

T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı



DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
HEPATİK PERFÜZYON DEĞİŞİKLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Semra TUTCU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Teoman COŞKUN

Manisa, 2007

ÖNSÖZ

Cerrahi eğitimim ve tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen, bilgiye ve kaynaklara ulaşmamda büyük katkısı olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Teoman COŞKUN' a;

bilim ve sanatın buluşma noktası olan cerrahiye, yeteneklerim ve idealim doğrultusunda içtenlikle ve sabırla öğreten değerli hocalarıma;

uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum asistan arkadaşlarıma;

mesleğimi sevmemde büyük payları olan, iyi dilekleri ile her zaman güç veren hastalarıma;

hayattaki amacım doğrultusunda sınırsız destekleri ile beni güçlendiren aileme saygılarımı, sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Semra TUTCU

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1- Tanım	
2- Etiyoloji	
3- Patogenez	
4- Akut Pankreatitte İnflamasyonun Yayılma Yolları	
5- Akut Pankreatitte Biyokimyasal Bulgular	
6- Akut Pankreatitte Bilgisayarlı Tomografi	
7- Bilgisayarlı Perfüzyon Tomografi	
III. GEREÇ VE YÖNTEM	10
IV. BULGULAR	15
1- Pankreatitin biyokimyasal olarak gösterilmesi	
2- Makroskobik Görünüm	
3- Mikroskobik İnceleme	
4- Radyolojik İnceleme	
V. TARTIŞMA	23
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	27
VII. ÖZET	28
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	30
IX. KAYNAKLAR	32

I. GİRİŞ

Akut pankreatit, pankreasın, birçok etiyolojik nedene bağılı olarak ortaya çıkan bakteriyel olmayan inflamasyonudur. Patogenezinin anlaşılmasındaki büyük ilerlemelere rağmen hala önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (1). Ortaya çıkan klinik tablo; kendi kendini sınırlayan ve geriye dönüşlü hafif dereceli hastalıktan, multipl organ yetmezliğine yol açarak mortaliteye neden olabilen çok ağır hastalık tablosuna kadar uzanan geniş bir yelpazeye sahiptir.

Akut pankreatitte meydana gelen olaylar birçok klinik ve deneysel çalışmada açıklanmaya çalışılmıştır. Asiner hücre hasarını takiben, bu hücrelerdeki sindirim enzimlerinin erken aktivasyonunun patogeneizde önemli rol oynadığı yönünde ciddi kanıtlar elde edilmiştir (2, 3). Bir başka erken olay ise inflamatuvar mediatörlerin üretimi ve sistemik dolaşıma salınımıdır (4, 5).

Akut pankreatitin başta akciğer ve böbrekler olmak üzere pek çok organda sekonder değişikliklere neden olduğu ve karaciğerin de bu durumdan etkilenen organlar arasında yer aldığı bilinmektedir. Farklı deneysel akut pankreatit modelleriyle yapılan çalışmalarda, karaciğer hasarı histopatolojik olarak gösterilmiştir (1, 6, 7).

Literatürde, akut pankreatitin karaciğere etkilerini inflamasyonun derecesi ve histopatolojik değişiklikler açısından inceleyen birçok çalışma olmasına karşın, akut pankreatitin karaciğer perfüzyonuna etkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, akut pankreatitin karaciğer perfüzyonu üzerinde bazı değişikliklere neden olduğu görülmüştür (8).

Biz bu çalışmada, deneysel bir akut pankreatit modelinde hafif akut pankreatitin karaciğerin perfüzyonu üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

1. Tanım

Akut pankreatit, birçok etiyolojik nedene bağlı olarak oluşan pankreasın bakteriel olmayan inflamasyonudur. Akut pankreatitte uzak organlar da değişik derecelerde etkilenebilmekte ve önemli klinik tablolara neden olmaktadır. Hastaların büyük bölümünde hastalık kendi kendini sınırlayan hafif bir şiddette ortaya çıkarken; bazen şiddetli sıvı kaybına, hipotansiyona, metabolik dengesizliklere, sepsis ve multipl organ yetmezliğine yol açarak mortaliteye neden olmaktadır. Değişik serilerde akut pankreatitin mortalite oranı %6-23 arasında bildirilmektedir (9, 10). Imrie, 1974 yılında yayınladığı çalışmasında mortalite oranını %21,4 olarak bulmuştur (11). Corfield ve arkadaşlarının 1985'de yayınladıkları bir çalışmada ise mortalite oranı %19,6 olarak bildirilmiştir (12). Günümüzün gelişmiş tedavi olanaklarına rağmen, akut pankreatitli hastaların yaklaşık olarak %10'u kaybedilmektedir. Kendi kendini sınırlayan hafif derecedeki hastalık tablosunda mortalite hemen hemen hiç görülmezken, şiddetli durumlarda mortalite oranı %100'e kadar ulaşabilmektedir (13). En sık mortalite nedenleri, ilk bir haftalık erken dönemde pulmoner ödem ve konjesyon gibi komplikasyonlar iken; sonrasındaki geç dönemde infeksiyonlar (%77) ve multipl organ yetmezliğidir (9, 13, 14, 15).

2. Etiyoloji

Akut pankreatitin en sık iki nedeni safra taşları ve alkoldür. Alkolik olmayan akut pankreatitte hastaların yaklaşık %60'ında safra taşı saptanırken, safra taşı bulunan insanların ise yaklaşık %5'inde akut

pankreatit gelişme riski vardır (16, 17). Alkolik hastaların %0.9-9.5'inde klinik olarak pankreatit görülmüştür (16). Akut pankreatit nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Tablo 1: Akut Pankreatit Nedenleri.

Mekanik Nedenler
- Kolelithiazis
- Travma
- Pankreas divisium
- Pankreas kanal obstrüksiyonu
- Duodenal obstrüksiyon
- ERCP
Metabolik Nedenler
- Alkol
- Hiperlipidemi
- Hiperkalsemi
- İlaçlar
- Kalıtsal
İnfeksiyonlar
- Bakteriyel (Mycoplasma, Legionella, Campylobacter)
- Paraziter (Ascaris Lumbricoides, Clonorchis sinensis)
- Viral (Coxsackie B, Cytomegalovirus, Ebstein Barr, Hepatit A, Kabakulak)
Vasküler Nedenler
- Hipotansiyon
- Vaskülitler
- By-pass cerrahisi
- Emboli

3. Patogenez

Yaklaşık 100 yıl önce, Chiari, pankreas hücrelerinde yer alan zimogenlerin pankreas içinde aktivasyonunun organın kendi kendini sindirmesinde ve akut pankreatit patogenezinde anahtar bir rol oynadığını ileri sürmüştür (5). Bu düşünce bugün de akut pankreatit patogenezinde temel kavramlardan biri olmayı sürdürmekte ve pankreatik enzimlerin duodenuma ulaşmadan aktive olması, hastalığın başlamasında temel mekanizma olarak görülmektedir.

Akut pankreatitte meydana gelen patolojik olaylar erken ve geç olarak ikiye ayrılmaktadır. Ancak erken ve geç dönem arasındaki ayırım noktası net değildir. Erken olayların primer olarak asiner hücreleri kapsadığı görülmektedir. Erken dönem değişikliklerinde asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin aktivasyonu ve bunların hücredeki retansiyonu kritik bir rol oynamaktadır. Bu aktive enzimler zimogen granüllerinden ayrılarak asiner hücrelerde hasara neden olmaktadır. Özellikle interstisyel tripsinojen aktivasyonu sindirim enzimlerinin pankreas içinde aktivasyonunda ilk aşamayı oluşturmaktadır (20). Bununla birlikte asiner hücreler erken dönemde inflamatuvar mediatörler oluşturur ve salgırlar. Bu mediatörler vasküler geçirgenliği etkiler ve ödem oluşumuna katkıda bulunurlar. İnflamatuvar faktörlerin ani salınımı diğer sitokin üreten hücrelerin toplanması ve inflamatuvar reaksiyonun yayılmasıyla sonuçlanır. Erken dönemde salınan inflamatuvar moleküller kapiller kaçak, ateş ve hipotansiyon gibi sistemik etkilere neden olurlar.

