amilaz kreatinin klerens oranı artmıştır (39). Buna rağmen bu test akut pankreatit de iki açıdan büyük önem taşır. Örneğin pankreastaki inflamasyonun düzelmesi ve serum amilazın normal seviyelerine döndüğü durumlarda hastanın takibinde faydalıdır. Ayrıca serum amilazının normal bulunduğu fakat amilaz klerens oranının yükseldiği hiperlipidemik akut pankreatit tanısı ve takibinde büyük önem taşır.

Serum Lipaz: Akut pankreatitlerde serum amilaza göre daha uzun süre yüksek seviyelerde kalır. Ayrıca yapılan çalışmalarda, normoamilazemik olan ve akut pankreatit tanısı almış hastalarının % 70'inde serum lipaz seviyesi yüksek bulunmuştur (32). Fakat serum lipaz seviyesi akut pankreatit dışında intestinal iskemi, perfore peptik ülser ve akut

kolesistit gibi diğer abdominal patolojilerde de yükselir. Özellikle acil durumlarda normoamilazemik hiperlipidemik pankreatitlerin tanısında ve kliniğe geç başvurmuş, hastaların takibinde yararlıdır.

Methemalbumin: Bu kompleks özellikle hemarojik pankreatitlerde serumda ve batin asit mayinde yüksek bulunur. Fakat methemalbumin retroperitoneal ve intraabdominal kanamalarda da pozitif olduğundan akut pankreatit yönünden tanısal değeri tartışmalıdır.

Tanısal Abdominal Parasentez:Parasentez akut pankreatitlerin tanısı amacı ile uygulanan invaziv bir testtir. Hem serum hemde peritoneal sıvıda amilaz ve lipazın yüksek bulunması akut pankreatitlerde güçlü bir tanısal değer taşır. Bununla beraber bu testin invaziv olması, komplikasyon potansiyelinin yüksek bulunması nedeni pek tercih edilmemektedir.

Diğer laboratuvar Testleri: Akut pankreatit tanısında kullanılan veya deneme aşamasında olan diğer testler şu şekilde sıralanabilir (40).Bu testler tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2:

-Serum Tripsin	- C reaktif protein
-Elastaz-1	- Karboksilik peptidaz
- α Makroglobulin	- Karbolsilik Hidrolaz
-Fosfolipaz A ₂	. O ₂ türevi Radikaller
-RNA az	- Kompleman 5 peptid
-Fibrinojen	

Akut pankreatit tanısında, pankreatite özgün ve duyarlı bir testin olmayışı hala bu konudaki tartışmaların ve yeni arayışların devam etmesine neden olmaktadır. Fakat bugün için serum amilaz ve lipaz tetkikleri akut pankreatit tanısında hala en etkin ve en güvenilir yol olarak görülmektedir (40). Bununla beraber tanıda hala şüphe varsa ve medikal tedaviye rağmen hastanın durumu kötüye gidiyorsa izlenecek yol eksploratif laparotomi yönünde olmalıdır

H-Radyolojik Tetkikler

DÜZ GÖĞÜS GRAFİSİ: Göğüs grafisindeki bulgular akut pankreatit için spesifik olmasada tanıda destekleyici sonuçlar ortaya koyar. Bunlar, *sol plevral effüzyonun* bulunması, *sol diafragma yüksekliğinin* ve *sol akciğer bazalinde atelektazik değişikliklerin* görülmesidir.

DÜZ ABDOMİNAL GRAFİ: Abdominal grafi akut pankreastaki kliniğinde hastaların yarısından fazlasında nonspesifik bulgular verir. Pankreastaki inflamatuvar reaksiyon sonucu gelişen lokal duodenal ileus, üst abdomende hava-sıvı seviyesi şeklinde kendini gösterir. Diğer bir anomali de *sentinal (nöbetçi ans) loop* belirtisidir. Bu pankreasa yakın proksimal jejunum ansının dilatasyonu sonucu gelişir. Ayrıca splenik fleksura seviyesindeki transvers kolonun lokalize dilatasyonu da akut pankreatitlerde görülebilen bir bulgudur. Bu görüntüye *Cut-off belirtisi* adı verilir. Retroperitoneal irritasyon sonucu psoas kası kenarının kaybolması yine bu tetkik ile saptanabilen bir diğer belirtidir.

KONTRAST ÇALIŞMALAR: Eskiden akut pankreatitlerde sık kullanılan yardımcı tanı araçlarından biridir. Ultrason ve komputere tomografinin kullanılmaya başlanılmasından sonra etkinliği ortadan kalkmıştır.

ULTRASON : Ultrason pankreatik inflamasyonun belirlenmesinde ve intraabdominal yayılımın gösterilmesinde en etkin tanı aracı olarak kabul edilir. Pankreatik genişlemeyi ve ödemi ayrıca peripankreatik sıvı kolleksiyonunu çok rahat tespit eder. Bunun yanı sıra, en önemli etiolojik faktör olan safra yolları hastalığının tanısında ve akut pankreatitin apse, hemoraji ve pseudo-kist gibi komplikasyonların erken teşhisinde etkili bir tanı aracıdır. Bugün için ultrason ve C.T. akut pankreatitin radyolojik tanısında kontrast tanı yöntemlerini etkisiz kılmıştır (41). Fakat adinamik ileusa bağlı olarak gelişen aşırı intestinal gaz pankreasın yeterli derecede değerlendirilmesini engellediği için, deneyimsiz ellerde tam olarak efektif olamamaktadır.

KOMPUTERİZE TOMOGRAFİ: C.T. bugün için akut pankreatit tanısında ultrasondan daha etkili non-invaziv tanı yöntemidir (42) Hastaların %90 nın üzerinde tanısında spesifik bulgular verir.

Tablo 3 Akut Pankreatitte C.T. bulguları

Pankreatik değişiklik	Peripankreatik değişiklik	Nonspesifik değişiklik
Pankreasta büyüme	Yağ alanlarında harabiyet	Barsak distansiyonu
Parankimal ödem	Çevresel alanlarda kalınlaşma	Plevral effüzyon
Pankreatik nekroz	Sıvı kolleksiyonu	Mezenterik ödem

Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, tomografide kullanılan kontrast maddelerin akut pankreatitin etiyolojisi ve prognozunda önem taşıyan iskemik olayları potansiyalize ettiği ortaya çıkmıştır (43). Bu çalışmalarda kontrast maddelerin nekrotizan pankreatitin erken evrelerinde, pankreatik kapiller kan akımını ve oksihemoglobin seviyelerini düşürdüğü, eritrosit agregasyonuna ve oksijen salınımında yetersizliğe sebep olduğu, en önemlisi kompleman sistemini uyararak lökosit-endotel ilişkisini artırma yolu ile vasküler yaralanmaya neden olduğu görülmüştür. Özellikle deneysel olarak nekrotizan pankreatit yapılan hayvan modellerinde mortaliteyi arttırdığı ortaya çıkmıştır (44).

Bugün için C.T.nin akut pankreatitin tanısında ve hastalığın değerlendirilmesinde vazgeçilmez olduğu tüm çevreler tarafından kabul edilmiştir. Bu nedenle son yapılan deneysel çalışmaların ışığı altında , C.T'nin, şiddetli pankreatit şüphesi taşıyan hastalarda birkaç günlük medikal tedavi ardından yapılması tavsiye edilmektedir (43). Bunun yanısıra, *dekstan-70'* nin kontast maddenin iskemi üzerine olan etkisini önlediği yapılan deneysel çalışmalarda ortaya konmuştur (45)

MANYETİK REZONANS: Akut pankreatit tanısında önemli yer tutan parankimal harabiyet ve sıvı kolleksiyonu gibi bulguların gösterilmesinde en az C.T. kadar etkili bir radyolojik tanı aracıdır.(46).

ENDOSKOPİK RETROGRAD KOLANJİO-PANKREATOGRAFİ: Özellikle etiyolojisi tam olarak ortaya konamamış ve reküren ataklar gösteren akut pankreatit tanısında etkili invaziv tanı aracıdır. Özellikle idiopatik akut pankreatitlerde hastaların %50'de lezyonu tanımlayabilmektedir. Pankreatik kanal anomalileri bu tetkik ile kolayca saptanabilmektedir. Ayrıca E.R.C.P. bu lezyonlara yönelik uygun girişim olanağı sağlayarak hastalarda rekürent atakları önleyebilmektedir. Bununla beraber, akut pankreatitlerde standart bir tanısal girişim olarak kabul edilmemektedir.

I- Ayırıcı Tanı

Akut pankreatitin ayırıcı tanısında üst abdominal ağrı, bulantı ve kusma ile giden tüm hastalıkları düşünmek gerekir. Akut pankreatit tanısında önem taşıyan serum amilaz ve lipaz seviyelerinin yüksekliği, akut kolesistit, perforated duodenal ülser, barsak obstrüksiyonu, barsak gangreni ve mezenterik iskemi gibi patolojilerde de mevcut olabilir. Bu nedenle serum amilaz seviyesinde anlamlı artışın bulunması, kompüterize tomografi incelemesinde pankreatik ve/veya peripankreatik inflamasyonun saptanması ve destekleyici tedavi ile iyileşmeye yönelik gelişmenin sağlanabilmesi gibi koşulların saptanması ayırıcı tanıda önemli noktalar. Bununla beraber, bazı durumlarda ayırıcı tanı kolay yapılamaz. Bu gibi şartlarda eksploratif laparotomi uygun bir girişim olarak kabul edilmektedir. Ayırıcı tanıda önemli olan patolojiler şöyle sıralanabilir.

AYIRICI TANIDA ÖNEM TAŞIYAN HASTALIKLAR

- a-Duodenal Ülser Perforasyonu
- b-Akut Kolesistit ve Biliyer Kolik
- c-Akut Apendisit
- d-Mezenterik Vasküler Oklüzyon
- e-Akut İntestinal Obstrüksiyon
- f-Dissekan Aort Anevrizması
- g-Afferent Ans Sendromu
- h-Akut Myokard İnfarktüsü
- ı-Pulmoner Emboli
- j-Diabetik Ketoasidoz

J-Prognostik Kriterler

Akut pankreatit tanısı konmuş hastaların yaklaşık % 90'ı ılımlı ve sınırlı gidiş gösteren bir klinik tablo ortaya koyarlar. Bunların hemen hemen hepsi basit bir medikal tedaviden fayda görür. Bununla beraber hastaların %10-15'inde dramatik gidiş gösteren şiddetli pankreatit söz konusudur. Yoğun destek tedavisine rağmen mortaliteleri yüksektir. Bu tip hastaların prognostik değerlendirilmesinde hastalığın hikayesi, etiyolojik, patolojik ve erken dönem klinik veriler kullanılır .

Klinik değerlendirme: Hastalığın erken döneminde şiddetli abdominal ağrı, kusma ile beraber sıvı elektrolit bozukluklarının ve kardiopulmoner sistemin fonksiyonel yetmezliğinin görülmesi, muayenede abdominal sertlik, distansiyon, hipotansiyonun bulunması veya medikal tedaviye rağmen klinik durumun düzelmemesi kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir. Fakat bu değerlendirmeler yeteri kadar objektif değildir (5).

Patolojik değerlendirme: İnterisyel ödematöz pankreatitler kısa bir hastalık süresinden sonra herhangi bir tedaviye gerek kalmadan kendi kendine iyileşirler. Fakat pankreasta ağır hemorajik gangren ve nekroz gelişmiş ise şiddetli karın ağrısı, şok ve multi-organ yetmezliği gibi ağır ve mortal klinik söz konudur (24). Fakat hem bu değerlendirmelerin yeterince objektif olmaması hem de hastaların çoğunlukla erken dönemde laparotomiye gitmemesi, patolojik değişikliklerin prognostik değerlendirme amacı ile pratikte kullanılmasını engellemektedir (5).

Etiyolojik veriler ve prognostik anlamı:Yapılan bir çalışmada post-operatif pankreatitlerin kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir (5). Fakat akut pankreatitte etiyolojik etken her zaman bulunamaz. Bu nedenle pratikte bu yaklaşım pek geçerli değildir.

RANSON'un Prognostik Kriterleri: Bugün için Ranson tarafından ortaya konmuş olan 11 temel kriter en etkili prognostik değerlendirme aracı olarak kabul edilmektedir (47).

BAŞVURU ANINDA

- 1-Hasta yaşının 55 üzerinde olması
- 2-Lökosit 16 bin/ mm³ üzerinde olması
- 3-Kan Glukoz seviyesinin 200 mg/dl üzerinde olması
- 4-Serum LDH'nin 350 IU/lt üzerinde olması
- 5-SGOT düzeyinin 250 Sigma Frankel Ünitesinin üzerinde olması

İLK 48 SAAT İÇİNDE

- 1-Hematokrit'in % 10'dan fazla düşmesi
- 2-Kan üre nitrojeninin 5 mg/dl üzerinde olması
- 3-Serum Ca⁺² 8 mg/dl altında olması
- 4-Arterial pO₂' nin 60 mmHg' nin altında olması
- 5-Baz açığının 4 meq/lt üzerinde olması
- 6-Tahmini sıvı sekestrasyonunun 6000 ml'nin üzerinde olması

Sıvı sekestrasyonu nasogastrik aspiratın hacmi, idrar miktarı ve drenaj mayilerinin toplamı ile ilk 48 saat içinde verilen intravenöz sıvı arasındaki açıktan hesap edilmektedir. Diabet hastalarında, Ranson'un kan glukoz kriteri değerlendirilmeden çıkarılır. Özellikle, ilk 48 saat içindeki kan üre nitrojenindeki değişim hem renal fonksiyon hakkında hem de sıvı sekestrasyonu yönünde bilgi vermesi nedeni ile prognozun belirlenmesinde önemli bir kriter olarak kabul edilir.

