

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**RATLARDA DENEYSEL PANKREATİT MODELİNDE DİNAMİK  
PLAZMA THIOL/DİSÜLFİT DENGESİ**

Uzmanlık Tezi  
Dr. Seyit Murat AYDIN

Ankara  
Temmuz 2015

**T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**RATLARDA DENEYSEL PANKREATİT MODELİNDE DİNAMİK  
PLAZMA THİOL/DİSÜLFİT DENGESİ**

Uzmanlık Tezi  
Dr. Seyit Murat AYDIN

Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr Ömer PARLAK

Ankara  
Temmuz 2015

## ÖNSÖZ

Etlik İhtisas Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde başlayan Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde devam eden eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet KILIÇ ve Op. Dr. Ahmet KUŞDEMİR' e ve beraber çalışma imkanı bulduğum Op. Dr. Ali TOKER, Op.Dr. Saim DUMAN, Op. Dr. Mehmet ÖZER, Doç. Dr. Birol KORUKLUOĞLU, Op. Dr. Ali Erkan UÇAR, Yrd. Doç. Dr. Ömer PARLAK, Doç. Dr. Fahri YETİŞİR, Op. Dr. Bekir KÜÇÜKKAYIKÇI, Op. Dr. Celal TURAN, Op. Dr. Cem KELEŞOĞLU, Op. Dr. Tunç KIZILKANAT, Op. Dr. Ahmet ÇALIŞKAN, Op. Dr. Alper Bilal ÖZKARDEŞ, Op. Dr. Halit Ziya DÜNDAR, Op. Dr. Saadet AKTURAN, Op. Dr. Birkan BOZKURT, Op. Dr. Mehmet TOKAÇ' a teşekkürlerimi sunarım

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Erol PİŞKİN, Dr. Serap ULUSOY, Dr. Fatih KARAYOL, Dr. Ali Erdinç ÇİFTÇİLER, Dr. Başar BAŞARAN, Dr. Murat Baki YILDIRIM, Dr. Ahmet Burak ÇİFTÇİ, Dr. Doğukan DURAK' a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması döneminde yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim dalından Prof. Dr. Özcan EREL, Dr. Murat ALIŞIK' a, Biyoistatistik Anabilim dalından Hatice Hilal AKTAŞ' a ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince, ameliyathanede ve genel cerrahi servisinde görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ediyorum.

Dr. Seyit Murat AYDIN

Ankara, 2015

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 PANKREASIN EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2 PANKREASIN ANATOMİSİ.....	3
2.2.1 Pankreasın Kanlanması.....	4
2.2.2 Pankreasın Kanalları.....	5
2.2.3 Pankreasın Lenfatik drenajı.....	6
2.2.4 Pankreasın Sinirleri .....	7
2.2.5. Ratlarda pankreas anatomisi.....	8
2.3. PANKREASIN HİSTOLOJİSİ .....	8
2.4. PANKREASIN FİZYOLOJİSİ.....	9
2.5. AKUT PANKREATİT.....	11
2.5.1. Etyoloji.....	13
2.5.1.1. Biliyer sistem hastalıkları.....	14
2.5.1.2. Alkol kullanımı.....	16
2.5.1.3. Travma.....	17
2.5.1.4. Hiperlipidemi.....	18
2.5.1.5. Enfeksiyonlar.....	19
2.5.1.6. İlaçlar.....	19
2.5.1.7. İskemi .....	20
2.5.1.8. Diğer nedenler.....	20
2.5.2. Patogenez.....	21
2.5.2.1. Patoloji.....	23