Hastalığın başlangıcında pankreasta ve pankreas çevresi dokularda ödem gelişir. Hastaların çoğunda bu değişiklikler kendiliğinden geriye dönebilir ve geride iz bırakmadan hastalık tamamen iyileşebilir. Bazı hastalarda ise patolojik süreç ilerler ve inflamasyon daha çok fasya planlarını kullanarak tüm intra veya ekstraparitoneal dokulara yayılabilir. Otodigesyon sonucu pankreasta yağ nekrozları gelişir. Bunlar omentum, mezenter ve batın içindeki diğer organ ve dokularda da görülebilirler. Küçük kan damarlarında trombozlar olur, damar duvarındaki nekrozlar nedeniyle kanamalar meydana gelir. Bezin kanal hücreleri ve adacık yapısı hasar görür. Lökosit infiltrasyonu çok belirgin bir hal alır. Bu ağır süreç de geriye dönebilir, ancak ödemli pankreatitten farklı olarak, iç ve dış sekresyon yapan hücrelerdeki hasar nedeniyle organ fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar.

Eğer bezdeki inflamatuvar yanıt ilerlemeye devam ederse organda dağınık olarak bulunan nekrotik alanlar birbirleriyle birleşir. Kanama daha belirli bir hal alır, yağ nekrozu daha yaygınlaşır. Nihayet inflamasyon daha masif bir karaktere bürünür ve pankreas tamamen harap olabilir. Kan, lenf veya gastrointestinal sistemden gelen enfeksiyöz ajanlar bu patolojik sürece

eklenebilir. Bu durumda otodigesyon artar. Pankreas üzerinde ufak abse alanları oluşur ve birbiriyle birleşerek daha büyük pü koleksiyonları meydana gelebilir. İltihap ve nekrotik lezyonlar, birlikte organın gangrenine ve tamamen harap olmasına yol açabilir (21).

Tanımlanan tüm patolojik süreçler her safhada bütün organa yayılmış olarak bulunabileceği gibi sınırlı da kalabilir. Bu duruma fokal veya segmental pankreatit denir.

4. Akut Pankreatitte İnflamasyonun Yayılma Yolları

Akut pankreatitte bezden sızan salgılar organın içinde toplanabildiği gibi, pankreasın gerçek bir kapsülü bulunmadığından bezi saran ince konnektif doku tabakasını aşarak peripankreatik dokulara yayılabilirler. Koleksiyonlar tıkanmış bir pankreatik kanalikülün rüptürüne bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Pankreatik sıvı doku planlarını disseke ederek ilerler.

Pankreatik inflamasyon daha çok bezin gövde ve kuyruk kısmından kaynaklanmaktadır, dolayısıyla yayıldığı ilk alan önde küçük peritoneal kese ve sol anterior pararenal boşluk olmaktadır. Ayrıca küçük kese sadece ince bir bağ dokusu tabakası ve periton ile bezden ayrılır. Bu yüzden bu boşluğa yayılım diğer yerlerden daha kolay olabilmektedir. Pankreasın baş bölümünden kaynaklanan inflamatuvar süreç ise öncelikle sağ anterior pararenal boşluğa ilerler ve ayrıca safra kesesi duvarını kalınlaştırıp perikolesistik sıvı koleksiyonuna neden olabilir. Arkaya doğru yayılım genellikle Gerota fasyası tarafından sınırlanma eğilimindedir. İnflamasyonun derecesi hafif ise anterior pararenal fasya sadece ılımlı bir kalınlaşma gösterir. Renal fasyanın (Gerota) kalınlaşması inflamasyonun güçlü bir kanıtıdır. Çünkü kalınlaşma normalde ve fokal pankreatik neoplastik olaylarda görülmez. Perirenal boşluğun korunarak pararenal boşlukların infiltrasyonu "böbrek halo işareti"nin oluşmasına yol açabilir. Bu bulgu direkt radyogramlarda da izlenebilir. Ayrıca bu bölgelerin tutulmasında yağ nekrozuna bağlı bilateral pararenal kalsifikasyonlar da gözlenebilir (22, 23).

Akut pankreatitte posterior pararenal boşluğa yayılım genellikle laterokonal

fasya yoluyla olur; bu durum klinik olarak "Grey-Turner işareti" şeklinde tanımlanmıştır. Cullen belirtisi, gastrohepatik ve falsiform ligaman yoluyla pankreatik enzimlerin anterior abdominal duvara ulaşması ile oluşur. Diğer bir yol ise inflamatuvar değişikliklerin ince barsak mezenteri veya büyük omentum ile round ligamana gelmesi ve umblikus çevresindeki yağ dokusuna ulaşmasıdır (24).

Gerota fasyası medialde aorta ve vena cava inferioru saran konnektif doku ile iç içe girdiğinden inflamasyonun bu bölgeleri etkilemesi önlenmiş olur. Peripankreatik sıvı ve inflamatuvar süreç sıklıkla gastrohepatik, gastrosplenik ve gastrokolik ligamanların tutulumunu içerir. Sıvı aynı zamanda mezenter kökü boyunca yayılarak transvers mezokolonu disseke edebilir. Geniş ekstrapankreatik sıvı kolleksiyonları mediastinum ve hatta perikardiyal aralığa yayılabilir (25). Mezenter kökü ve anterior pararenal aralık sayesinde geniş koleksiyonlar çekum, çıkan ve inen kolon bölümüne ulaşabilir, hatta daha aşağıya lomber, pelvik ve inguinal bölgelere bile ilerleyebilir (26).

Pankreas kuyruğunun intraperitoneal bölümüyle yakın ilişkili olan dalak ve muhtemelen gastrohepatik ligaman yoluyla karaciğerin sol lobu akut pankreatitin inflamasyonundan en sık etkilenen organlardır. Sıvı kolleksiyonları genellikle büyük peritoneal boşluğa geçmez. Çünkü foramen Winslow, çevrede süregelen inflamatuvar süreç tarafından bloke olur. İntraperitoneal yayılım nadiren foramen Winslow yoluyla veya bursa omentalisin arka yüzünün enzimler tarafından zedelenmesi ile olabilir. Diafragmadaki aorta, vena cava inferior ve özefagus hiatusları yoluyla veya diafragmatik kruslar boyunca mediastinal uzanım da meydana gelebilir. Bilinmeyen mekanizmaların etkisiyle deri altı dokusu ve kemik iliğinde yağ nekrozu baş gösterebilir.

5. Akut Pankreatitte Biyokimyasal Bulgular

Serum amilaz düzeyi akut pankreatit için en önemli biyokimyasal parametrelerden biridir. Pankreatik dokuda bir inflamasyon olmadığı zamanlarda serumda dolaşan amilazın büyük bölümü pankreas kaynaklı değil,

tükrük bezi kaynaklıdır. Pankreatik inflamasyon sırasında harabiyet gelişen hücrelerden dolaşıma amilaz sızar. Serum amilazı pankreatitli hastaların %95'inde yükselir. Ancak bu test pankreatite spesifik olmadığı gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Örneğin, en iyi şartlarda bile biyokimya laboratuvarlarında ölçülen serum amilaz değerlerinin yaklaşık olarak %5'i yalancı pozitifdir. Ayrıca, karın ağrısı ile başvuran ve serum amilazları yüksek bulunan hastaların gerçekte sadece %75'i bir akut pankreatit atağı geçirmektedirler. Serumdaki yüksek amilaz konsantrasyonu; içi boş organların delinmesi, mezenter damarlarının tıkanması, barsak obstrüksiyonu, abdominal aort anevrizma rüptürü, peritonit gibi batın içinde inflamasyona yol açan diğer olaylarda ayrıca kabakulak, böbrek yetmezliği, diabetik ketoasidoz, parotitis, hepatit, siroz, alkolizm, ektopik amilaz üreten tümöral oluşumlar, over kistleri, pnömoni, kafa travması, yanıklar, koroner bypass, makroamilazemi, anoreksia nervosa ve morfin analoglarının kullanılması gibi sayısız durumlara bağlı olabilir (23, 27, 28).

Serum amilaz değerlerinin yukarıda tanımlanan kısıtlamaları nedeniyle biyokimyasal olarak pankreasa daha spesifik testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla idrarda amilaz/kreatinin klirensi, serum lipaz konsantrasyonu gibi parametreler akut pankreatit tanısında kullanılabilir.

Biyokimyasal veriler sonuçta pankreasta süregelen inflamatuvar değişikliklerin indirekt göstergesi olmakta ve serum değerleri pankreatit sürecinin ciddiyetiyle her zaman korelasyon göstermemektedir. Dolayısıyla pankreastaki morfolojik değişikliklerin doğrudan doğruya değerlendirilmesine olanak sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemleri akut pankreatit tanısını koyma ve doğrulamada daha büyük önem kazanmaktadır.