Tablo 4: Ranson Kriterlerine göre klinik değerlendirme

KRİTER SAYISI	MORTALİTE ORANI	TEDAVİ YAKLAŞIMI
GRADE-1 0-2	% 0.9	Basit destekleyici tedavi
GRADE-2 3-4	% 16-40	Yoğun medikal tedavi
GRADE-3 5-6	% 40-100	medikal ve cerrahi tedavi
GRADE-4 7-11	% 100	medikal ve cerrahi tedavi

Ranson'un skorum sistemi yanısıra başka multifaktör skorum sistemleride oluşturulmuştur. *Acute Physiology and Chronic Health Enquiry Second Version (APACHE-I)* *Simplified Acute Physiology score (SAP)* ve *Medical Research Council Sepsis Score (MRCS)* bunlardan bazılarıdır. Tüm bu derecelendirme sistemleri hastalığın prognozunun belirlenmesinde önemli yararlar sağlar(48).

Akut pankreatit şiddetinin ve prognozunun saptanmasında başka kriterler de kullanılmaktadır. Örneğin *Methemalbumin*, *Albumin*, *C-AMP* ve *Serum Ribonükleaz* prognostik belirleyici olarak kullanılmaktadır(5).

Peritoneal lavaj ve Prognostik Değerlendirme: Peritoneal lavaj da hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi verebilen bir girişimdir (49). Asidik sıvının 20 ml den fazla ve koyu renkte olması, amilaz ve lipaz seviyelerinin asidik sıvı içinde yüksek bulunması kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilir.

K-Medikal Tedavi

A-DESTEK TEDAVİSİ

Akut pankreatit teşhisindeki zorluk yanında tedavisi de yoğun ilgi ve tecrübe gerektiren ciddi bir hastalıktır. Akut pankreatitte ilk klinik görünüm ne durumda olursa olsun ilk yaklaşım nonoperatif destek tedavisi şeklinde başlanmalıdır. Bu tedavi, ağrının azaltılması, intravenöz sıvı ve elektrolit desteği, beslenmenin sağlanması, pankreatik sekresyonun azaltılması ve pankreas bezinin dinlendirilmesi amacına yöneliktir. Ana prensipler şu şekilde sınıflandırılır (50).

1-İntravevöz sıvı tedavisi

Akut pankreatitdeki sıvı kaybı peripankreatik ödem ve eksternal sıvı kaybı şeklindedir. Eksternal sıvı kaybı, barsak ileusu sonucu gelişen intraluminal sıvı sekestrasyonu ve inatçı kusmalar şeklinde olur. Tedavide ana ilke hipovoleminin düzeltilmesi ve kaybolan sıvının yerine konmasıdır. Sıvı kaybına yönelik tedavi, kalp atım hızı , tansiyon arteriel ve çıkan idrar miktarı gibi parametrelerle izlenir. Şiddetli pankreatitlerde, renal hastalığı veya kardiopulmoner yetmezliği olan hastalarda sentral venöz basıncın ölçülmesi veya Swantz katateri yoluyla kardiak dolumun ve atımın saptanması gerekir.

Akut pankreatitte ringer laktat gibi kristaloid solusyonlar genellikle sıvı kaybının yerine konmasında yeterlidir. Dengeli kristaloid solusyonlarının pulmoner basıncı etkilemeden plazma volümünü düzelttiği ve hemodilüsyon yaptığı görülmüştür (51). Yapılan bir başka çalışmada Ringer laktattın pankreatik kan akımını düzelttiği ortaya çıkmıştır (52).

Akut pankreatit tedavisinde kan ve kan ürünlerinin verilmesi özellikle retroperitoneal nekroz ve hemoraji gibi durumlarda gerekebilir.

Uzun süreli hipovolemik şokla giden hastalarda vasokonstrüktör kullanımı söz konusu olabilir. Fakat yapılan bazı deneysel pankreatitlerde vasokonstrüktörlerin pankreas mikrosirkülasyonunu bozduğu ve perfüzyonu azalttığı görülmüştür (53).

Akut pankreatit tedavisinde albumin, plazma ve dekstran gibi kolloid solusyonların kullanımı pek çok araştırmada denenmiştir. Deneysel pankreatitlerde albuminin pankreatik yaralanmayı azalttığı görülmesine karşın bazı klinik çalışmalarda akciğer harabiyetine neden olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle albumininin belirgin hipoalbuminemi ile giden hastalar için kullanılması uygundur (51). Deneysel çalışmalarda, plazmanın 45-60 dk. gibi geçici bir

süre için pankreas kan akımını düzelttiği görülmüştür (54). Fakat klinik çalışmalarda plazmanın pankreas üzerine herhangi bir yararlı etkisi saptanamamıştır (51). Dekstranın eritrosit ve trombosit agregasyonunu engelleyen, intravasküler volumü artıran ve periferik kan akımını düzelteren önemli bir kolloiddir. Deneysel çalışmalarda dekstranın pankreatik kan akımını düzelttiği, hemorajik nekrozun ilerlemesini durdurduğu ve hemodilüsyon yaparak pankreatik kapiller perfüzyonu artırdığı görülmüştür (55,56).

2-Elektrolit ve Glukoz dengesinin sağlanması

A-Hipernatremi: Genellikle intravasküler sıvı kaybına bağlı olarak gelişir. Tedavisi izotonik solüsyon ve %5 dekstroz desteği ile sağlanabilir.

B-Alkaloz: İnatçı kusmalar sonucu H^+ ve Cl^- kaybı artar. Hipokloremik alkaloz meydana gelir. Tedavi sıvı açığının serum fizyolojik ile yerine konması ve alkalozun düzeltilmesine yönelik eksojen KCL nin eklenmesi şeklindedir. Fakat hipovolemi ve doku perfüzyonunun bozulması ile ortaya çıkan metabolik asidoz tabloyu daha da ağırlaştırabilir.

C-Kalsiyum bozuklukları: Hipokalsemi çoğunlukla hipoalbuminemi sonucu gelişir. Bu durumda iyonize kalsiyum seviyesi normaldir. Fakat şiddetli akut pankreatitlerde bazen iyonize kalsiyum seviyelerinde düşme olur. O zaman eksojen Ca^{+2} tedavisi gerekli olabilir. Eksojen tedaviye rağmen hipokalsemik belirtiler devam ediyorsa bu hipomagnezeminin olaya eklendiğini belirtir. Bu durumda eksojen Mg^{+2} tedavisi gerekir.

D-Hiperглиsemi: Akut pankreatitlerde hiperглиsemi sık görülen bir bulgudur. Özellikle öykülerinde diyabet tarif eden hastalarda ortaya çıkar. Hiperглиsemi α hücrelerinden aşırı glukagon salgılamasına ve β hücrelerindeki relatif fonksiyon yetmezliği sonucu gelişen insulin eksikliğine bağlı gelişir. Tedavisi eksojen insulin ile sağlanır. Fakat, deneysel çalışmalarda insulinin kolesistokininin üzerinden pankreas sekresyonunu artırdığı görülmüştür(57).

3- Ağrıya Yönelik Tedavi

Ağrının kontrol altına alınması çok zordur. Opiad türevi narkotik analjezikler tedavide tavsiye edilmezler. Bu grup analjezikler Oddi sfinkter tonusunu artırır ve hatta sfinkter spazmına neden olur. Bu nedenle akut pankreatitlerde ağrının dindirilmesine yönelik daha çok *meperidin* tavsiye edilir. Ağrıya yönelik diğer tedavi yöntemleri splanknik sinir blokajı ve epidural anesteziyedir. Son zamanlarda özellikle şiddetli pankreatitlerde sıklıkla kullanılmaktadır.

4- Beslenme Desteği

Akut pankreatitlerde oral beslenme hastalığın ilk dönemlerinde kesilmelidir. Ancak, ağrının, batin sertliğinin ve paralitik ileusun ortadan kalkmasını ve serum amilazın normal seviyelerine inmesini takiben başlanabilir. Klinik muayene bulgularının düzelmediği veya komplikasyonların geliştiği durumlarda oral beslenme ertelenmelidir. Oral beslenmenin yapılmadığı dönemlerde nutrusyonel destek parenteral yolla uygulanmalıdır. Bazı çalışmalar, total parenteral beslenmenin hastalığın erken dönemlerinde başlanılmasının malnutrusyon riskini ortadan kaldırması nedeni ile zararlı olmadığını savunmaktadır (58).

Akut pankreatitlerde beslenme desteği konusunda yapılan çalışmalarda şu sonuçlar ortaya çıkmıştır (59).

1-İlımlı pankreatit tanısı almış hastalarda (Grade-1) nutrusyonel destek tedavisi gerekli değildir.

2-Orta (Grade-2) ve şiddetli pankreatit (Grade-3 ve 4) olarak değerlendirilen hastalarda beslenme desteğine hemodinamik ve kardiopulmoner stabilitenin sağlanmasını takiben hemen başlanılmalıdır.

3-şiddetli pankreatitlerde beslenme desteğine önce parenteral yolla başlanılmalıdır. Destek solusyonu, olası esansiyel yağ asidi eksikliğine karşı yeterli oranda yağ içermelidir. Klinik çalışmalarda da I.V. lipid desteğinin hastalardaki enerji açığını kapatması nedeni ile faydalı olduğunu görölmüştür

4-şiddetli pankreatitlerde eğer hastalara operasyon planlanmışsa beslenme amaçlı jejunostominin eklenmesi uygun bir düşünce olur.

5-Oral beslenme hastanın kliniği, muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri dikkate alınarak başlanılmalı ve diet içindeki yağ oranı düşük olmalıdır.

5- Antibiotik Profleksisi

İlımlı ve orta şiddetteki pankreatitlerde proflaktik antibiotik kullanımı gerekli değilken şiddetli akut pankreatitlerde profleksinin faydalı olduğu söylenmektedir. Son yapılan deneysel çalışmalarda, pankreatik sepsiste *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirbalis* gibi etkenlerin ön planda olduğu ve bu nedenle, geniş spektrumlu Gram-pozitif ve Gram-negatif etkili, sefotaksim veya imipenem gibi antibiotiklerin kullanılması tavsiye edilmektedir (60).

6- Solunum Desteği

Şiddetli akut pankreatitli hastaların yaklaşık %50'sinde pulmoner komplikasyonlar ortaya çıkar. Solunum desteği *oksijen ve buhar uygulaması, akciğer masajı, enfeksiyon proflaksisi, hipervolemi riskinin önlenmesi* şeklindedir. Solunum yetmezliği varsa, endotrakeal entübasyon ve P.E.P. ventilasyon endikedir.

B- PANKREAS SEKRESYONUNUN BASKILANMASI

Bu tedavi yaklaşımı hastalığın patogenezinde önem taşıyan parsiyal ampuller obstrüksüyon ve pankreatik hipersekresyonun pankreas harabiyetini başlattığı fikrine dayanır.

1- Nasgastrik dekompresyon- H₂-reseptör antogonisti- Antiasit

Teorik olarak bu tedavi yöntemlerinin duodenal asidifikasyonu önleyerek pankreas sekresyonunu engellediği kabul edilmektedir. Fakat klinik çalışmalarda bu tedavi yöntemlerinin herhangi bir faydası görülmemiştir (61). Ancak, nasogastrik dekompresyon, şiddetli kusma ve gastrik distansiyonu olan veya aspirasyon riski taşıyan hastalarda uygulanması gereken bir tedavi yöntemidir. Şiddetli akut pankreatitlerde muhtemel üst gastrointestinal sistem. kanaması söz konusu olduğu için H₂-reseptör, antiasit veya omeprazol tedavi programına eklenmelidir.

2- Antikolinergik ilaçlar

Pankreatik sekresyon ve gastrik boşalımı regüle eden vagal sistemi inhibe eder ve Oddi sfinkterinde relaksasyon yapar. Fakat klinik çalışmalar antikolinergik tedavinin etkili olmadığını göstermektedir. Bunun yanısıra, antikolinergik tedavinin pek çok yan etkisi vardır.

3- Glukagon

Glukagon gastrik asit sekresyonunu baskılayan, pankreas sekresyonunu hacim olarak azaltan ve intestinal sfinkter tonusunu artıran bir hormondur. Deneysel ve klinik çalışmalarda da glukagonun tedavi edici etkisi saptanamamıştır (62).