6. Akut Pankreatitte Bilgisayarlı Tomografi

Spiral BT tek bir nefes tutuşta tüm pankreası izlememize olanak tanır. BT incelemesi erken tanıyı, hastalığın şiddetinin derecesini, ilgili komplikasyonların belirlenmesini ve perkütan girişim olanağını sağlar. Kontrastsız BT hemorajiyi gösterebilir. Kontrastlı BT ise iki fazlıdır. İlk faz 25.

saniyede elde edilen arteriyel fazdır. İkinci faz ise 50. saniyede elde edilen portal fazdır.

Akut pankreatitin BT ile gösterilen başlangıç değişiklikleri büyümüş pankreas dokusunun konturlarında peripankreatik yağ dokusunu da etkileyen ödematöz ve inflamatuvar olaylar sebebiyle oluşan bulanık görünümdür. Hafif pankreatitte BT bulguları normal pankreas görünümü ile ılımlı diffüz kalınlaşma arasında değişir (29). İlimli pankreatit olgularında %25 oranında pankreas boyutu, dansitesi ve konturlarında değişiklik olmayabilir. Bu tip pankreatitin hiperamilazemi olarak değerlendirilmesi eğilimi vardır. Hafif akut pankreatitte peripankreatik yağ dokusu dansitesinde artma ile birlikte komşu fasiyal planlarda kalınlaşma görülür. Bu değişiklikler pankreas konturunda düzensizleşmeye neden olur. Biraz daha şiddetli formda akut sıvı koleksiyonları peripankreatik alanlarda düşük dansiteli, konturları net seçilemeyen kitle görünümü verir. Sol anterior pararenal boşluk ve küçük omentum boşluğu en sık sıvı koleksiyonu izlenen bölgelerdir (30). Ancak pelvisde ve mediastende de sıvı koleksiyonu görülebilir. BT’de iyi sınırlanan, kontrast tutmayan pankreas parankim alanı pankreatik nekroz ile uyumlu olarak tanımlanır.

7. Bilgisayarlı Perfüzyon Tomografi

Bilgisayarlı perfüzyon tomografi tetkiki özellikle serebral iskemik süreçler için 1970’lerin sonunda düşünülmüş ve geliştirilmiştir. İlk uygulamalarda serebral doku için Xe133 ve radyoaktif maddeler ve bu maddelerin enjeksiyon ve inhalasyonu sonrası kafa üzerine yerleştirilen dedektörlerle miktar ölçümlerinin yapıldığı perfüzyon çalışmaları yapılmıştır. Uygulanabilirliğinde yaşanan zorluklar nedeniyle sınırlı sayıda merkezde kullanılan bu perfüzyon incelemelerine ek olarak son yıllarda spiral ve çok dedektörlü BT teknolojileri ile, çözünmeyen iyotlu kontrast ajanlarla yapılan uygulamalar geliştirilmiştir (31).

Bilgisayarlı perfüzyon tomografideki teknik gelişmeler son yıllarda yoğunlaşmıştır. Karaciğer perfüzyon görüntülenmesi ilk kez 1990’lı yılların

başında tanımlanmıştır (32). Yine son birkaç yılda literatürde özellikle diffüz karaciğer hastalıkları, erken evre hepatoselüler karsinom ve siroz gelişimini saptamayı amaçlayan bilgisayarlı perfüzyon tomografi çalışmaları yer almaktadır (33, 34, 35).

Bilgisayarlı perfüzyon tomografide kullanılan farklı kontrast maddeler mevcuttur. Kontrast madde ile yapılan incelemelerde damar içinde kalan bir ajan kullanılır. Kontrast madde enjeksiyondan sonra incelenecek bölge damarından geçerken BT dansitesindeki değişiklikleri (HU değeri olarak) gösteren bir zaman–dansite eğrisi oluşturulur. Bu eğrinin altında kalan alan ilgili dokunun kan hacmini verir. Kontrast maddenin vasküler alan içinde kaldığı varsayımı ile (arteriel giriş ve venöz çıkış değerleri bilinerek) matematik modellerle, zaman bağımlı değerler olan ortalama geçiş zamanı ve doku kan akımı parametreleri yaklaşık hesaplanabilir. Bu noktada en önemli gelişme, yazılım programlarının oluşturulması olmuştur. Bu sayede veri, dedektörlerden elektronik olarak transfer edilerek perfüzyon görüntüleme için hızlı imaj rekonstrüksiyonu yapılabilmektedir (31). Bu teknikle KC parankim perfüzyon incelemeleri 2000'li yılların başlarında yayınlanmıştır (36, 37). Bu çalışmaların büyük bölümünde amaç primer ve metastatik karaciğer kitlelerinin ve sirotik karaciğer gelişiminin erken tanınabilirliğini artırmaktır. Karaciğer perfüzyon değişiklikleri bu patolojiler yanı sıra, minimal invaziv tümör tedavileri sonrasında (radyofrekans ablasyonu, transarteriel kemoembolizasyon, perkütan etanol enjeksiyonu) ve infeksiyöz hepatobilyer hastalıklarda da oluşabilmektedir (38, 39, 40).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi laboratuvarı ve Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ünitesinde, Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (16.06.2006/31 sayılı karar) ve Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun mali desteği ile (30.03.2006/02 sayılı karar) yapıldı.

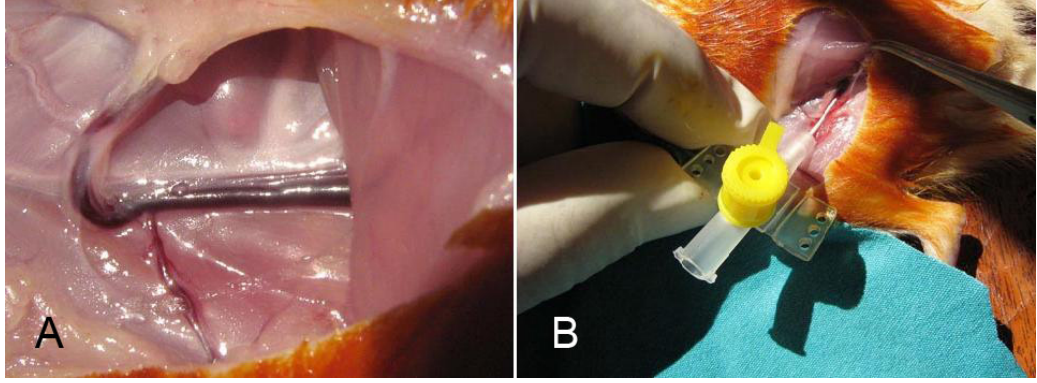
Çalışmada ortalama ağırlıkları 250 gr olan her iki cins Sprague-Dawley tipi 40 adet rat kullanıldı. Ratlar standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Ratlar, 20'si kontrol, 20'si pankreatit grubu olmak üzere rastgele seçilerek iki gruba ayrıldı (Tablo 2).

Pankreatit grubundaki ratlara 50 mikrogram/kg serulein (Caerulein 0,5 mg, Sigma, Kod:C-9026, St.Louis, USA), birer saat arayla toplam beş kez intraperitoneal olarak, kontrol grubundaki ratlara ise 0.1 ml serum fizyolojik çözeltisi birer saat arayla toplam beş kez intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Tablo 2. Çalışma grupları.

Grup	Yapılan işlem
Pankreatit grubu (n=20)	Bir saat arayla 5 kez 50 µg/kg serulein intraperitoneal
Kontrol grubu (n=20)	Bir saat arayla 5 kez 0,1 ml serum fizyolojik intraperitoneal

İlk enjeksiyonun yapılmasından altı saat sonra tüm ratlara 60 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rhompun %2, Bayer, Almanya) intramusküler uygulanarak anestezileri sağlandı. Anestezi sonrası her bir ratın femoral veni 24 G branül ile kanüle edildi (Resim 1).



Resim 1. (A): Ratın femoral veni, **(B):** Femoral ven kanülasyonu.

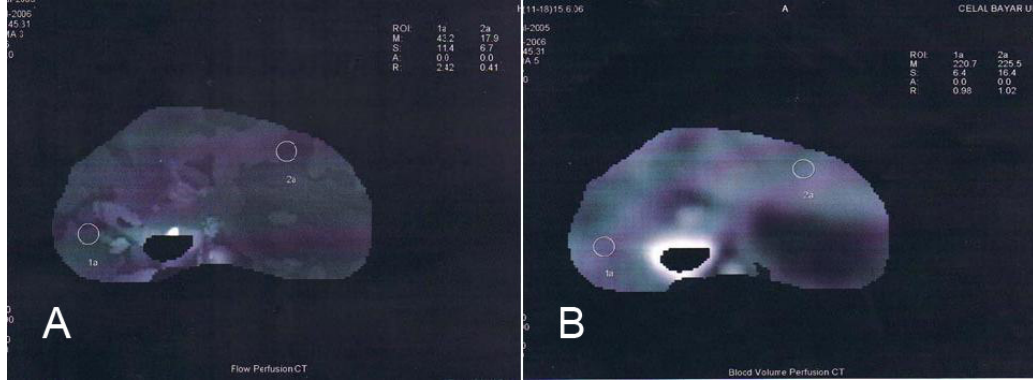
Rat, radyolojik görüntüleme amacıyla supin pozisyonunda tomografi cihazına yerleştirildi. Tüm radyolojik incelemeler single slice spiral bilgisayarlı tomografi cihazı (Siemens Emotion) ile yapıldı (Resim 2).