4- Kalsitonin

Tiroid parafollüküler C hücrelerinden sentezlenen pankreatik enzim sekresyonunu ve gastrik boşalımı baskılayan bir hormondur. Klinik alışmalar abdominal ağrıyı azalttığını ve hiperamilazeminin normale dönüşünü hızlandırdığını göstersedede pratikte kullanılmamaktadır.

5- Somatostatin

Gastrik boşalımı ve pankreatik enzim salınımını baskılar ve intestinal düz kasta ve Oddi sfinkterinde kasılmayı engeller. Klinik çalışmalarda somatostatinin amilaz üzerine olan etkisinin görülmesine karşın klinik semptom ve mortalite üzerine herhangi etkisi saptanamamıştır (63).

6-Kolesistokinin-reseptör Antagonisti

Deneysel çalışmalarda CCK-reseptör antagonistlerinin akut pankreatit şiddetini azaltmakla beraber pankreatit sonrası yenilemeyi baskıladığı ortaya çıkmıştır (64).

C- PANKREATİK ENZİM İNHİBİSYONU

Pankreatik enzim inhibiyonuna yönelik tedavi teorik bir zemine dayanır. Bazı deneysel çalışmalarda etkili oldukları gösterilmiş olmasına karşın klinik çalışmalarda hastalığın mortalitesi veya morbititesi üzerine herhangi bir etkisi saptanamamıştır.

1- Proteaz inhibitörleri: Aprotinin, Gabexate, Camostate, FFP

2- Antifibrinolitikler: e-ACA, Para-amino metil benzoik asit

3- Chloroquine

4- Fosfolipaz A inhibitörleri: Ca⁺²-EDTA

D- PANKREASIN İSKEMİDEN KORUNMASI

Akut patogenezinde ve şiddetinin artmasında iskeminin rolu son zamanlarda çok önem kazanmıştır (65). Gerek klinik gerekse deneysel çalışmalar bunu kanıtlamıştır. Fakat bu amaçla kullanılan ilaçların klinik çalışmalarda etkileri tam olarak görülememiştir.

1-Serbest radikal Temizleyiciler:(Süperoksit dismutaz, katalaz, oksidaz inhibitör)

2-Vasodilatatörler: (β Agonistler, Fosfodiesteraz inhibitörleri (Pentoksifilin)

3- Anti-inflamatuarlar: (PG-E, Histaminerjik mediatörler Prostaglandin inhibitörleri)

4-Isovolemik Hemodilüsyon: (Dekstran)

E- İNTRA-ABDOMİNAL TOKSİK MADDELERİN ELİMİNASYONU

Akut pankreatit de peritoneal eksuda içinde pek çok toksik madde birikir Bunlar histamin, vasoaktif kinin, tripsin, prostoglandin ve fosfolipaz A dır. Bu toksik maddeler akut

pankreatitteki sistemik etkileri ortaya çıkarırlar. Bunlar hipotansiyon, pulmoner yetmezlik ve kapiller geçirgenliğin artışıdır.

Teorik olarak peritoneal dializin bu toksik maddelerin uzaklaştırılmasını sağlayarak sistemik komplikasyonları engellediği düşünülmektedir. Deneysel çalışmalar peritoneal dializin yaşam süresini uzattığı ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir (66). Klinik bir çalışmada periton lavajının erken dönem sistemik komplikasyonların azalttığı saptanmıştır.

Bir diğer çalışma da uzun süreli periton lavajı uygulanan hastalarda pankreatik sepsis komplikasyonlarının daha az geliştiği ortaya çıkmıştır (67).

L-Cerrahi Tedavi

Yaklaşık bir asırdır cerrahi tedavi akut pankreatit tedavisi içinde yer alır. *Senn* 1886'da akut pankreatit sonrası gelişen komplikasyonlarda cerrahi girişimlerin faydalı olacağını belirtmiştir. Son 40 yıllık tecrübeler sonucu, akut pankreatitte cerrahi tedavinin endike olduğu koşullar 4 ana başlık altında toplanmıştır.

1-KLİNİK TANININ KESİN OLMAMASI-TANISAL AMAÇLI CERRAHİ

Akut pankreatit tanısı, genellikle laboratuvar ve radyolojik bulguların yardımı ile klinik olarak konur. Fakat hala akut pankreatit tanısında kesin etkili bir tanı yöntemi bulunamamıştır. Özellikle mezenterik iskemi veya barsak perforasyonu gibi akut pankreatit kliniğini taklit eden hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak çoğu zaman zor olabilir. Abdominal kompüterize tomografi akut pankreatit tanısının konmasında etkili olmasına rağmen, tanıda yetersiz kalırsa eksploratif laparotomi endikedir. Cerrahi girişim hem tanının konmasında hem de akut pankreatit kliniğini taklit eden diğer abdominal patolojilerin tedavisinin sağlanmasında etkili olan bir girişimdir.

Eksplorasyon sırasında peritoneal eksudadan amilaz, lipaz enzimlerinin ölçülmesi, kültür ve hücre sitolojisi çalışmalarının yapılması gerekir. Genel eksplorasyon sırasında başka bir patoloji saptanmıyorsa pankreas loju gözlenmelidir. Komplikasyonsuz pankreatitlerde direnç dahil herhangi bir cerrahi girişime gerek yoktur. Şiddetli pankreatitlerde peritoneal dializ kataterinin yerleştirilmesi faydalı olur. Şiddetli nekrotik pankreatitler enfekte değilse pankreas rezeksiyonuna gerek yoktur (47).

2- PANKREATİTE SEKONDER ENFEKSİYONUN TEDAVİSİ

Pankreatit sonrası gelişen enfeksiyon, hastaların %2-5 arasında görülen ve yaşamı tehlikeye sokan bir komplikasyondur. Pankreatite sekonder enfeksiyon *pankreatik apse* veya *enfekte pankreatik nekroz* şeklinde görülür.

Pankreatik apsede batın içinde pürülan materyal mevcuttur. Pankreasta nekroz pek görülmesede az miktarda olabilir. Enfekte pankreatik nekrozda, ise pankreatik parankimde ve peripankreatik alanda yağ nekrozu ve olaya eklenmiş bakteriyal enfeksiyon söz konusudur.

Akut pankreatit hastalarında ölümlerin % 80'nden sekonder pankreatik enfeksiyon söz konusudur. Akut pankreatit şiddeti arttıkça sekonder enfeksiyon riski artar. Grade 1'de enfeksiyon riski % 3 iken Grade 2 risk % 33'e çıkar. Grade 3 ve 4'de bu oran %50'nin üzerindedir.

Enfeksiyon kaynağı olarak, pankreasa komşu barsaktan transmural migrasyon veya hematojen yayılım düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda intestinal epitel geçiğenliğinin, hastalığın şiddetinin artması ile beraber arttığı görülmektedir (68). En sık görülen mikroorganizmalar *klebsiella*, *E.coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Enterococ*, *Serretia*, *Pseudomonas* ve anaerobiklerdir.

Klinik olarak bu hastalarda tıbbi tedaviye rağmen iyileşme görülmez. Ayrıca yüksek ateş, şiddetli abdominal ağrı ve distansiyon mevcuttur. Bakteriyemi saptanabilir. Hastaların yarısında inatçı hiperamilazemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde nonspesifik bozukluklar mevcuttur. Abdominal ultrasonografi pankreatik ödem ve peripankreatik sıvı kolleksiyonu gibi bulgular verebilir. Fakat mevcut olan ileus nedeni ile ultrason çoğu zaman tam etkili olamaz. Bugün için tomografi pankreatik apse ve enfekte nekrozun tanısında en etkili tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. tomografi çalışmalarında, peripankreatik sıvı içinde hava kabarcıklarının görülmesi pankreatik apse lehine bir bulgudur. Özellikle enfekte pankreatik nekroz tanısında, dinamik kontrast tomografi kullanılmakta olan diğer tanı araçları arasında altın değerinde bir yöntemdir. Pankreatik ödem ve sıvı kolleksiyonunun saptanması pankreatik nekrozun geliştiğini gösterir. Tomografi çalışması sırasında perkutan iğne aspirasyon girişimi yapılabilir. Bu pankreatik apse ile steril peripankreatik nekrozun ayırıcı tanısında faydalı olur (69).

Tanı koyulduktan hemen sonra uygun antibiotikle tedaviye başlanır. Tedavide asıl amaç direnajın sağlanmasıdır. Pankreatik apse daha çok cerrahi debridman yolu ile ortadan kaldırılabılır. Perkutan drenaj pankreatik apselerde nadiren etkilidir. Fakat bu hastaların çoğu daha sonra bir cerrahi girişime gereksinim duyarlar. Enfekte pankreatik nekrozda perkutan direnaj uygun bir yaklaşım değildir. Cerrahi tedavide 2 teknik kullanılmaktadır.

1-Debridman-Geniş-Sump direnaj

2-Debridman-Açık Packing direnaj (Retroperitoneal Marsupializasyon)

Her iki yöntemde de, pankreatik, peripankreatik, retrokolik ve subfrenik alan ölü dokulardan temizlenir. Pankreasta aşırı eksizyon önerilmez. Yeterli debridman sonrası bölgenin serum fizyolojik ile yıkanması ve topikal antibiotik kullanılması uygundur. Operasyon yukarıda tarif edilen bu teknikten biri ile devam edilir.

Geniş-sump direnaj yönteminde abdomen kapatılır. Sump diren apse bölgesine yerleştirilir ve flank alanından dışarı çıkarılır. Yapılan klinik çalışmalarda bu yöntemde persistent sepsis nedeniyle re-operasyon oranı %16-40 ,mortalite oranı % 5-50 (pankreatik apse için %5-20; enfekte pankreatik nekroz için % 20-50) arasında olduğu görülmüştür(70).

Retroperitoneal marsupializasyon tekniğinde ise debridman sonrası omentum minus açık bırakılan fasiyaya ağızlaştırılır (71). Eviserasyonun önüne geçmek için uzun süreli entübasyon, pozitif basınçlı ventilasyon, fasiyayın parsiyel kapatılması gibi önlemler alınabilir. Barsakların üstü steril örtülerle kapatılır. İnsizyon yarası sekonder iyileşmeye bırakılır. Yapılan klinik çalışmalarda bu yöntem ile tedavi edilen hastaların geniş-sump direnaj tekniği uygulananlara göre daha kısa sürede iyileştiği ve mortalitenin daha düşük olduğu görülmüştür (72).

3-YANDAŞ SAFRA YOLLARI HASTALIĞININ CERRAHİ TEDAVİSİ

Safra yollarına yönelik cerrahi tedavi temelde safra taşı pankreatitin reküren ataklarını önlemeye yöneliktir. Önceleri cerrahi girişim pankreatit tedavisinin bitirilmesinden 8 hafta sonra uygulanırdı. Fakat artık bu yaklaşım terk edilmiştir. Çünkü bu bekleme döneminde hastaların % 50'sinde nöks ataklar ortaya çıktığı görülmüştür. Safra taşı zeminli pankreatitler genellikle ılımlı klinik gösterirler. Bugün cerrahların çoğu hastalığın kontrol altına alınmasını takip eden ilk 3-5 gün içerisinde operasyonun mümkün olduğunu savunmaktadırlar. Fakat şiddetli safra taşı pankreatitlerinde bu yaklaşım uygun değildir.

Böyle durumlarda hastaların önce medikal tedavilerinin yapılması ve safra yollarına yönelik cerrahi girişimin hastanın taburcu edilmesinden 4 hafta sonraya bırakılması tavsiye edilmektedir. Bununla beraber şiddetli pankreatit kliniği gösteren ve medikal tedaviye yanıt vermeyen veya sarılık ve ateş ile bulguları ile kolanjit atağının eklendiği hastalarda erken dönemde E.R.C.P. yoluyla endoskopik sfinkteretomi yolu ile taşın çıkarılmasının faydalı olduğu belirtilmektedir.

4-KLİNİK DURUMUN DÜZELMEMESİ

Çoğu cerrah nonoperatif destek tedavisine yanıt vermeyen hastalarda acil debridman ve direnaj veya pankreatik rezeksiyon gibi girişimlerin yapılması gerektiğini savunmaktadır (73). Bunun yanında bazı cerrahlar bu tür operasyonların enfekte pankreatik nekrozlar için geçerli olduğunu fakat nonenfekte vakkalarda yoğun destek tedavisinin yapılmasının daha uygun olacağını belirtmektedirler (74). Yine de klinik durumun düzelmediği durumlarda cerrahi girişim şüpheli durumları ortadan kaldırması nedeni ile zararlı bir yaklaşım olarak görülmez

PENTOKSİFİLİN

Akut pankreatit patogenezi bugün bile tam anlaşılamamıştır. Patolojinin multifaktöriyel bir zemine dayalı olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda bu teoriler içinde en dikkat çeken pankreatik kan akımındaki dağılım bozukluğu ve mikrosirkülasyondaki değişikliklerin pankreas üzerine olan etkisidir. Yapılan deneysel çalışmalarda pankreatik iskeminin akut pankreatit gelişiminde temel patogenetik mekanizma olduğunu ortaya koymuştur (75). Mikrosirkülatur kan akımındaki yetersizlik şiddetli pankreatitlerin karakteristik özelliği olup klinik şiddetin de bir göstergesidir. Hafif şiddetteki pankreatitler ile şiddetli pankreatitler arasındaki en önemli fark pankreatik nekrozun varlığıdır (76). Hafif şiddetteki pankreatitlerde pankreatik nekroz bulunmaz. Bu tip pankreatitlerdeki vasküler değişiklikler permiyabilite artışı ve perfüzyonun artışıdır. Oysa şiddetli pankreatitlerde, mikrosirkülatur yapıda belirgin bir bozukluk ve efektif mikroperfüzyonda azalma söz konusudur (77). Kapiller perfüzyondaki azalmaya bağlı olarak gelişen iskemi doku nekrozuna neden olur (78). Yapılan deneysel çalışmalarda mikrosirkülatur yapıdaki bozukluğun vasokonstrüksiyondan çok trombotik ve rheolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan staza bağlı olduğu görülmüştür (76).