Resim 2. Dinamik BT çekimi.

İlk olarak karaciğer hilusunda portal ven, aorta ve karaciğeri içeren kesitin belirlendiği kontrastsız seri elde edildi (Resim 3). Üçte bir oranında sulandırılmış 300 mg/dl noniyonik kontrast ajan Iohexol (Omnipaque

300/100, Opakim, USA) 150 mg/kg dozunda beş saniye süreyle otomatik enjektör ile femoral venden infüze edildi. Kontrast infüzyonundan beş saniye sonra kontrastsız seride belirlenen kesite dinamik bilgisayarlı tomografi taraması yapılarak, aynı kesitin kontrast uygulanması sonrası ardışık görüntüleri elde edildi. Bilgisayarlı tomografi inceleme protokolünde 0.6 saniye tarama zamanı, 0.4 saniye tur zamanı, 30 saniye toplam tarama zamanı; 120 kV, 80 mA, 5 mm kesit, 512x512 matriks, 12 cm FOV(görüntü alanı) ile aynı düzlemden 30 kesit elde edilerek çalışıldı. Elde edilen görüntüler iş istasyonuna aktarılarak bilgisayarlı perfüzyon tomografi yazılım programı ile işlendi. Bu programda öncelikle karaciğer parankimine yakın değerler dışındaki HU karşılığı dansiteler görüntülerden uzaklaştırıldı (segmentasyon). Portal ven, aorta ve karaciğer parankimi içerisindeki dansite işaretlenerek tüm görüntülerde uygun kontrast-zaman eğrileri elde edildi. Aortik kontrastlanma yaklaşık yedinci saniyede başlayıp dokuzuncu saniyede pik yapmaktaydı. Portal kontrastlanma ise yaklaşık 10. saniyede başlayıp 12. saniyede pik yapmaktaydı. Aortada pik değeri 700-800 HU iken portada 250-350 HU aralığındaydı. Denge fazında aortik ve portal kontrastlanmalar beklendiği şekilde eşitlenmiş değerlerdeydi. Bu eğrilerde parankim ve damar yapıları en uygun ortaya konan rölatif sınır değer ayarlandı. Böylelikle niceliksel değerlendirmeyi olanaklı kılan renklendirilmiş perfüzyon haritaları ortaya konduktan sonra, parankimal rölatif perfüzyon değerleri ölçümü yapılabilmesi için optimal ayarlara geri dönüldü. Rölatif perfüzyon değeri ölçümleri için her iki lobdan damar yapıları içermeyen ve ortalamayı en iyi yansıtan parankim alanları ilgi alanı bölgesi olarak eliptik şekilde işaretlenerek her iki hepatik lob parankiminden ölçümler yapıldı. Tüm görüntülerin verilerinden oluşturulan perfüzyon haritalarında arteriel ve venöz sistem için ayrı haritalar oluşturulmadı. Çalışmamızda değerlendirmeyi amaçladığımız her iki faz sonrası (arteriel ve venöz) denge fazındaki karaciğer perfüzyon haritaları ve parametreleri olduğu için, ölçümler bu haritalardan yapıldı. Ölçümler sonucunda kan hacmi (Blood Volume-BV) ve kan akımı (Blood Flow-BF) değerleri elde edildi.



Resim 3. Kontrastsız BT görüntüleri. **(A):** Kontrol grubu, **(B):** Pankreatit grubu.

Tomografi çekimini takiben ratların femoral venlerinden kan örnekleri alındı. Kanlar 5-15 nM konsantrasyonlarda EDTA bulunan tüplerde 3000 devir/dakika hızında 10 dakika süreyle santrifüje edildi. Elde edilen serumlar Cobas Integra 400 Plus cihazında çalışılarak amilaz sonuçları elde edildi.

Histopatolojik inceleme için orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldıktan sonra pankreas ve karaciğer dokusu en blok olarak çıkarıldı. Doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonu içinde tespit edildi. Pankreasların yaklaşık bir yarısı örneklenirken, her bir karaciğerden iki örnek alındı ve rutin parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan elde edilen 4-5 mikron kalınlığında seri kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanarak incelendi. Histopatolojik inceleme sonuçları non parametrik veri olduğundan gruplar arasında parametrik karşılaştırmaya olanak verecek şekilde getirmek üzere özel olarak tasarlanmış histopatolojik indekslerle değerlendirildi. Her iki organın da histopatolojik değerlendirilmesinde semikantitatif bir skorlama yapıldı. Pankreas kesitlerinde asiner hücre dejenerasyonu, yangısal hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem ve vazokonjesyon değerlendirildi. Bulgular yoğunluğuna göre 0 (yok), +1 (hafif), +2 (ılımlı), +3 (şiddetli) olarak skorlandı (1, 41) (Tablo 3). Karaciğer kesitlerinde hepatosit dejenerasyonu, sinüzoidal dilatasyon, portal yangı, fokal nekroz ve santral ven konjesyonu değerlendirildi. Bulgular yoğunluğuna göre 0 (yok), +1 (hafif), +2 (ılımlı), +3 (şiddetli) olarak skorlandı. Kupfer hücre proliferasyonu 0 (yok) ve 1 (var) olarak değerlendirildi (1, 42) (Tablo 4).

Tablo 3. Pankreasın Histopatolojik Skorlaması.

Bulgu	Yok	Hafif	İlimlı	Şiddetli
Asiner hücre dejenerasyonu	0	1	2	3
İnterstisyel ödem	0	1	2	3
Lökosit infiltrasyonu	0	1	2	3
Vazokonjesyon	0	1	2	3

Tablo 4. Karaciğerin Histopatolojik Skorlaması.

Bulgu	Yok	Hafif	İlimlı	Şiddetli
Hepatosit dejenerasyonu	0	1	2	3
Sinüzoidal dilatasyon	0	1	2	3
Fokal nekroz	0	1	2	3
Santral ven konjesyonu	0	1	2	3
Kupffer hücre proliferasyonu	0 (Yok)	1 (Var)		

Ratlar, deney işlemlerinin tümü bittikten sonra servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak Student T testi ile değerlendirildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

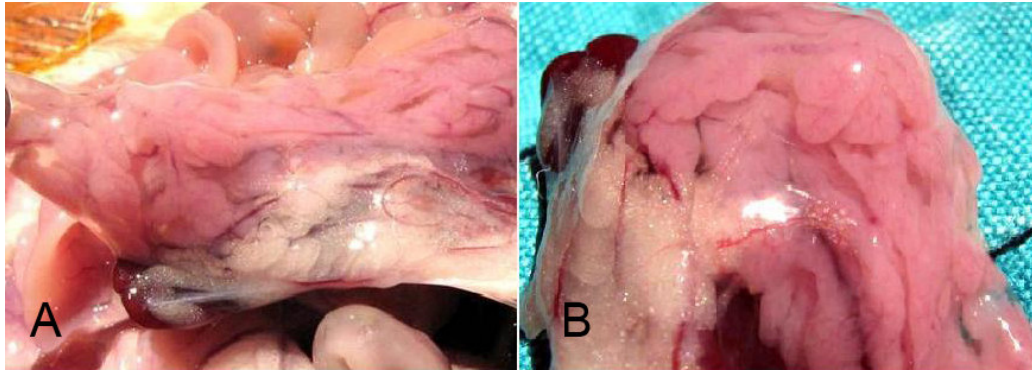
IV. BULGULAR

1. Pankreatitin biyokimyasal olarak gösterilmesi

Her iki grubun amilaz sonuçları karşılaştırılarak biyokimyasal olarak pankreatit gelişimi gösterildi. Pankreatit grubundaki bir ratın serumu döküldüğü için amilaz değeri belirlenemedi. Pankreatit grubunun amilaz değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 5, 7).

2. Makroskobik görünüm

Pankreatit grubundaki tüm ratların pankreası makroskobik olarak normalden büyük ve ödemli (pankreatit ile uyumlu) idi (Resim 4).

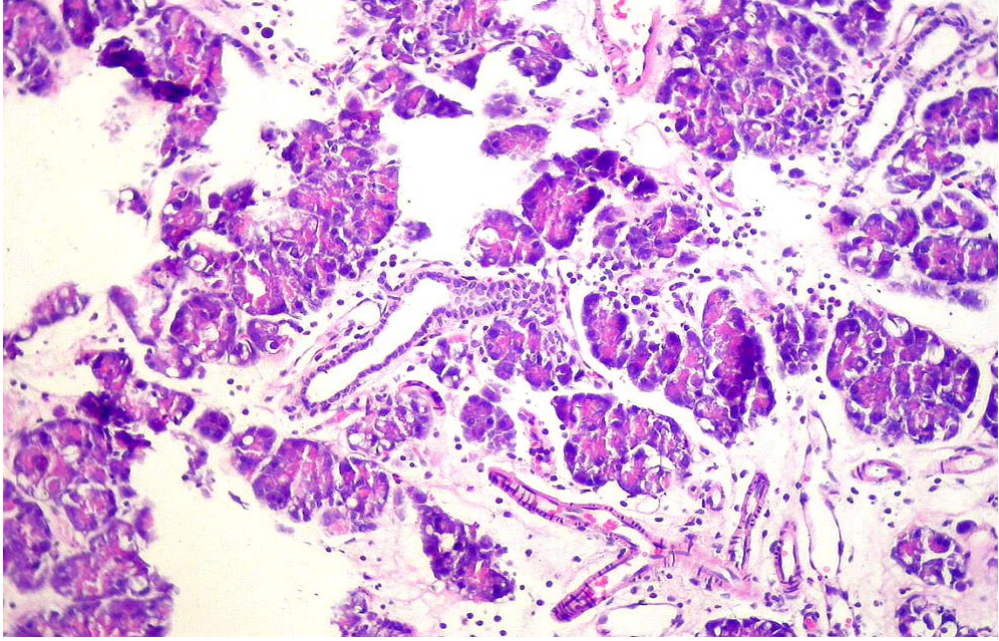


Resim 4. (A): Pankreatitte ödem, **(B):** Pankreatitin makroskobik görünümü.

3. Mikroskobik inceleme

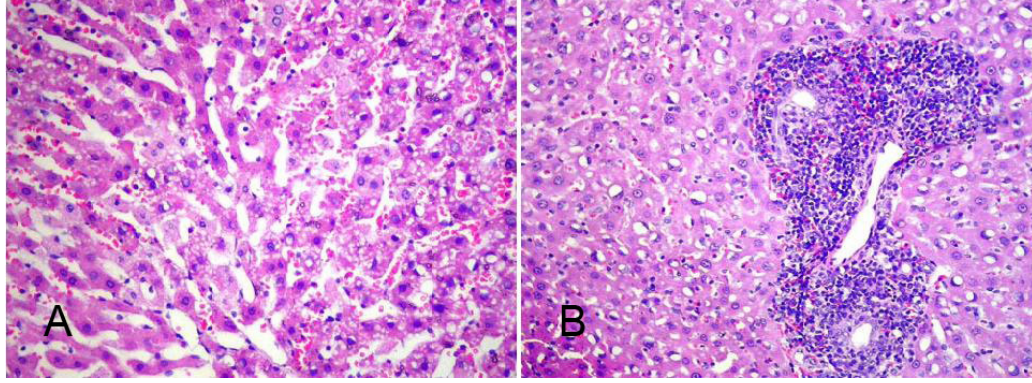
Pankreas kesitlerinin incelenmesinde, pankreatit grubunda belirgin asiner hücre dejenerasyonu*, yangısal hücre infiltrasyonu*, interstisyel ödem* ve vazokonjesyon** izlendi (Resim 5). İki grubun histopatolojik verilerinin istatistiksel karşılaştırılması tüm parametreler açısından anlamlı idi

(*p<0.001, **p<0,01). Histopatolojik toplam pankreas skoru, pankreatit grubunda istatistiksel anlamlı daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 5,8).



Resim 5. Pankreatit grubunda; pankreasta interstisyel ödem (derece 2), asiner hücre dejenerasyonu (derece 2) ve asiniler arasında mikst yangısal hücre infiltrasyonu (derece 3). (HE, x200).

Karaciğer kesitlerinin değerlendirilmesinde, pankreatit grubunda portal inflamasyon*, hepatosit dejenerasyonu* ve sinüzoidal dilatasyon** verileri istatistiksel anlamlı daha yüksekti (*p<0.001, **p=0.003) (Resim 6). Santral ven konjesyonu, fokal nekroz ve Kupfer hücre proliferasyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Histopatolojik toplam karaciğer skoru pankreatit grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 6, 9).



Resim 6. Pankreatit grubunda karaciğer histopatolojisi. **(A):** Derece 3 vakuoler dejenerasyon ve sinüzoidal dilatasyon, **(B):** Portal alanda derece 3 lenfosit infiltrasyonu ile belirgin inflamasyon. (HE, x200).

Tablo 5. Serum amilaz değeri, toplam pankreas skoru ve toplam karaciğer skoru.

	Kontrol grubu (n=20)	Pankreatit grubu (n=20)
Amilaz (U/L)	905 ± 52	117347 ± 11827*
Pankreatit skoru	2,80 ± 0,23	7,70 ± 0,46*
Karaciğer inflamasyon skoru	4,55 ± 0,46	7,70 ± 0,37*

Değerler "Ortalama ± Ortalamanın Standart Hatası" şeklinde verilmiştir. (*) p<0,001.

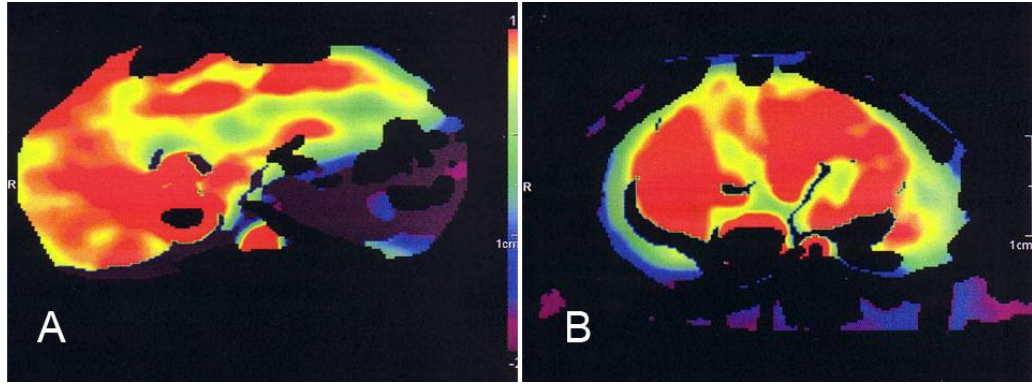
4. Radyolojik İnceleme

Görüntülerin elde edilmesi ve işlenmesinden sonra sağ ve sol lobdan kan hacmi ve kan akımı ölçümleri yapıldı (Resim 7, 8) (Tablo 10). Sağ lob için kan akımı* ve her iki lob için kan hacmi* değerleri pankreatit grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulundu (*p<0,01) (Tablo 6). Pankreatit grubunda sol lobun kan akımı değerleri de kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

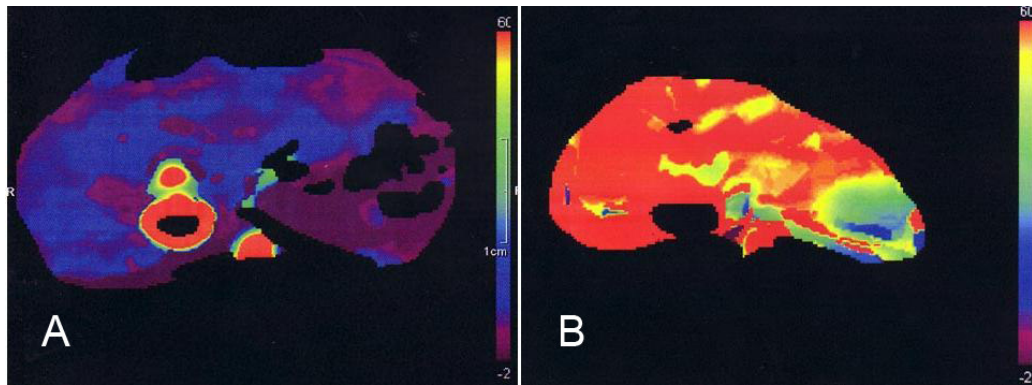
Tablo 6. Karaciğer bilgisayarlı perfüzyon tomografisinde kan hacmi (BV) ve kan akımı (BF) değerleri.