Şu an için iskeminin pankreatit patogenezindeki yeri tam açık değildir. Yapılan bazı çalışmalarda iskeminin pankreatit patogenezini tek başına başlatabildiği(12) gösterilmiş olmasına karşın olayın multifaktöriyel bir zemine dayalı olduğu ve iskeminin tüm bu faktörlerinin etkisini artırdığı fikri daha çok kabul görmektedir. İskeminin pankreatit patolojisindeki önemi ortaya çıktıktan sonra tedavi yaklaşımı da pankreatik perfüzyonun düzeltilmesine yönelik olmuştur. Bu amaçla kristaloidler, plasma, albumin ve dekstanlar kullanılmış ve özellikle dekstanlarla başarılı sonuçlar elde edilmiştir (56).

Akut pankreatitte iskeminin yeri bu kadar önemli iken, periferik damar hastalıklarının tedavisinde kullanılmakta olan **pentoksifilin** akut pankreatit tedavisindeki yeri konusunda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bilindiği gibi Pentoksifilin metil ksantin türevi bir farmakolojik ajandır. *Fosfodiesteraz* enzimini inhibe ederek C-AMP' nin artmasına neden olur.

Pentoksifilin 3 temel farmakolojik etkisi bulunmaktadır:

1-Rheolojik Etki

Pentoksifilin eritrosit ve lökosit deformitesini artırır. Eritrosit esnekliği sayesinde, kanın vizkositesi azalır ve akışkanlığı artar. Özellikle kapiller yatakta kan akım hızı artar. Deneysel hemorajik şoklarda resüstasyonunu takiben verildiğinde doku perfüzyonunu artırdığı ve muhtemel sepsis komplikasyonunu önlediği görülmüştür (79). Ayrıca, hemorajik şoklarda sıvı resüstasyonu ile beraber karaciğer ve intestinal kan akımını artırdığı, hayatta kalım süresini uzattığı rapor edilmiştir. (80,81,82)

2- Trombosit üzerine olan etkisi

Pentoksifilin damar duvarından PG-I2 salınımını artırır ve trombosit agregasyon yeteneğini azaltır. Antitrombin III seviyesini artırır. Fibrinojen ve antiplasmin aktivitesini baskılar(83). Tüm bu etkileri sonucunda trombus gelişimi önlenir.

3- Anti-inflamatuar etki

Pentoksifilin anti-inflamatuar etkilidir. Nötrofil deformitesini artırarak, nötrofil adezivitesini ve granülasyonunu engeller (84). Nötrofil-endotel ilişkisini baskılar. Ayrıca, sistemik toksik etkili TNF-a ve IL-2 yapımını azaltır. Son zamanlarda AIDS ve kanser hastaları üzerinde klinik çalışmaları yapılmaktadır (85).Yapılan bir deneysel çalışmada şiddetli akut pankreatit de oldukça sık görülen ARDS benzeri akut akciğer yaralanmasında akciğer hasarını azalttığı ortaya çıkmıştır (86).

Pentoksifilin uzun zamandır klinik olarak periferik vasküler hastalıklarda kullanılmaktadır (87). Özellikle 'Cladicio İntermittens' hastalığında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Serebrovasküler bozukluklardan geçici iskemik atakların, serebral hemorajik veya trombotik sekellerin ve kronik serebro-iskemik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca duyma ve görme bozukluklarında, orak hücre anemisi krizlerinde ve astheno-azo spermia gibi infertilite hastalıklarının tedavisinde de kullanılan bir farmakolojik ajandır (87).

Tüm bu etkileri göz önüne alındığında pentoksifilin akut pankreatit patofizyolojisinde önemli yer tutan iskemik ve inflamatuvar değişiklikleri engelleyebilecek bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle biz deneysel olarak ratlarda akut pankreatit oluşturarak pentoksifilin mortalite,pankreatik hasar ve bazı serum emzimleri üzerine olan etkilerini araştırmak istedik.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, ağırlıkları 240-280 gr. arasında değişen 78 erkek *Sprague-Dawley* cinsi rat kullanılarak yapıldı. Bütün ratlar laparotomiden iki gün önce eter anestezisi altında juguler venden 22 gauge katater ile kateterize edildi. Kateterizasyonu takiben ratların beslenmelerine ve su içmelerine izin verildi. Ratlar dört gruba ayrıldı. Çalışma iki bölüm halinde yapıldı.

Grup 1 (Kontrol, n=10) : 10 rattan oluşuyordu. Juguler ven kataterizasyonundan iki gün sonra intraperitoneal ketamine (50 mg/kg; Sigma, K-5321, lot-1867) anestezisi altında laparotomi yapıldı. Duedenum ve ortak safra kanalı bulundu. Duedenal duvar antimesenterik kenardan delindi ve transduedenal yolla bilio-pankreatik kanal kataterize edildi. Bu kataterden 0.5 ml % 0.9'luk serum fizyolojik çözeltisi 10 dakika süre ile verildi. İnfüzyon sırasında ana hepatik kanal klempe edildi. İnfüzyon bittikten sonra katater çıkarıldı ve duedonal delik 6-0 prolene ile tamir edildi. Batın kapatıldıktan sonra intravenöz yolla saatte 2 ml gidecek şekilde % 0.9 serum fizyolojik çözeltisi 6 saat süre ile intravenöz yoldan verildi. Bu işlemlerden sonra rat mortalite gözleminin yapılması için doğal ortamına alındı.

Grup 2 (Pentoksifilin, n=10): 10 rattan oluşmakta idi. Grup 1'de olduğu gibi juguler ven kataterizasyonunu takip eden ikinci günde intraperitoneal ketamin (50 mg/kg) anestezisi altında transduedenal olarak bilio-pankreatik kanal kataterize edildi ve bu kataterden 0.5 ml %0.9'luk serum fizyolojik çözeltisi 10 dakika süre ile verildi. Duedenal delik tamir edildikten sonra batın kapatıldı. Ardından infüzyon pompası ile saatte 2 cc gidecek şekilde 6 saat boyunca % 0.9 saline solüsyonu intravenöz yoldan verildi. Bu işlem sona erdikten 30 dk sonra 60mg/kg dozunda pentoksifilin 4 ml/kg serum fizyolojik çözeltisi içinde 2,5 saatte gidecek şekilde juguler yoldan uygulandı. Bu işlemlerden sonra rat Grup 1'de olduğu gibi doğal ortamına alındı.

Grup 3 (akut pankreatit AP + saline, n=15): 15 rattan oluşan bu gruba juguler ven kataterizasyonunu takip eden ikinci günde intraperitoneal ketamin anestezisi altında laparotomi yapıldı. Transduedenal yolla bilio-pankreatik kanal kataterize edildi. Bu kataterden 3cc/ saat hızda toplam 0,5cc 10mMol glikodeoksikolik asit (Sigma, G-3258, Lot-

35H5068) 10 dakika boyunca infüzyon pompası yardımı ile verildi. Bu infüzyon sırasında bilio-pankreatik kanal karaciğer tarafından geçici olarak kleplendi. Bu işlemde katater çıkarıldı ve duodonal delik tamir edildi. Batın kapatıldıktan sonra intravenöz yoldan 5µg/kg/saat dozda 0,2 cc cerulein (C-9026, Lot-17H08171) 12cc saline içinde dilüe edilerek 2cc/saat gidecek şekilde 6 saat içinde uygulandı. İşlem sonunda rat doğal ortamına alındı.

Grup 4 (akut pankreatit (AP) + pentoksifilin, n=15): Bu grup 15 rattan oluşmakta idi. Grup 3'e benzer şekilde akut pankreatit oluşturuldu. Akut pankreatit oluşturulduktan 30 dakika sonra 60 mg/kg dozunda pentoksifilin 4cc/kg saline içinde dilüe edilerek 2,5 saatte gidecek şekilde intavenöz yoldan verildi. İşlem sonunda rat doğal ortamına alındı.

Tüm bu gruplardaki ratlar hayatta kalış yönünden 24 saat izlendi ve mortalite karşılaştırılması yapıldı.

Çalışmanın ikinci bölümünde toplam 28 rat kullanıldı. Bu bölümde de ratlar dört gruba ayrıldı. Grup 1 (Kontrol)'de 6 rat, Grup 2 (pentoksifilin)'de 6 rat , Grup 3 (akut pankreatit +saline)' de 8 rat , Grup 4 (akut pankreatit + pentoksifilin)'de 8 rat kullanıldı. Tüm bu gruplara yukarıda tarif edilen işlemler aynen uygulandı. Bu ratlara 9 saatlik bir izlem sonrası eter anestezisi altında tekrar laparotomi uygulandı. Biyokimyasal çalışmalar için aorta abdominalisden ratların tüm kanı alındı. Aynı seansa patoloji çalışması için pankreas dokuları çıkarıldı.

Biyokimyaya gönderilen kan örnekleri *Technicon RA-YT* otoanalizörü ile glukoz, kreatinin, üre, serum glutamik oksaloasetik transaminaz, serum glutamik pruvik transaminaz, laktik dehidrogenaz, alkale fosfataz, amilaz, kalsiyum, fosfor çalışıldı.

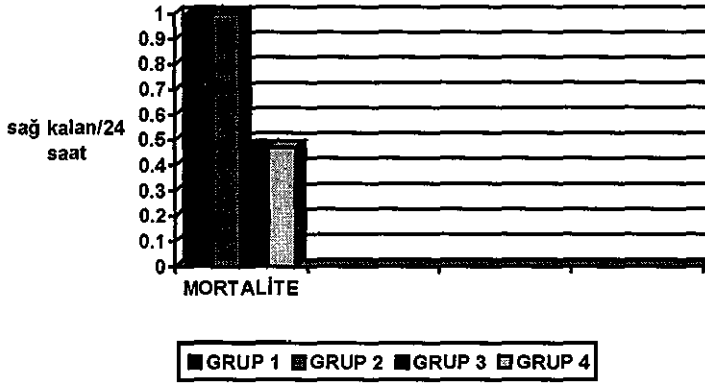
Patoloji çalışmaları ratlardan çıkarılmış pankreas dokularından hazırlanan preparatlarda yapıldı. Bu preparatlar ışık mikroskopisi altında asiner nekroz, ödem, hemoraji -yağ nekrozu ve infiltrasyon gibi patolojik değişimler değerlendirildi. Tüm bu patolojik değişiklikler aynı patolog tarafından histolojik olarak 0=Yok, 1=Hafif, 2= Orta derece ve 3=Şiddetli şeklinde derecelendirildi.