	Sağ lob		Sol lob	
	Kontrol grubu (n=20)	Pankreatit grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	Pankreatit grubu (n=20)
Kan Hacmi (BV)	152 ± 12	240 ± 18*	147 ± 13	225 ± 17*
Kan Akımı (BF)	32,35 ± 5,97	67,15 ± 12,60*	37,85 ± 7,88	51,10 ± 6,36

Değerler "Ortalama ± Ortalamanın Standart Hatası" şeklinde verilmiştir. (*) p<0,01.



Resim 7. Bilgisayarlı perfüzyon tomografide kan hacmi (BV) görüntüleri. (A): Kontrol grubu, (B): Pankreatit grubu.



Resim 8. Bilgisayarlı perfüzyon tomografide kan akımı (BF) görüntüleri. (A): Kontrol grubu, (B): Pankreatit grubu.

Tablo 7. Serum amilaz değerleri (U/L).

Rat No	Kontrol Grubu	Pankreatit Grubu
1	673	86910
2	710	26825
3	995	41050
4	997	Serum döküldü
5	751	71515
6	575	129020
7	651	133800
8	700	131680
9	913	135060
10	1065	200000
11	768	141300
12	711	200000
13	769	162770
14	850	116600
15	1271	25075
16	853	151600
17	1364	121920
18	1240	132020
19	1244	68990
20	1007	153450

Tablo 8. Histopatolojik pankreas skorları.

Rat No	Asiner Hücre Dejenerasyonu		İnterstisyel Ödem		Yangısal İnfiltrasyon		Vazokonjesyon		Toplam Skor	
	K	P	K	P	K	P	K	P	K	P
1	0	2	0	2	0	2	2	1	2	7
2	0	1	1	1	1	2	0	1	2	5
3	0	1	1	1	1	1	1	2	3	5
4	0	2	1	3	1	2	1	3	3	10
5	0	3	0	2	0	3	1	2	1	10
6	1	1	1	2	1	3	1	3	4	9
7	0	2	0	2	1	2	2	2	3	8
8	0	2	0	3	0	3	3	3	3	11
9	0	2	0	2	1	2	3	2	4	8
10	0	2	0	2	0	2	1	2	1	8
11	0	2	1	3	1	2	2	2	4	9
12	0	2	1	2	1	2	1	2	3	8
13	0	2	1	2	1	2	1	3	3	9
14	0	1	1	1	1	2	1	1	3	5
15	0	1	0	1	1	1	2	2	3	5
16	0	1	1	1	1	1	2	1	4	4
17	0	2	1	2	1	2	2	3	4	9
18	0	2	0	3	0	2	2	3	2	10
19	0	1	0	2	0	2	1	3	1	8
20	0	1	1	1	0	2	2	2	3	6

K: Kontrol grubu, **P:** Pankreatit grubu.

Tablo 9. Histopatolojik karaciğer skorları.

Rat No	Portal İnfiltrasyon		Hepatosit Dejenerasyonu		Sinüzoidal Dilatasyon		Santral Ven Konjesyonu		Fokal Nekroz		Kupffer Proliferasyonu		Toplam Skor	
	K	P	K	P	K	P	K	P	K	P	K	P	K	P
1	1	2	1	1	1	1	3	1	0	0	1	1	7	6
2	1	1	0	1	0	2	2	2	0	0	0	1	3	7
3	1	2	1	1	1	2	2	3	0	0	0	1	5	9
4	0	3	0	3	0	2	3	2	0	0	0	1	3	11
5	1	2	3	2	2	2	3	2	1	0	1	2	11	10
6	1	1	1	2	1	3	1	2	0	0	1	0	5	8
7	0	2	1	1	2	2	1	2	0	0	0	1	4	8
8	1	2	1	1	2	2	1	1	0	0	1	0	6	6
9	0	1	0	3	1	3	1	2	0	0	0	0	2	9
10	0	2	0	3	1	2	2	2	0	0	0	0	3	9
11	0	1	0	3	1	2	2	2	0	0	0	0	3	8
12	1	2	0	2	2	2	1	3	0	0	0	1	4	10
13	0	2	1	2	1	2	1	2	0	0	1	1	4	9
14	0	1	0	2	0	1	2	1	0	0	0	0	2	5
15	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	7
16	2	2	1	2	1	1	1	1	0	0	0	0	5	6
17	1	2	1	2	1	1	1	1	0	0	1	1	5	7
18	2	1	1	2	2	2	1	1	0	0	0	0	6	6
19	1	2	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0	3	6
20	1	2	0	1	2	1	1	1	0	1	0	1	4	7

K: Kontrol grubu, **P:** Pankreatit grubu.

Tablo 10. Karaciğer bilgisayarlı perfüzyon tomografi kan hacmi (BV) ve kan akımı (BF) sonuçları.

Rat No	Kan Hacmi (BV)				Kan Akımı (BF)			
	Sağ lob		Sol lob		Sağ lob		Sol lob	
	K	P	K	P	K	P	K	P
1	69	208	48	211	49	37	19	37
2	153	153	176	134	10	21	9	13
3	102	157	72	152	23	27	17	35
4	100	355	113	355	13	221	123	65
5	93	189	88	187	11	217	9	38
6	236	212	185	223	32	93	43	93
7	183	273	170	293	118	61	137	61
8	225	264	159	255	41	52	46	40
9	164	271	156	181	15	80	10	130
10	155	239	152	232	16	51	27	47
11	152	367	163	216	32	49	33	49
12	112	220	150	225	24	43	26	17
13	96	244	133	244	31	52	36	48
14	125	437	99	438	25	76	24	82
15	156	314	150	309	27	95	29	84
16	147	156	116	155	22	31	21	36
17	128	150	144	161	20	15	17	21
18	144	199	111	201	14	48	18	56
19	228	184	257	148	36	35	36	33
20	268	210	300	175	88	39	77	37

K: Kontrol grubu, **P:** Pankreatit grubu.

V. TARTIŞMA

Akut pankreatit, gelişen tanı ve tedavi olanaklarına rağmen hala yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olması ve etiyopatogenezinde açıklığa kavuşturulamayan noktaların varlığını sürdürmesi nedeniyle birçok klinik ve deneysel çalışma ile araştırılmaya devam edilmektedir.

Akut pankreatitte uzak organlar değişik derecelerde etkilenebilmekte ve önemli klinik tablolara neden olmaktadır. Başta akciğer ve böbrekler olmak üzere pek çok organda sekonder değişikliklerin meydana geldiği ve karaciğerin de bu durumdan etkilenen organlar arasında yer aldığı bilinmektedir. Farklı deneysel modellerle yapılan çalışmalarda, karaciğer hasarı histopatolojik olarak gösterilmiştir (1, 6, 7). Ancak bu histopatolojik değişikliklere eşlik edebilecek perfüzyon bozuklukları konusunda çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmamızda literatürde üzerinde henüz az sayıda çalışma yapılmış olan, akut pankreatitin karaciğer perfüzyonu üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Biz çalışmamızda, ratlarda serulein ile oluşturulmuş hafif akut pankreatit modelinde, bilgisayarlı perfüzyon tomografi ile karaciğer perfüzyonunun artmış olduğunu saptadık. Çalışmamızda, altıncı saatte pankreatit grubunda her iki lobda kan hacminin anlamlı ölçüde artmış olduğunu bulduk. Kan akımı da sağ lobda anlamlı ölçüde artmıştı. Sol lobun kan akımı değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık bulunmamakla birlikte, değerler kontrol grubundan göreceli olarak daha yüksekti. Bu çalışmada, karaciğerde kan hacmi ve kan akımı diffüz olarak artmıştı. Bu bulgular, perfüzyon artışından, karaciğeri etkileyebilecek lokal faktörlerden çok, portal dolaşıma dökülen ve karaciğerin bütünü etkileyen inflamatuvar mediatörlerin etkisinin sorumlu olabileceğini düşündürdü.

Akut pankreatit lokal inflamatuvar mediatörleri üreterek uzak organ hasarına ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna neden olur (3). Pankreastan kan dolaşımına salınan tüm pankreatik mediatörlerin, sistemik sirkülasyona geçmeden önce karaciğerden geçtiği bilinmektedir (43). Akut pankreatitin erken fazında vazoaaktif maddelerin pankreas kan akımına etkisini inceleyen bir çalışmada, portal vende, güçlü vazodilatatör etkileri olduğu bilinen bradikinin ve PGE2'nin anlamlı ölçüde, histamin ve serotoninin de göreceli olarak artmış olduğu saptanmıştır (44). Karaciğere ulaşan bu vazoaaktif mediatörler ve sitokinler, karaciğerde ortaya çıkan perfüzyon değişiklikleri ve histopatolojik değişikliklerden sorumlu olabilirler.