Tüm bu gruplarda histopatolojik sonuçlar, enzimatik değerler ve hayatta kalış süreleri *Statgraph* paket programı yardımı ile ortalama değerler ve standart sapmalar hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırma için *basit varyans analizi* kullanıldı. Gruplar arası farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için *Duncan testi* ile yapıldı. Ortalama "P" değeri 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Mortalite çalışmamızda; Grup 1 ve Grup 2'de ratların tümü 24 saatlik gözlem sonunda hayatta kaldı. Grup 3 ve Grup 4'de ise bu süre içinde hayatta kalan ratların oranı %47 idi. Kontrol grubu ile pentoksifilin grubu arasında ve akut pankreatit+saline grubu ile akut pankreatit+pentoksifilin grubu arasında hayatta kalma açısından istatistiksel bir fark gözlenmedi ($P < 0.05$). Bu gruplar kendi aralarında farklılık göstermediler ($P > 0.05$). (Şekil 1)

Şekil 1



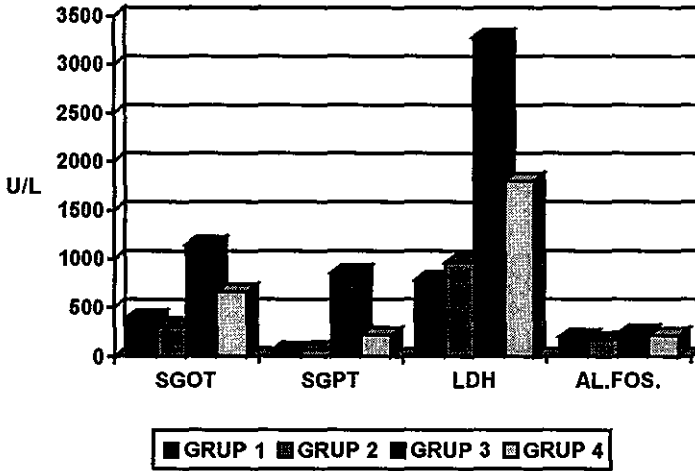
Serum Glutamik oksaloasetik asit Transaminaz (SGOT) ortalama değerleri Grup 1'de 387.83 ± 61.36 Ü/dl, Grup 2'de 305.66 ± 56.20 Ü/dl, Grup 3'de 1144.13 ± 162.07 Ü/dl ve Grup 4' de 657.87 ± 208.85 Ü/dl bulundu. Akut pankreatit grupları, kontrol gruplarına SGOT seviyeleri açısından anlamlı yükseklik gösterdi ($P < 0.05$). Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel öneme sahip değildi. ($P > 0.05$). (Tablo 5, Şekil 2)

Serum Glutamik Prüvik Transaminaz (SGPT) ortalama değerleri Grup 1'de 57.16 ± 18.54 Ü/dl, Grup 2'de 68.00 ± 16.34 Ü/dl, Grup 3'de 854.50 ± 196.25 Ü/dl, ve Grup 4'de 218.37 ± 58.79 Ü/dl bulundu. SGPT değerleri Grup 3 ve Grup 4'da kontrol gruplarına göre daha yüksek bulundu. Bu sonuçlar istatistiksel anlam taşıyordu ($P < 0.05$). Diğer gruplar kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermedi. ($P > 0.05$). (Tablo 5, Şekil 2).

Serum Alkale Fosfataz seviyeleri Grup 1'de 198.0 ± 30.06 Ü/dl, Grup 2'de 167.16 ± 24.79 Ü/dl, Grup 3'de 249.12 ± 101.96 Ü/dl, ve Grup 4'de 212.62 ± 37.46 Ü/dl bulundu. Grup 2 ile Grup 3 arasında belirgin farklılık vardı ($P < 0.05$). Diğer gruplar kendi aralarında anlamlı farklılık göstermediler ($P > 0.05$). (Tablo 5-Şekil 2).

Serum Laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi Grup 1'de 781.5 ± 125.44 Ü/dl, Grup 2'de 961.00 ± 253.20 Ü/dl, Grup 3'de 3277.75 ± 1605.62 Ü/dl ve Grup 4'de 1792.80 ± 611.12 Ü/dl idi. Grup 3'de LDH seviyesi kontrol gruplarına göre daha yüksekti. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Diğer gruplar arasındaki farklılıklar anlamlı değildi ($P > 0.05$). (Tablo 5-Şekil 2)

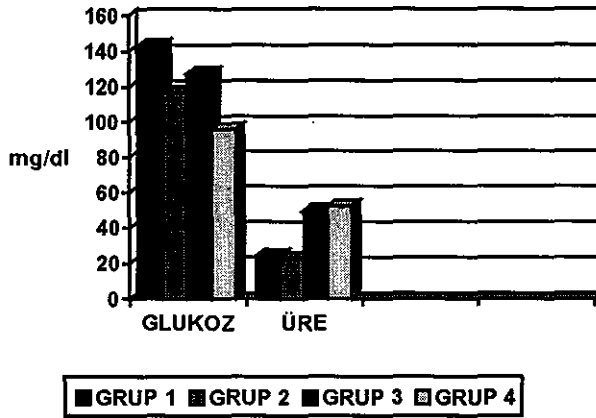
Şekil 2



Serum Glukoz değerleri Grup 1'de 143.33 ± 40.51 mg/dl, Grup 2'de 116.66 ± 42.8 mg/dl, Grup 3'de 127.37 ± 21.94 mg/dl ve Grup 4'de 95.75 ± 34.08 mg/dl bulundu. Grup 1 ile Grup 4 arasında anlamlı istatistiksel farklılık vardı ($P < 0.05$). Grup 1 ile Grup 4'e baktığımızda glukozun Grup 1'de daha yüksek olduğu görüldü. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Diğer gruplar arasında bu anlamlı farklılıklar yoktu. ($P > 0.05$) (Tablo 5, Şekil 3).

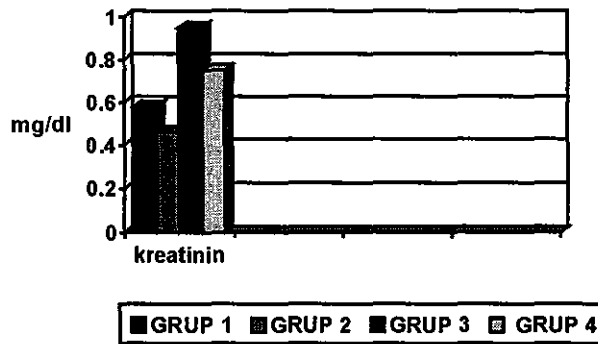
Serum üre değerleri Grup 1'de 24.33 ± 12.09 mg/dl, Grup 2'de 22.83 ± 8.06 mg/dl, Grup 3'de 49.50 ± 16.62 mg/dl ve Grup 4'de 52.25 ± 33.92 mg/dl olarak bulundu. Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 3 ile Grup 4 kendi aralarında fark göstermediler ($P > 0.05$). Fakat pankreatit gruplarında serum üre seviyesi kontrol gruplarına göre daha yüksekti. Bu fark anlamlı istatistiksel olarak anlamlı idi. ($P < 0.05$). (Tablo 5, Şekil 3).

Şekil 3



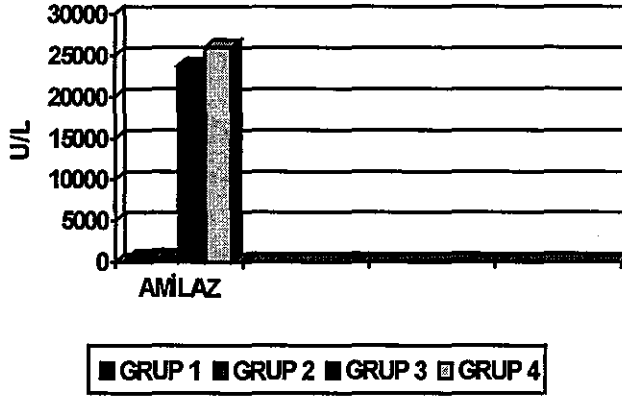
Serum kreatinin değerleri, Grup 1'de 0.58 ± 0.13 mg/dl, Grup 2'de 0.46 ± 0.12 mg/dl, Grup 3'de 0.95 ± 0.51 mg/dl ve Grup 4'de 0.75 ± 0.38 mg /dl bulundu. Grup 2 (Pentoksifilin) ile Grup 3 (AP+saline) arasında istatistiksel fark vardı ($P < 0.05$). Diğer gruplar kendi aralarında farklılık göstermediler. ($P > 0.05$). (Tablo 5, Şekil 4)

Şekil 4



Serum Amilaz değerleri Grup 1'de 396.33 ± 78.75 Ü/dl, Grup 2'de 492.50 ± 64.40 Ü/dl, Grup 3'de 23729.4 ± 1175.2 Ü/dl ve Grup 4'de 25978 ± 1009.50 Ü/dl olarak bulundu. Akut pankreatit oluşturulan gruplar ile her iki kontrol grubu arasında belirgin farklılık saptandı ($P < 0.05$). Her iki pankreatit grubu ile kontrol grupları kendi aralarında fark göstermediler ($P > 0.05$) (Şekil 3a- Tablo 7).

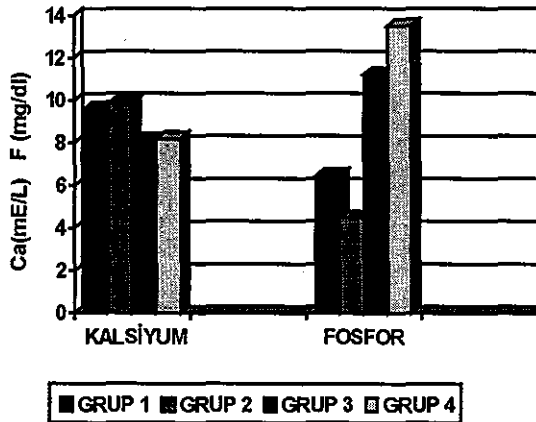
ŞEKİL 5



Serum Kalsiyum değerleri Grup 1'de 9.60 ± 0.56 mEq/L, Grup 2'de 9.81 ± 0.31 mEq/L, Grup 3'de 8.16 ± 1.38 mEq/L ve Grup 4'de 8.11 ± 1.11 mEq/L olarak bulundu. Akut pankreatit oluşturulan Grup3 ve Grup4'de serum Ca^{+2} seviyesi her iki kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bu farklılık anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Her iki pankreatit grubu ile kontrol grupları kendi aralarında fark göstermediler ($P > 0.05$) (Şekil 6- Tablo 5)

Serum Fosfor değerleri Grup 1'de 6.45 ± 1.38 mg/dl, Grup 2'de 4.48 ± 0.33 mg/dl, Grup 3'de 11.12 ± 1.99 mg/dl ve Grup 4'de 13.50 ± 2.94 mg/dl olarak bulundu. Sadece her iki kontrol grubu arasında fark yoktu ($P > 0.05$). Kontrol gruplarında serum fosfor düzeyi her iki pankreatit gruplarına göre daha düşük bulundu ($P < 0.05$). Ayrıca Grup 4 (AP+Pnx)'de fosfor düzeyi Grup 3 (AP+ saline)'e göre daha yüksekti. ($P < 0.05$). Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi. (Şekil 6-Tablo 7).

Şekil 6



Çalışmamızda elde edilen biyokimyasal sonuçlar Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
SGOT	387.83 ± 61.36	305.66 ± 56.20	1144.13 ± 162.07	657.87±208.85
SGPT	57.16 ± 18.54	68.00 ± 16.34	845.50 ± 196.25	218.37 ± 58.79
LDH	781.50 ± 125.44	961.00 ± 253.20	3277.75 ± 1605.62	1792.80 ± 611.12
AF	198.00 ± 30.06	167.16 ± 24.79	249.12 ± 101.96	212.62 ± 37.46
AMİLAZ	396.33 ± 78.75	492.50 ± 64.40	23729.40 ± 1175.20	25978.00 ± 1009.50
KALSİYUM	9.60 ± 0.56	9.81 ± 0.31	8.16 ± 1.38	8.11 ± 1.11
FOSFOR	6.45 ± 1.38	4.48 ± 0.33	11.22 ± 1.99	13.50 ± 2.94
GLUKOZ	143.33 ± 40.51	166.66 ± 42.80	127.37 ± 21.94	95.75 ± 34.08
ÜRE	24.33 ± 12.09	22.83 ± 8.06	49.50 ± 16.62	52.25 ± 33.92
KREATİNİN	0.58 ± 0.13	0.46 ± 0.12	0.95 ± 0.51	0.75 ± 0.38

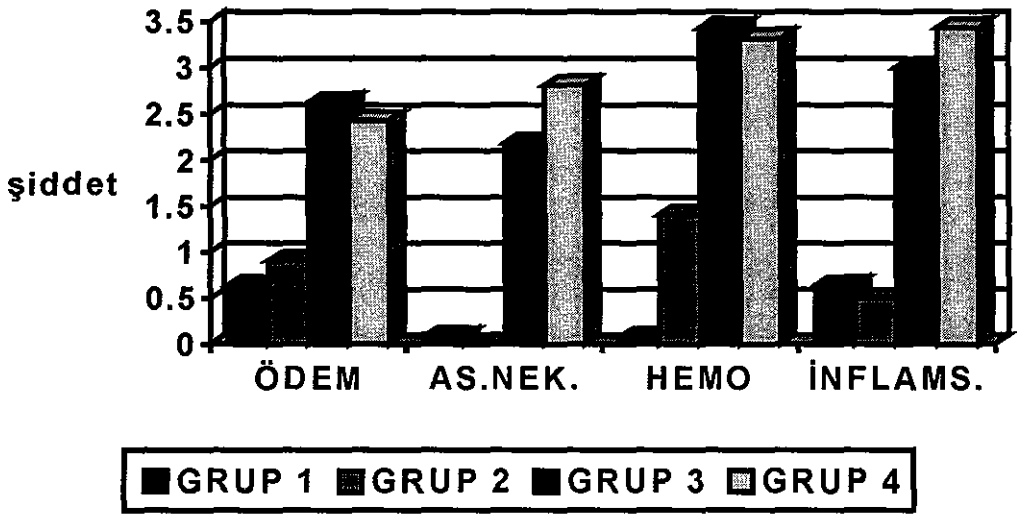
Ratlardan alınan pankreas dokularının ışık mikroskopu altında yapılan incelemesinde ödem, asiner nekroz , hemoraji ve infiltrasyon açısından şiddete göre 0 ile 4 arasında derecelendirildi. Bu sonuçlar Tablo 6’de gösterilmiştir.

Tablo 6

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
ÖDEM	0.640 ± 0.240	0.910 ± 0.376	2.625 ± 0.231	2.437 ± 0.623
AS.NEKROZ	0.083 ± 0.184	0.000 ± 0.000	2.187 ± 1.462	2.810 ± 0.790
HEMORAJİ	0.071 ± 0.612	1.410 ± 0.730	3.430 ± 0.728	3.310 ± 0.750
İNFLAMAS.	0.640 ± 0.620	0.500 ± 0.000	3.000 ± 1.160	3.430 ± 0.940

Akut pankreatit grupları kontrol grupları ile karşılaştırıldığında asiner nekroz , ödem hemoraji ve granülosit infiltrasyonu açısından daha yüksek oranlara sahip olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel anlam taşıyordu. ($P < 0.05$) (Şekil 7). Fakat her iki kontrol grubu ve pankreatit grupları kendi aralarında histopatolojik değerlendirme açısından herhangi bir fark göstermedi. ($P > 0.05$)

Şekil 4



TARTIŞMA

Akut pankreatit özellikle patogenez ve komplikasyonları açısından pek çok faktörün söz konusu olduğu karmaşık bir hastalık grubudur. Son zamanlarda pankreas mikrosirkülasyon bozukluğu, hastalığın gelişiminde ön plana çıkmıştır (78). İskemi pankreatit patogenezinde presipitan bir faktör olarak kabul edilir. Pankreastaki ılımlı ödematöz değişiklikleri nekrotizan pankreatit formuna çevirmektedir (78). Pankreastaki mikrosirkülasyon yapının bozulması, perfüzyonun azalması ve buna bağlı iskemik değişiklikler şiddetli pankreatitin temel bulgularıdır (76). Şiddetli akut pankreatitlerde iskemik olayın hipovolemi, reolojik bozukluk ve trombus gibi mekanizmalar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında akut pankreatit tedavisinde pankreatik perfüzyonun düzeltilmesine yönelik girişimler önem kazanmaktadır. İsovolemik hemodilüsyon (56) kristaloidler (52), dekstran, plasma (54) ve albumin gibi ilaçlar akut pankreatit tedavisinde deneysel ve klinik çalışmalarda kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Pentoksifilin reolojik, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkileri olan bir kimyasal ajandır (87). Bu etkileri dikkate alındığında pankreas mikroperfüzyonunda etkili olabileceği düşünülmüştür.

Araştırmamızda ratlara 0.5 ml 10 mMol Glikodeoksikolikasit 10 dk süre ile intrapankreatik yolla verilerek indüksiyon yapılmış ardından 0.2 ml cerulein (%5µg/kg/saat) 6 saat boyunca intravenöz yoldan gönderilerek akut pankreatit oluşturuldu. Oluşturulan pankreatit Schmidt ve Rattner'in deneysel pankreatit modelinden yararlanılarak gerçekleştirildi. (88). Araştırmamızda şiddetli akut pankreatit oluşturulması sebebi ile izlem süresi 24 saat ile sınırlandırıldı. Bu çalışmada uygulanan pentoksifilin dozu diğer deneysel çalışmalar ile karşılaştırıldığında daha efektif dozda kullanıldı (80,82).

Pentoksifilin etkisi, cerulein ve intraductal glikodeoksi-kolik asit ile homojen olarak oluşturulan şiddetli akut pankreatit modelinde biyokimyasal, mortalite ve histopatolojik parametreler üzerinde araştırıldı.

Mortalite çalışmamızda hem Grup 3 (AP+saline) hem de Grup 4 (AP+PNX)'de ratların % 53'ü 24 saatlik gözlem sonunda kaybedildi. Bassi-Foitzik ve arkadaşları tarafından yapılan buna benzer bir deneysel çalışmada mortalitenin AP+saline grubu için % 53, AP+pentoksifilin grubu için % 47 olduğu rapor edilmişti (89). Bizim çalışmamız bu sonuçlarla uyum göstermektedir. Ratlarda hemorajik şok oluşturularak yapılan bir deneysel çalışmada pentoksifilin hayatta kalım süresini uzattığı görülmesine karşın bizim çalışmamız farklı bir model üzerinde denenmiş olması sebebi ile tam anlamı ile karşılaştırma yapmak mümkün görülmemektedir (82).

Çalışmamızda pankreastaki histolojik değişiklikler 0=yok, 1=hafif, 2=orta derecede ve 3= şiddetli olarak derecelendirildi. Histopatolojik çalışmada tüm pankreaslar ödem, asiner nekroz hemoraji+yağ nekroz ve inflamasyon açısından değerlendirildi. Çalışmamızda pentoksifilin tedavisi uygulanan akut pankreatit grubu (Grup 4) ile akut pankreatit+saline grubu (Grup 3) arasında pankreatik hasar açısından herhangi bir fark görülmedi ($P>0.05$). Bu verilerin ışığı altında pentoksifilin morfolojik parametreleri etkilemediği sonucu ortaya çıktı. Elde edilen bu sonuç, Bassi ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışma sonuçları ile uyum gösteriyordu. (89).

Çoğu deneysel akut pankreatit modelinde serum amilaz aktivitesindeki artış pankreatik yaralanma şiddeti ile beraber gider(53). Sokolowski'nin kısa süreli iskemik modellerinde ve cerulein ile oluşturulmuş akut pankreatit modellerinde serum amilaz seviyesi pankreatik hasar şiddeti ile paralellik gösterir (91, 92). Bizim modelimizde de serum amilaz seviyesi pankreatit oluşturulmuş gruplarda (Grup 3 ve Grup 4) yüksek bulundu. Periferik mikrosirkülasyon bozukluğu ve buna bağlı iskemi, pankreatik hasarı artıran faktörlerdir (76). Tedavi maksadı ile kullandığımız pentoksifilin hemorajik şok oluşturulmuş deneysel modellerde dokuların hemodinamiğini artırdığı ve karaciğer, intestinal kan akımını hızlandırdığı daha önce rapor edilmiştir (80,81, 93). Fakat bizim çalışmamızda

pankreatik hasarın bir göstergesi olan serum amilaz seviyesi açısından Grup 3 (AP+ saline) ile Grup 4 (AP+pentoksifilin) arasında anlamlı bir fark görülmedi ($P>0.05$). Sonuç olarak bu çalışmada pentoksifilin pankreatik mikroperfüzyon bozukluğu ve buna bağlı iskemik hasarın düzeltilmesi yönünde bir etkisi olamadığı kanısına varıldı.

Serum kalsiyum seviyesinde düşme şiddetli pankreatitlerde görülen ve *Ranson* tarafından prognostik olarak kabul edilen önemli bir parametredir(47). Serum kalsiyumundaki düşmenin yağ nekrozunun görüldüğü alanlarda kalsiyum depolanmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (29). Hipokalsemi intra-abdominal yağ nekrozunun ve pankreatik hasarın bir göstergesi olarak kabul edilir (53). Bizim çalışmamızda da serum kalsiyum seviyesi akut pankreatit oluşturulmuş Grup 3'de kontrol grubuna (Grup 1) göre daha düşük bulundu. Bu sonuç klasik bilgilerle uyum göstermiştir. Pentoksifilin normal şartlarda serum kalsiyum üzerine etkisi konusunda herhangi bir bilgi bulunmamaktadır (87). Bu çalışmada da Grup 1 ile Grup 2 arasında serum kalsiyum seviyelerinde herhangi bir değişiklik görülmedi. Akut pankreatitte yağ nekrozunun ve pankreatik hasarın bir göstergesi olan serum kalsiyum üzerine pentoksifilin etkisi olup olmadığını tespit etmek için grup 4 çalışmasını yaptık. Çalışmamızda Grup 4 ve Grup 3 arasında herhangi bir fark görülmedi. Sonuç olarak pentoksifilin serum kalsiyum üzerine tedavi edici etkisinin olmadığı kanısına vardık.

Akut pankreatitlerde serum fosfat seviyelerinde artış relatif olarak serum kalsiyum seviyesindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkar (29). Yapılan deneysel akut pankreatit çalışmalarında da serum kalsiyum seviyelerinde azalmaya bağlı olarak serum fosfor seviyelerinde artış görülmüştür (90). Bizim çalışmamızda da akut pankreatit oluşturulmuş Grup 3'de serum fosfor seviyesi kontrol grubumuz olan Grup 1'e göre daha yüksek bulundu. Literatürde pentoksifilin normal şartlar altında serum fosfor üzerine herhangi bir etkisi belirtilmemiştir (87). Bu çalışmada da Grup 1 ile Grup 2 arasında herhangi bir fark görülmedi. Fakat akut pankreatit oluşturulmuş ve pentoksifilin uygulanmış olan grupta (Grup 4) serum fosfor seviyesi diğer akut pankreatit grubuna (Grup 3) göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($P<0.05$).

Akut pankreatitte karaciğer fonksiyonlarında bozukluk oluşur. Karaciğer enzimlerinde yükselme görülür. Özellikle serum Glutamik oksaloasetikasit transferaz ve serum Glutamik pruvik transaminaz gibi enzimlerdeki yükselmeler pek çok deneysel akut pankreatit çalışmalarında gösterilmiştir (58,90). Bizim çalışmamızda akut pankreatit oluşturulmuş olan Grup 3'de serum transaminazlar Grup 1'e göre daha yüksek seviyelerde bulundu. Pentoksifilin normal şartlarda karaciğer transaminazları üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (87). Bizim çalışmamızda da Grup 1 ile Grup 2 arasında serum transaminazları açısından bir fark görülmedi. Pentoksifilin tedavi edici etkisini değerlendirmek için grup 4 çalışması yapıldı. Grup 4 ile grup 3 arasında bir fark bulunmadı. Sonuç olarak pentoksifilin karaciğer transaminazları üzerinde herhangi bir tedavi edici etkisinin olmadığı kanısına varıldı.

Laktik dehidrogenaz hücre hasarı sonrası serum seviyesi artan ve membran harabiyetini gösteren sitoplazmik bir enzimdir (23). Bizim çalışmamızda da akut pankreatit oluşturulmuş Grup 3'deki (AP+saline) serum laktik dehidrogenaz değerleri Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyelerde bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($P < 0.05$). Bu sonuç yapılmış diğer deneysel akut pankreatitler ile uyum gösteriyordu (58, 90). Diğer akut pankreatit grubu olan Grup 4'de (AP+pentoksifilin) serum laktik dehidrogenaz seviyesi kontrol grupları (Grup 1 ve Grup 2) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmadı. ($P > 0.05$). Ayrıca Grup 4'de serum laktik dehidrogenaz seviyesi Grup 3'e göre en az yarıyarıya düşük bulundu. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($P > 0.05$). Sonuç olarak Grup 4'deki değerlerin hem kontrol grupları ile farklılık göstermemesi hem de Grup 3'e oranla yarıyarıya düşük olması pentoksifilin tedavi edici etkisine bağlanabilir. Fakat Grup 3 ile Grup 4'deki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması ayrıca histopatolojik ve mortalite sonuçlarının ile bu farklılığı desteklememesi böyle bir değerlendirmenin yapılmasını engellemektedir.

Alkalen fosfataz özellikle zeminde safra yolları hastalığı bulunan akut pankreatitlerde yükselen bir enzimdir. Pankreatikobiliyer kanalın tıkanıklığı sonucu oluşturulan deneysel akut pankreatit çalışmalarında alkalen fosfatazın pankreatik harabiyete bağlı olarak yükseldiği görülmüştür. (16). Bizim deneysel modelimizde serum alkalen

fosfataz değeri açısından Grup 1'deki değerler ile Grup 3 ve Grup 4'deki değerler arasında fark bulunmadı. ($P>0.05$). Fakat Grup 2'deki değerler Grup 3 ile anlamlı farklılık gösterdi. ($P<0.05$). Bu farklılık pentoksifilinin karaciğer kan akım hızını artırıcı etkisine bağlanabilir(79). Kontrol grupları (Grup 1 ile Grup 2) ve pankreatit grupları (Grup3 ve Grup 4) arasında kendi aralarında farklılık göstermediler. ($P>0.05$). Sonuç olarak bizim bu şiddetli akut pankreatit modelimizde serum alkalen fosfataz değerleri pankreatit modellerinde kontrol gruplarına göre fazla artış göstermedi. Ayrıca hem akut pankreatit yöntemimiz hem de pentoksifilinin etkisini saptama açısından serum alkalen fosfataz parametresinin etkili bir kriter olmadığı kanısına varıldı.