Literatürde, akut pankreatitte karaciğerde meydana gelen perfüzyon değişikliklerinin araştırıldığı tek çalışmada Arita ve arkadaşları, 28 pankreatitli hastanın tomografilerinde çeşitli perfüzyon değişiklikleri saptamışlardır (8). Bu çalışmada safra kesesine komşu alanlardaki attenüasyon değişikliklerinin, inflamasyonlu safra kesesi nedeniyle artmış venöz drenajdan ve hepatik arteriel hiperemiden kaynaklandığı düşünülmüştür. Sol lobar dağılımlı değişiklikler ise akut pankreatitin hepatoduodenal ligament boyunca Glisson oluşuna dek yayılan inflamasyonuyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmada kendilerinin de belirttiği üzere bir takım eksiklikler söz konusudur. Pankreatit nedenleri ve şiddetleri farklı olan, vasküler anomalilerin varlığı veya yokluğunu kanıtlayan ek tetkiklerin yapılmamış olduğu az sayıda hastayı içeren retrospektif bir çalışma olması nedeniyle bu çalışmadan kesin sonuçlar çıkarmak güçtür.

Bunun dışında akut kolesistit olgularında safra kesesine komşu karaciğer dokusunda perfüzyon değişikliklerini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır. Yamashita ve arkadaşları, akut kolesistitte safra kesesine komşu karaciğer alanlarında görülen perfüzyon değişikliklerini hepatik arteriel hiperemi ve inflamasyondan kaynaklanan venöz drenaj ile açıklamışlardır (45). Matsui ve arkadaşları, kese yatağındaki koyu görüntülenmenin, intrahepatik portal vene artmış sistik venöz drenaj olduğunu anjiyografik çalışmalara dayanarak göstermişlerdir (46). Bu çalışmalar inflamatuvar olayların karaciğer perfüzyonunu etkilediğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarını, sadece lokal inflamasyonun etkisiyle açıklamamız mümkün değildir. Çünkü bizim çalışmamızda pankreasa daha uzak olan sağ lobda kan akımı ve kan hacmi anlamlı ölçüde arttı. Rat karaciğerinin küçük bir parçasını oluşturan sol lobun kan akımı artışında ise istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı. Bu sonuç bize, karaciğer perfüzyonunun artmasında, yukarıda bahsedilen çalışmaların üzerinde durduğu komşuluk ve inflamasyonun lokal etkisinden ziyade, pankreatitte dolaşıma salınan inflamatuvar mediatörlerin sistemik etkisinin olabileceğini düşündürdü.

Bizim çalışmamızda karaciğer histopatolojisinde portal yangı, sinüzoidal dilatasyon ve hepatosit dejenerasyonu varlığı, bu organda inflamasyon geliştiğini gösterdi. Kupffer hücre proliferasyonu, santral ven konjesyonu ve fokal nekroz, istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi. Karaciğerde saptadığımız bu ılımlı değişiklikler, uyguladığımız modeldeki pankreatitin hafif şiddette olması ve bulguların pankreatitin erken dönemine ait olması ile ilişkilendirilebilir. Literatürde farklı modellerle oluşturulmuş deneysel akut pankreatitte karaciğer hasarı olduğu saptanmıştır. Seruleinle oluşturulan pankreatitte oksidatif strese bağlı karaciğer hasarı geliştiği gösterilmiştir (7). Serulein ve taurocholate ile oluşturulan iki farklı şiddette pankreatit çalışmasında ise nekrotizan pankreatit gelişen grupta karaciğerde nekroz da görüldüğü ve karaciğerdeki bulguların şiddetinin, akut pankreatitdeki inflamasyonun şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır (6). Bu bulgular, bizim çalışmamızda karaciğer histopatolojisindeki ılımlı değişikliklerin, pankreatitin hafif şiddette olmasına bağlı olduğu düşüncemizi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak bizim çalışmamız, ratlarda serulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde, karaciğerde portal yangı, sinüzoidal dilatasyon ve hepatosit dejenerasyonu şeklinde histopatolojik değişikliklerin oluştuğunu; pankreatitin altıncı saatinde bilgisayarlı perfüzyon tomografi ile karaciğerin her iki lobunun kan hacminde ve sağ lobun kan akımında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış, sol lobun kan akımında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan göreceli bir artış olduğunu gösterdi. Bu çalışmada karaciğerde

saptadığımız perfüzyon artışının hangi mekanizmalar ile ortaya çıktığını anlayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamız, ratlarda serulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde;

- Karaciğerde portal yangı, sinüzoidal dilatasyon ve hepatosit dejenerasyonu şeklinde histopatolojik değişiklikler oluştuğunu
- Pankreatitin altıncı saatinde bilgisayarlı perfüzyon tomografi ile karaciğerin her iki lobunun kan hacminde ve sağ lobun kan akımında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış, sol lobun kan akımında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan göreceli bir artış olduğunu gösterdi.

Bizim bu çalışmada, karaciğerde saptadığımız perfüzyon değişikliklerinin hangi mekanizma ile ortaya çıktığını anlayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Akut pankreatit, gelişen tanı ve tedavi olanaklarına rağmen hala yüksek mortalite ve morbidite nedenidir. Akut pankreatitte uzak organlar değişik derecelerde etkilenebilmekte ve önemli klinik tablolara neden olmaktadır.

Akut pankreatitin başta akciğer ve böbrekler olmak üzere pek çok organda sekonder değişikliklere neden olduğu ve karaciğerin bu durumdan etkilenen organlar arasında yer aldığı bilinmektedir. Farklı deneysel modellerle yapılan çalışmalarda, karaciğer hasarı histopatolojik olarak gösterilmiştir. Ancak bu histopatolojik değişikliklere eşlik edebilecek perfüzyon bozuklukları konusunda çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada amacımız ılımlı akut pankreatitin karaciğer perfüzyonu üzerine olan etkisini incelemektir.

Çalışmada ortalama ağırlıkları 250 gr olan her iki cins Sprague-Dawley tipi 40 adet rat kullanıldı. Ratlar, 20'si kontrol, 20'si pankreatit grubu olmak üzere randomize olarak iki gruba ayrıldı. Pankreatit grubundaki ratlara 50 mikrogram/kg serulein birer saat arayla toplam beş kez intraperitoneal olarak, kontrol grubundaki ratlara ise 0,1 ml serum fizyolojik çözeltisi birer saat arayla toplam beş kez intraperitoneal olarak enjekte edildi. İlk enjeksiyonun yapılmasından altı saat sonra ratın femoral veni 24 G branül ile anestezi altında kanüle edildi. Noniyonik kontrast ajan femoral venden verilerek dinamik bilgisayarlı tomografi çekimi yapıldı. Elde edilen görüntüler bilgisayarlı perfüzyon tomografi yazılım programı ile işlenerek perfüzyon haritaları oluşturuldu. Bu haritalardan kan akımı ve kan hacmi değerleri elde edildi. Ratların femoral veninden amilaz çalışılması için kan örnekleri alındı. Laparotomi ile pankreas ve karaciğer dokusu en blok olarak çıkarıldı ve histopatolojik inceleme yapıldı. Deney işlemlerinin bitimini takiben ratlar

sakrifiye edildi. Bulguların istatistiksel analizi için Student T testi kullanıldı ve 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Sonuç olarak çalışmamız, ratlarda serulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde, karaciğerde portal yangı, sinüzoidal dilatasyon ve hepatosit dejenerasyonu şeklinde histopatolojik değişiklikler oluştuğunu; pankreatitin altıncı saatinde bilgisayarlı perfüzyon tomografi ile karaciğerin her iki lobunun kan hacminde ve sağ lobun kan akımında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış, sol lobun kan akımında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan göreceli bir artış olduğunu gösterdi.

Bizim karaciğerde saptadığımız perfüzyon değişikliklerinin hangi mekanizma ile ortaya çıktığını anlayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

VIII. HEPATIC PERFUSION CHANGES IN EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

Despite advances in diagnosis and treatment methods, acute pancreatitis is still an important cause of high mortality and morbidity. In acute pancreatitis end organs are affected in different degrees and it causes serious clinical disorders.