Şiddetli akut pankreatitte mortalitenin en önemli nedeni hipovolemik şok sonucu gelişen kardiovasküler bozukluk, hepatik ve renal yetmezliktir. Serum üre ve kreatinin seviyeleri hipovolemiyi gösterme açısından önem taşır. Bu kriterler Ranson'nun prognostik değerlendirmesi içinde yer alır (47). Pek çok deneysel akut pankreatit gruplarında da serum üre seviyelerinde artış gösterilmiştir (90). Çalışmamızda 8.5 saatlik isotonik sıvı resüstasyonuna rağmen akut pankreatit gruplarında (Grup 3 ve Grup 4) serum üre seviyeleri kontrol gruplarına (Grup1 ve Grup 2) göre daha yüksek bulundu. ($P<0.05$) Bu sonuçlar klasik bilgiler ile uyum gösteriyordu. Çalışmamızda Grup 4 (AP+PNX) ile Grup 3 (AP+saline) arasında serum üre yönünden herhangi bir fark göremedik. ($P>0.05$). Sonuç olarak pentoksifilinin serum üre seviyesini etkilemediği ve hastalığın seyrini değiştirebilecek yapıda bir ajan olmadığı kanısına varıldı.

Serum kreatinin de renal fonksiyonu gösteren ve hipovoleminin değerlendirilmesinde etkili olan bir parametredir. Bizim çalışmamızda Grup 1 (Kontrol) ile Grup 3 (AP+saline) arasında ve Grup 2 (Pentoksifilin) ile Grup 4 (AP+pentoksifilin) arasında serum kreatinin değerleri açısından anlamlı değişiklikler görülmedi ($P>0.05$). Ayrıca hem kontrol grupları hemde pankreatit grupları kendi aralarında anlamlı farklılıklar göstermedi. ($P>0.05$). Fakat Grup 2'deki değerler Grup 3'e göre anlamlı bir şekilde düşüktü. Bu farklılık pentoksifilinin kardiyak atım düzenlemesine ve renal, karaciğer kanlanmasını artırmasına bağlı olabilir.(79). Fakat Grup3 ile Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmaması nedeni ile pentoksifilinin serum kreatinini düşürücü bir etkisinin olmadığı kanısına varıldı.

Akut pankreatitlerde hiperglisemi önemli bir bulgudur. Ranson'un prognostik kriterleri içinde yer alır (47). Hiperglisemi glukagon yüksekliğine ve relatif insulin yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Fakat çalışmamızda akut pankreatit gruplarında (Grup 3 ve Grup 4) ile kontrol grupları arasında (Grup 1 ve Grup 2) serum glukoz değerleri açısından böyle bir farklılık görülmedi. Aksine Grup 3'deki serum glukoz seviyesi Grup 1'e göre ve Grup 4'deki serum glukoz seviyesi de Grup 2'ye göre daha düşüktü. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.($P>0.05$). Yine bazı deneysel çalışmalarda da buna benzer sonuçlar görülmüştür (90). Pentoksifilin normal şarlarda serum glukoz ve insulin seviyeleri üzerine etkili değildir (87). Sadece oral antidiabetik kullanan diabetik hastalarda kan şekerini düşürdüğü bildirilmiştir (87). Bizim çalışmamızda da Kontrol grupları (Grup 1 ve Grup 2) ve pankreatit grupları (Grup 3 ve Grup 4) kendi aralarında da birbirleri ile karşılaştırıldığında herhangi bir fark göstermedi.($P>0.05$). Fakat Grup 4'deki serum glukoz seviyesi Grup 1'e göre daha düşüktü ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu fark şiddetli pankreatitlerde görülebilen endokrin ve ekzokrin fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren pankreas yetmezliğine bağlı olabilir (76).

Pentoksifilin özellikle periferik vasküler hastalıkların tedavisinde uzun zamandır kullanılmakta olan bir kimyasal ajandır. Son zamanlarda anti-inflamatuar etkileri de ön plana çıkmış ve AIDS ve kanser gibi immun sistemi bozan hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Akut pankreatit üzerine olan etkisi konusunda yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca yapılmış deneysel çalışmalar şu an için yeterli değildir. Şu ana kadar pentoksifilin akut pankreatit seyri üzerinde sadece tek bir çalışma literatürde yer almaktadır (89) .Akut pankreatitte pentoksifilin yeri konusunda yapılmış bir diğer çalışmada, şiddetli pankreatitlerde sık görülen A.R.D.S. benzeri akciğer yaralanması üzerine pentoksifilin etkisi incelenmiş ve faydalı olduğu görülmüştür (86).

Ratlar üzerinde yapılan bu deneysel şiddetli akut pankreatit çalışması pentoksifilin akut pankreatit seyri üzerinde koruyucu bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Belki daha az şiddetli pankreatitlerde rheolojik etkisi ile mikrosirkulasyon yetmezliği ve buna bağlı pankreatik nekroz üzerine veya anti-inflamatuar etki ile mortalite üzerine faydalı etkiler olabilir.Bu açıdan bakıldığında bu konudaki araştırmaların devam etmesi gerekmektedir..

SONUÇLAR

Akut pankreatitte mikrosirkülatuar yapının bozulması şiddetli nekroz ve hasar ile sonuçlanır. Bu nedenle, akut pankreatit tedavisinde temel amaç pankreatik mikrosirkülatuar sistemin düzeltilmesine yönelik olmalıdır. Uzun yıllardır periferik hastalıkların tedavisinde kullanılan pentoksifilin bilinen etkileri açısından değerlendirildiğinde akut pankreatit tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür.

Ratlarda intravenöz cerulein ve intraduktal glikodeoksi-kolik asit ile oluşturulan deneysel şiddetli akut pankreatit modelinde pentoksifilin yaşamda kalış süresi, pankreas histopatolojisi ve serum biyokimya değerleri üzerinde etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar şunlardır:

1-Şiddetli akut pankreatit oluşturulan ratlarda 24 saatlik gözlem sonunda pentoksifilin, hayatta kalabilme şansı açısından bir değişikliğe yol açmadı. Deney sonunda pentoksifilin şiddetli akut pankreatitlerde mortalite açısından tedavi edici bir özelliğinin olmadığı görüldü.

2-Işık mikroskopisi altında yapılan pankreas dokusunun histopatolojik incelemesinde pentoksifilin pankreatik harabiyeti değiştirmediği ve diğer akut pankreatik grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değişikliklere neden olmadığı görüldü.

3-Pankreatik hasarın ve yağ nekrozunun göstergeleri olan serum amilaz, kalsiyum, fosfor değerlerinde, karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösteren transaminaz (SGOT , SGPT) enzim değerlerinde ve hipovoleminin göstergeleri olan serum üre seviyelerinde pentoksifilin ile tedavi edilen akut pankreatitli grupta diğer akut pankreatik grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değişikliklere neden olmadığı görüldü. Deney sonunda pentoksifilin şiddetli akut pankreatitlerde bu kriterler açısından tedavi edici bir özelliğinin olmadığı görüldü.

4-Akut pankreatit oluşturulan grupta serum laktik dehidrogenaz , alkalen fosfataz enzim seviyeleri ve serum kreatinin değerleri kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın pentoksifilin ile tedavi edilen akut pankreatit grubunda istatistiksel olarak fark bulunmadı. Bu sonuç pentoksifilinin tedavi edici bir etkisinin olabileceğini gösterebilir her iki pankreatit grubu arasında anlamlı bir farkın bulunmaması ve bu sonucun histopatolojik sonuçlarla desteklenmemesi böyle bir değerlendirme yapılmasını engellemektedir.

5-Akut pankreatit oluşturulan gruplarda serum glukoz seviyesi kontrol gruplarına göre daha düşüktü. Özellikle pentoksifilin ile tedavi edilen akut pankreatit grubunda serum glukoz değerleri kontrol (Shame) grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Bu farkın şiddetli pankreatitlerde görülebilen endokrin ve eksokrin fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren pankreas yetmezliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Deney sonucunda elde edilen verilere baktığımızda pentoksifilin tedavisinin şiddetli akut pankreatitin seyrinde herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır.

Ö Z E T

İntavenöz 0.2 ml (% 5µg/kg/saat) cerulein ve intraduktal 10 mMol Glikodeoksikolik asit ile oluşturulan deneysel şiddetli akut pankreatit modelinde pentoksifilin hayatta kalış süresi, pankreas dokusunun histopatolojisi ve serum biyokimya değerleri üzerinde etkileri araştırıldı.

Pentoksifilin tedavisinin hayatta kalış oranı, pankreas dokusunun histopatolojisi, karaciğer transaminaz, serum üre kalsiyum, fosfor ve amilaz değerleri üzerinde akut pankreatit gruplarında anlamlı değişikliklere neden olmadığı ve tedavi edici özelliğinin olmadığı görüldü.

Pentoksifilin tedavisinin serum laktik dehidrogenaz, alkalen fosfataz ve kreatinin değerlerinde kontrol grupları ile karşılaştırıldığında tedavi edici bir etkisinden söz edilebilirse de, bu sonuçların diğer akut pankreatit grubu ile anlamlı farklar göstermemesi böyle bir değerlendirme yapılmasını engelledi. Serum glukoz değerlerindeki sonuçlar pentoksifilin etkisinden çok pankreatik yetmezliğe bağlandı.

Deney sonucunda elde edilen verilere baktığımızda pentoksifilin tedavisinin şiddetli akut pankreatitin seyrinde herhangi bir etkisinin olmadığı kanaatine varıldı.

S U M M A R Y

We aimed to investigate the influences of pentoxifylline on the survival rate, pancreatic damage and the biochemical parameters in the model of severe acute pancreatitis induced by intravenous stimulation with cerulein and intraductal infusion of 10-mMol glycodeoxycholic acid.

Pentoxifylline therapy was unlikely to change the survival rate and showed no therapeutic effects for serum urea, calcium, phosphorus, liver transaminases and amilase. Histologic scores for necrosis, edema, inflammation and hemorrhage indicated no differences between these two groups.

While pentoxifylline therapy showed some beneficial effects on the value of serum lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, and creatinine, present results do not allow us to draw a solid conclusion since pentoxifylline therapy had show no statistically significant differences when compared with the other acute pancreatic group. The differences in blood glucose levels may be due to pancreatic failure not to the pentoxifylline effects.

These experimental results lead us to suggest that pentoxifylline has no beneficial effects on the protecting the pancreas and the changing the clinical course of acute experimental pancreatitis.

KAYNAKLAR

- 1-Ranson JHC: Acute pancreatitis. Cameron's Current Surgical Therapy 5 th. edition. In: M.Gay S, Gery L.,eds. Mosby -year Book Inc, Missouri, pp: 408 -415, 1995.
- 2-Singer M.V, Gry K.: Revised classification of pancreatitis-Marseille 1984. Gastroenterology; 89: 683-690, 1985.
- 3-Durr G.H.: Acute pancreatitis. The exocrine pancreas. In: Howalt H.T, Sarles H., eds. W.B. Saunders. London, pp: 352-401, 1979
- 4-Ranson J.H.C.:Acute pancreatitis. In: Current problems in surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1979.
- 5-Ranson, J.H.C.: Etiological and Prognostic Factors in Human Acute Pancreatitis: A Review. Am. J. Gastroenterology; 9:633-638, 1982.
- 6-Buch A., Buch J., Carlsen A., Schmid A.: Hyperlipidemia and pancreatitis. World. J. Surg.; 4:307-314, 1980.
- 7-Bess M.A., Edis A.J. Von Heerden J.A.: Hyperparathyroidism and pancreatitis. JAMA 243:246-47, 1980.
- 8-Castillo C.F., Harringer W., Warshaw A.L. et al: Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary -bypass. N. Eng. J. Med.,325-382,1991.
- 9-Mallory A, Kern F: Drug induced pancreatitis, a critical review. Gastroenterol.; 78:813 1980.

- 10-Steer M.L.: How and where acute pancreatitis begin? Arch Surg. 127:1350, 1992.
- 11-Steer M.L. and Meldolesi J: The cell biology of experimental pancreatitis. N. Engl. J.Med., 316:44 , 1987.
- 12-Mithöfer K., Del Castillo C.F, Frick T.W. et al: Increased intrapancreatic trypsinogen activation in ischemia-induced experimental pancreatitis. Ann. Surgery ,221;364-371, 1995.
- 13-Toskes, PP.: Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterology. Clin. North. Am. 19:783, 1990.
- 14-Harvey M.H., Cates M.C.and Reber H.A.: Possible mechanism of acute pancreatitis induced by ethanol. Am. J. Surg.,155:49; 1988.
- 15-Nordback L.H., MacGowan S., Potter J.J. and Cameron J.L.:The role of acetaldehyde in pathogenesis of acute pancreatitis. Ann. Surg., 214:671, 1991.
- 16-Panozzo M.P., Basso D., Plebani M. et al: Effect of pancreaticobiliary duct obstruction on the exocrine and endocrine rat. Pancreas, 11:4;408-414, 1995.
- 17-Frick T.W., Hailemariam S., Hertz, P.U. et al: Acute hypercalcemia induces acinar cell necrosis and intraductal protein precipitates in the pancreas. Gastroentrology., 98:1675,1990.
- 18-Singh M., Simsek H.:Ethanol and the pancreas.Current status,Gastroentrology, 98:1051,1990
- 19-Roland A., Wang X., Ihse I.: The influence of abdominal sepsis on acute pancreatits in rats.Pancreas;4:365-373, 1995.

- 20-Lankish P.G.:** Review Bile-induced acute experimental pancreatitis. *Scand.J. Gastroenterology* , 22:257-260, 1987.
- 21-Armstrong C.P, Taylor T.V, Jeacock J. et al:** Migration of gallstones in pancreatic duct. *Br. J. Surg.*, 72:551-555, 1985.
- 22-Armstrong C.P. and Taylor T.V.:** Pancreatic duct reflux and acute gallstone pancreatitis. *Ann. Surg.*, 204:59, 1986.
- 23-Aho H.J., Nevalainen T.J.:** Experimental pancreatitis in the rat. Ultrastructure of Na⁺ Taurocholate-Induced pancreatic lesion. *Scand. J. Gastroenterology.*,15:417-424, 1980.
- 24-Longnecker D.S.:** Acute pancreatitis.. *Anderson's Pathology* 10 th. edition. In: Damyanov I., Linder J. et al, eds. Mosby Year Book Inc., Manchester: pp, 1891-1915; 1996.
- 25-Dwahan S.S., Acosta F.J., Popiti R.J. et al.:** Subcutaneous fat necrosis associated with pancreatitis. *Am. J. Gastroenterology.* 1025-1028; 1985.
- 26-Banks P.A.:**Acute pancreatitis:Clinical presentation. In: Go VLW, Gardner JD., Brooks F.B. et al eds. *The exocrine pancreas: biology, pathobiology and disease.* New York: Raven Press, : 475-479, 1986.
- 27-Horton J.M. and Burnweit C.A.:**Hemodynamic function in acute pancreatitis. *Surgery*,103: 538, 1988.
- 28-Kimura T., Toung J.K., Morgalis J. et al.:** Respiratory failure in acute pancreatitis.: The role of free fat acid., *Surgery*, 87: 809, 1980.
- 29-Hauser C.J., Kamrath R.D., Sporks J. et al.:**Calcium homeostasis in patients with acute pancreatitis. *Surgery*, 94: 830, 1983.

- 30-**Mayer A.D. and Mc Mahon M.J.: Biochemical identification of patients with gallstones associated with acute pancreatitis on the day of admission. *Ann. Surg.*, 201:68, 1985.
- 31-**Mayer A.D, Airey M., Hodgson J. et al: Enzyme transfer from pancreas to plasma during acute pancreatitis. The contribution of ascitic fluid and lymphatic drainage of the pancreas. *Gut.*; 26:876-81, 1985.
- 32-**Clavien P.A., Robert J.H., Meyer P., Hauser H., Rohner A.: Acute pancreatitis and normoamylasemia: not a uncommon combination. *Ann. Surg.* 210, 1984
- 33-**Lett J.A.; Speicher C.E., Nemesansky E.: Is serum amylase an absolute test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 109:314-315, 1985.
- 34-**Weawer D.W, Bouwman D.L., Walt A.J. et al: A correlation between clinical pancreatitis and isoenzymes patterns of amylase. *Surg.* 9: 576-580, 1982.
- 35-**Spechler S.J., Dalton J.W., Robbins A.H. et al: Prevalance of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*; 28:865-869, 1983.
- 36-**Warshaw A.L., Nath B.J.: Laboratory diagnosis of acute pancreatitis. In: HJR ed: *Surgical diseases of the pancreas.* 2 th. ed., 386-411, 1987.
- 37-**Kleinman D.S., O'Brien J.F.: Macroamylase, *Mayo Clinic Proc.* 61:669-670. 1986.
- 38-**Burkitt D.S. The Rapiognott amylase test in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*; 74: 1063. 1987.
- 39-**Levin R.J, Glauser F.L., Berk J.E.: Enhancement of the amylase-creatinin clearness ratio in disorders other than acute pancreatitis. *N. Eng. J. Med.* 292:329-332. 1975.

- 40- Clavien P.A., Burgen S. and Moosa A.R.: Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*, 76:1234-1243, 1989.
- 41- Sorti D.A., King W.: The ultrasonic findings in inflammatory pancreatic disease. *Semin. Ultrasound* 1: 178-191, 1980.
- 42- Clavien P.A., Hauser H., Meyer P.: Value of contrast enhanced C.T. in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis: A prospective study of 202 patients. *Am. J. Surg.*, 155:457, 1988.
- 43- Schmidt J., Hötz H.G, Foitzik T. et al: IV contrast medium aggravates the impairment pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis in the rat. *Ann. Surg.*; 3:257-64. 1995.
- 44- Foitzik T, Bassi D.G, Schmidt J. et al: IV contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterol.*, 106:207-214, 1994.
- 45- Hötz H.G, Schmidt J, Ryschich E.W, Foitzik T.: Contrast medium induced impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis of the rat. *Am. J. Surg.* 169:161-166, 1995.
- 46- Wall S.D, Hricok H., Bailey G.D. et al: M.R. imaging of pathologic abdominal fluid collections. *Comput. J. Assist. Tomogr.* 10:746, 1986.
- 47- Ranson J.H.C, Rifkind K.M., Roses D.F. et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 139: 69-81, 1974.
- 48- Fan S., Kai E.C.S, Mak F.P.T et al: Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am. J. Surg.*; 166:262; 1993.
- 49- Mayer A.D, Mc Mahon M.J.: The diagnostic and prognostic value of peritoneal lavage in patients with acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*; 160: 507; 1985.

- 50-Yeo C.J, Cameron J.L.: Acute pancreatitis. In. Pancreas. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract III th edition, 18-37, 1996.
- 51-Martin D.T, Steinberg S.M., Kopolovic R. et al: Crystalloid versus colloid resuscitation in experimental hemorrhagic pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet.; 159: 445-449, 1984.
- 52-Knol J.A, Inman M.G, Stodol W.E., Eckhasuser F.E.:Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis. J. Surg. Res. 43; 387-392, 1987.
- 53-Klar E, Rattner D.W, Compton C. et al: Adverse effect of therapeutic vasoconstrictors in experimental acute pancreatitis. Ann. Surg.;214:168-176, 1991.
- 54-Donaldson L.A., Willams R.W, Schenk W.G.:Experimental pancreatitis:Effect of plasma and dextran on pancreatic blood flow. Surg. 313-320, 1978.
- 55-Wright P.W., Goodhead B:The value of dextrans in the treatment of experimental pancreatitis. Surg.,5:807-815, 1970.
- 56-Klar E, Mall G. Messmer K. et al:Improvement of impaired pancreatic microcirculation by isovolemic hemodilution protects pancreatic morphology in acute biliary pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet, 176:144-150, 1993.
- 57-Lee L.Y, Kwon Y.H., Park H.S., Lee T.H.: The role of insulin in the interaction of secretin and cholecystokinin in exocrine secretion of the isolated rat pancreas. Pancreas,12:58-63, 1996.
- 58-Alhan E, Özorán Y.:The influence of early total parenteral nutrition on experimental pancreatitis in rats. Res. Exp. Med, 193:187-193, 1993.
- 59-Pisters P.W.T, Ranson J.H.C.: Nutritional support for acute pancreatitis. A collective review. Surg. Gynecol. Obstet., 175:275-283, 1992.

- 60-**Trudel J.L., Wittnich C, Brown R.A.:Antibiotics bioavailability in acute experimental pancreatitis . *Am. J. Surg.*, 178:475-479, 1994.
- 61-**Lankisch P.G, Koop H., Winckler K., Otto J.:Cimetidine: Harmful in acute pancreatitis ? *Hepato. Gastroenterol.* 29: 195-197; 1982.
- 62-**Lankisch P.G, Bokermann W.M., Schmidt H. et al: The influence of glucagon on acute pancreatitis in the rat. *Scand.J. Gastroenterol.*; 9:725-729, 1974.
- 63-**Gjorup L, Roikjaer O., Andersen B., et al.: A double-blinded multicenter trial of somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 175:397, 1992.
- 64-**Nakano S., Tachibana I., Otsuki M.: Effect of cholecystokinin receptor antagonist loxiglumide on pancreatic exocrine function in rats after acute pancreatitis. *Pancreas.* 10:287-294; 1995.
- 65-**Broe P.J., Zuidema G.D., and Cameron J.L.:The role of ischemia in acute pancreatitis: Studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery.*91:377, 1982.
- 66-**Lankisch P.G., Koop H., Winckler K., Schmidt H.: Continuous peritoneal dialysis as treatment of acute experimental pancreatitis in the rat. *Dig. Dis. Scie.*, 24: 111-116, 1979.
- 67-**Ranson J.H.C. and Berman B.S.: Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann. Surg.*, 211: 708, 1990.
- 68-**Stanten R., Frey C.F.: Comprehensive management of acute necrotizing pancreatitis and pancreatic abscess. *Arch. Surg.* 125:1269, 1990.
- 69-**Gerzof S.G., Banks P.A., Robbins A.H. et al.: Early diagnosis of pancreatic infection by C.T.-guided aspiration. *Gastroenterology.* 93:1315, 1987.

- 70-Howard J.M.: Delayed debridement and external drainage of massive pancreatic and peripancreatic necrosis. *Surg. Gynecol. Obstet.*,168:25, 1989.
- 71-Davidson E.D., and Bradley E.L. III.: 'Marsupialization' in the treatment of pancreatic abscess. *Surgery*,89:252, 1981.
- 72-Bradley E.L.III: A fifteen years experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg. Gynecol. Obstet.*,177:215,1993.
- 73-Rattner DW, Legermate D.A., Lee M.J et al: Early surgical debridement of pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am. J. Surg.*,163:105, 1992.
- 74-Rau B., Pralle U., Uhl, W. et al: Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.*, 181: 279-288, 1995.
- 75-Klar E., Messmer K., Warshaw A.L., Herfarth C.: Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance and therapy. *Br.J. Surg.* 77:1205-1210, 1990.
- 76-Bassi D., Kollias N., Castillo F. et al: Impairment of pancreatic microcirculation correlates of acute pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 179:257-263, 1994.
- 77-Knoefel W.T., Kollias N., Warshaw A. et all: Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of grade severity in the rat. *Surgery.* 116:904-913, 1994.
- 78-Klar E., Schrott W., Foitzik T.and Messmer K.: Impact of microcirculatory flow pattern edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas. *Dig. Dis. Sci.* 12:2639-2643, 1994.
- 79-Wang P., Ba Z.F., Zhou M. et al: Petoxyfilline restores cardiac output and tissue perfusion after hemorrhage and decreases susceptibility to sepsis. *Surgery*,114:352-358, 1993.

- 80-**Waxman K., Holness R., Tominaga G. et al: Pentoxifylline improves tissue oxygenation after hemorrhagic shock. *Surgery*. 102:358-361, 1987.
- 81-**Flynn W.J., Cryer H.G., Garrison R.N.: Pentoxifylline restores intestinal blood flow during resuscitated hemorrhagic shock. *Surgey*. 110:306-10, 1991.
- 82-**Coccia M.T., Waxman K., Soliman M.H. et al: Pentoxifylline improves survival after hemorrhagic shock. *Crit. Care. Med*. 17:36-38, 1989.
- 83-**Schroer R.H.: Antithrombotic potential of pentoxifylline. A hemorheologically active drug *Angiology*, 36:387-98, 1985.
- 84-**Edwards M.J., Abney D.L., Miller F.N.: Pentoxifylline inhibits IL-2 induced leukocyte-endothelial adherence and reduces systemic toxicity. *Surgery*, 110:199-204, 1991.
- 85-**Fazely F. Dezube B.J., Allen R.J. et al: Pentoxifylline decreases the replication of the HIV type 1 in human blood MNC and in cultured T cells. *Blood*, 77:1653-6, 1991.
- 86-**Peng XX, Deng WW, Huang, SG: The role of pentoxifylline in acute lung injury complicated by pancreatitis. *Chung-Hua- Chien*, 1004, 17:106-109, 1994.
- 87-**Ward A., Clissold S.P.:Pentoxifylline:A review of its pharmacodynamic and pharmacocinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs*, 34:50-97, 1987.
- 88-**Schmidt J., Rattner DW., Lewandrowski K et al: A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann. Surg*. 215:44-56, 1992.
- 89-**Bassi DG, Foitzik T., Rattner DW. et al: Failure of pentoxifylline to ameliorate severe acute pancreatitis in the rat: Results of a prospective, randomized, controlled study. *Critical.Care. Med*. 22: 1960-1965, 1994.

90-Alhan E., Küçüktülü Ü., Çalık A., Çinel A.: Influence of thyrotropin- releasing hormone on experimental pancreatitis in rats. *Res. Exp. Med.* 195: 243-248, 1995.

91-Sokolowski A, Sporman H, Urbahn H and Letko G: Contribution of pancreatic edema and short term ischemia to experimental acute pancreatitis in the rat. *Exp.Chir.Trans.* 19:331-9, 1986

92-Tani S, Otsuki M, Itoh H, et al: Histologic and biochemical alternations in experimental acute pancreatitis induced by supramaximal cerulein stimulation. *Int. J. Pancreatol.* 2:337-348, 1987.

93-Flynn WJ, Cryer HG, Garrison RN: Pentoxifylline but not saralasin restores hepatic blood flow after resuscitation from hemorrhagic shock. *J. Surg. Res.* 50 (6):616-621, 1991.