It has been known that acute pancreatitis causes seconder changes in different organs especially in lung and kidneys, and liver is one of these involved organs. In different experimental studies, hepatic damages were shown histopathologically but there are few studies about perfussion disorders that accompany to these histopathologic changes. In this study, we aimed to investigate the effect of moderate acute pancreatitis on liver perfussion.

Forty Sprague-Dawley rats of both gender with avarage weights of 250 grams were used in this study. Rats were randomized into two groups. Twenty rats were in control group and 20 in acute pancreatitis group. Caerulein was given intraperitoneally to pancreatitis group in a dose of 50 μ /kg totally five times with one hour intervals and 0,9 % NaCl was injected intraperitoneally to control group rats in a dose of 0.1 ml totally five times with one hour intervals. Six hours after the first injection 24 G branules were placed into femoral veins of rats under the anesthesia. Dynamic computerized tomography (CT) were performed following administration of non-ionic contrast agent via femoral vein. Perfussion maps were formed by processing the obtained images with perfussion CT software. Blood flow (BF) and blood volume (BV) values were obtained from these maps. The blood samples were taken from femoral veins of rats for amylase studies. All

pancreatic and liver tissues were taken off with laparotomy and histopathologic investigation was performed. The rats were sacrificed at the end of the experiment. Student T test was used for statistical analyses of findings and p value <0.05 was considered significant.

In conclusion, our study showed the development of histopathologically changes like hepatic portal inflammation, sinusoidal dilatation and hepatocytes degeneration. We found statistically significant increase in blood volume in both lobes of liver and in blood flow in right lobe of the liver. Although blood flow in left lobe of the liver increased, it did not reach statistical significance.

New studies should be design to find out the mechanism of perfusion changes in the liver in acute pancreatitis.

IX. KAYNAKLAR

1. Barlas A, Cevik H, Arbak S, et al. Melatonin protects against pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats: role of neutrophils. *J. Pineal Res.* 2004; 37: 267-275.
2. Gorelick FS, Otani T. Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Balliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999; 13 (2): 227-240.
3. Zyromski N, Murr MM. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 235-237.
4. Denham W, Norman J. The potential role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 767-781.
5. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 699-710.
6. Andrzejewska A, Dlugosz JW, Jurkowska G. The liver ultrastructure in caerulein and taurocholate acute pancreatitis in the rats. *Rocz Akad Med Bialymst.* 1998; 43: 117-136.
7. Esrefoglu M, Gul M, Ates B, et al. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (2): 259-264.

8. Arita T, Matsunaga N, Takano, K et al. Hepatic perfusion abnormalities in acute pancreatitis: CT appearance and clinical importance. *Abdominal Imaging* 1999; 24: 157-162.
9. Osman MO, Jensen SL. Acute pancreatitis: The pathophysiological role of cytokines and integrins. *Dig Surg* 1999; 16: 347-362.
10. Armstrong CP, Taylor TV. Pancreatic-duct reflux and acute gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 1986; 204 (1): 59-64.
11. Imrie CW. Observations on acute pancreatitis. *Br J Surg* 1974; 61 (7): 539-544.
12. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN: Acute pancreatitis: A lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26 (7): 724-729.
13. Lillemoe KD, Yeo CJ. Management of complications of pancreatitis. *Curr Probl Surg* 1998; 35 (1): 13-51.
14. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. In Zuidema GD, Turcotte JG, eds. *Shackelford's Surgery of Alimentary Tract*. 4 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996: 18-37.
15. Yeo J, Cameron JL. Pancreas. In Sabiston DC, Lysterly HK eds. *Textbook of Surgery* 15 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997: 1156-1165.
16. Ranson JHC. Acute pancreatitis. In Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H et al eds. *Maingot's Abdominal Operations* 10 th ed. Stamford-CT, 1997: 1899-1915.

17. Carter DC. Acute pancreatitis. In Garden OJ eds. Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. London, WB Saunders, 1997: 259-296.
18. Reber HA. Pancreas. In Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al eds. Principles of Surgery 7 th ed. New York, A Division of the McGraw-Hill, 1999: 1472-1480.
19. Guice KS. Acute pancreatitis. In Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT et al eds. Surgery Scientific Principles and Practice 2 th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997: 874-889.
20. Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, et al. Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. Hepato-Gastroenterol 1999; 46: 2757-2763.
21. Widdison AL, Karanjia ND, Reber HA. Routes of spread of bacteria to the pancreas in acute necrotizing pancreatitis. Pancreas 1990; 5: 736.
22. Chintapalli K, Lawson TL, Foley WD, et al. Renal fascial thickening in pancreatitis. J Comput Asist Tomogr 1982; 6: 983-984.
23. Hill MC, Huntington DK. CT and acute pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1990; 19: 811-842.
24. Meyers MA, Feldberg MA, Oliphant M. Grey turner's sign and Cullen's sign in acute pancreatitis. Gastrointest Radiol 1989; 14: 31-37.
25. Louie S, McGahan JP, Frey C, et al. Pancreatic pleuropericardial effusions: fistulous tracts demonstrated by CT. Arch Intern Med 1985; 145: 1231-1234.

- 26.** Jeffrey RB, Federle MP, Laing FC. CT of mesenteric involvement in fulminant pancreatitis. *Radiology* 1983; 147: 185-188.
- 27.** Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 356-366.
- 28.** Mendez G Jr, Isikoff MB, Hill MC. CT of pancreatitis: intern assessment. *AJR* 1980; 135: 463-469.
- 29.** Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. *Eur J Radiol* 2001; 38:120-132.
- 30.** Fujiwara T, Takehara Y. Anterior extension of acute pancreatitis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 963-966.
- 31.** Bayındır P. Tek taraflı internal karotis arter darlığı bulunan asemptomatik hastalarda, beyin yarıküre perfüzyon değerlerinin bilgisayarlı tomografi perfüzyon tetkiki ile karşılaştırılması [Tez]. Manisa Celal Bayar Üniversitesi, 2005. 48-46 s.
- 32.** Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology* 1993; 188: 405-411.
- 33.** Fournier SL, Cuenod AC, Bazelaire C, et al. Early modifications of hepatic perfusion measured by functional CT in a rat model of hepatocellular carcinoma using a blood pool contrast agent. *Eur Radiol* 2004; 14: 2125-2133.
- 34.** Guan S, Zhao WD, Zhou KR, et al. CT perfusion at early stage hepatic diffuse disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (22): 3465-3467.

- 35.** Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H, et al. Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals. *Radiology* 2005; 234: 661-673.
- 36.** Cuenod C, Leconte I, Siauve N, et al. Early changes in liver perfusion caused by occult metastases in rats: detection with quantitative CT. *Radiology* 2001; 218: 556-561.
- 37.** Cuenod C, Leconte I, Siauve N, et al. Deconvolution technique for measuring tissue perfusion by dynamic CT: application to normal and metastatic liver. *Acad Radiol* 2002; 9 (Suppl): 205-211.
- 38.** Lim HK, Choi D, Lee WJ, et al. Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT. *Radiology* 2001; 221: 447-454.
- 39.** Dromain C, de Baere T, Elias D, et al. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology* 2002; 223: 255-262.
- 40.** Tsushima Y, Funabasama S, Sanada S, et al. Perfusion changes of hepatic parenchyma due to infectious hepatobiliary disease: demonstration by perfusion CT. *Comput Med Imaging Graph* 2003; 27: 289-291.
- 41.** Jahovic N, Arbak S, Tekeli O, et al. A melanocyte stimulating hormone has beneficial effects on caerulein-induced acute pancreatitis. *Peptides* 2004; 25: 129-132.
- 42.** Ozveri ES, Bozkurt A, Haklar G, et al. Estrogens ameliorate remote organ inflammation induced by burn injury in rats. *Inflamm Res* 2001; 50: 585-591.

- 43.** Folcy-Puy E. Importance of the liver in systemic complications associated with acute pancreatitis: the role of Kupffer cells. *J Pathol* 2007; 211 (4): 383-388.
- 44.** Yotsumoto F, Manabe T, Ohshio G, et al. Role of pancreatic blood flow and vasoactive substances in the development of canine acute pancreatitis. *J Surg Res* 1993; 55 (5): 531-536.
- 45.** Yamashita K, Jin MJ, Hirose Y, et al. CT finding of transient focal increased attenuation of the liver adjacent to the gallbladder in acute cholecystitis. *AJR* 1995; 164: 343-346.
- 46.** Matsui O, Takashima T, Kadoya M, et al. Staining in the liver surrounding gallbladder fossa on hepatic arteriography caused by increased cystic venous drainage. *Gastrointest Radiol* 1987; 12: 307-312.