2.5.2.1.1. Akut ödematöz pankretit .....	24
2.5.2.1.2. Akut Nekrotizan Pankreatit .....	24
2.6. KLİNİK BULGULAR .....	24
2.7. TANI .....	26
2.7.1. Biyokimyasal parametreler .....	26
2.7.1.1. Amilaz .....	26
2.7.1.2. Lipaz .....	28
2.7.1.3. Tripsin .....	28
2.7.1.4. Fosfolipaz A2 .....	28
2.7.1.5. Karboksipeptidaz .....	28
2.7.1.6. Serum Elastaz 1 .....	29
2.7.1.7. Diğer laboratuvar tetkikler .....	29
2.7.2. Görüntüleme Tetkikleri .....	29
2.7.2.1. Düz Grafiler .....	29
2.7.2.2. Ultrasonografi (USG) .....	29
2.7.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) .....	30
2.7.2.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) .....	31
2.7.2.5. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) .....	31
2.8. PANKREATİT ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ VE PROGNOZ .....	32
2.8.1. Ranson Kriterleri .....	32
2.8.2. Imrie kriterleri .....	33
2.8.3. APACHE II Skorlama Sistemi .....	33
2.9. TEDAVİ .....	35
2.9.1 MEDİKAL TEDAVİ .....	35
2.9.1.1. Standart Destek Tedavileri .....	35
2.9.1.2. Pankreatik Ekzokrin Sekresyonun Baskılanması .....	36
2.9.1.3. Pankreatik Enzim İnhibisyonu .....	37
2.9.1.4. İntraperitoneal Toksik Maddelerin Eliminasyonu .....	37
2.9.1.5. Antibiyoterapi .....	37
2.9.1.6. ERCP .....	37

2.9.2. CERRAHİ TEDAVİ .....	38
2.10. KOMPLİKASYONLAR .....	39
2.10.1. Lokal komplikasyonlar .....	39
2.10.1.1. Pankreatik nekroz .....	39
2.10.1.2. Pankreatik apse .....	40
2.10.1.3. Psödokist .....	41
2.10.2. Sistemik Komplikasyonlar .....	42
2.11. DENEYSEL PANKREATİT MODELLERİ .....	43
2.11.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği .....	43
2.11.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit .....	44
2.11.3. Duktus Obstrüksiyonu .....	44
2.11.4. Arteriyel Obstrüksiyon , İskemi .....	44
2.11.5. Duktal Perfüzyon Modeli .....	44
2.11.6. Sekresyonun Arttırılması .....	44
2.11.6.1. Cerulein .....	45
3. MATERYAL METOD .....	46
3.1 Biyokimyasal İnceleme .....	46
3.2 İstatistiksel inceleme .....	47
4. BULGULAR .....	48
5. TARTIŞMA .....	53
6. KAYNAKLAR .....	57

## ÖZET

Akut pankreatit pankreas bezinin iltihaplanmasıdır. Klinikte pankreatitin şiddetini belirlemede çeşitli kriterler kullanılmaktadır. Geçmiş dönemde yapılmış çalışmalarda akut pankreatitte oksidatif stresin ciddi düzeyde arttığı gösterilmiştir ve bu düzeylerin hastalığın şiddeti ile alakalı olduğu gösterilmiştir. Fakat kullanılan tüm yöntemler klinik uygulaması zor ve uzun süren yöntemlerdir. Erel ve ark. tarafından geliştirilen yeni bir metodla kanda kolayca ölçülebilen tiol / disülfid düzeyleri çeşitli proliferatif ve enflamatuar hastalıklarda araştırılmış ve bu dengede olan değişikliklerin oksidan parametreler ile korele olduğu izlenmiştir. Biz çalışmamızda cerulein indüksyonu ile akut pankreatit oluşturulan ratlarda tiol / disülfid düzeylerinin değişikliklerini ilk kez tespit ederek gelecek çalışmalara öncü olmak ve hastalık izlem sürecinde bu verileri kliniğe uyarlamak amacındayız. Çalışmamızda ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen 16 adet Wistar-Albino cinsi erkek ratlar kullanıldı. Toplam 16 rat randomize olarak her bir grup 8 rattan oluşacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Deney grubundaki ratlara 50mcg/kg cerulein intraperitoneal (ip) olarak verildi. Kontrol grubundaki ratlara da 1cc SF intraperitoneal (ip) verildi. İşlem sonrası 30.saatte kan örnekleme yapılarak amilaz, lipaz ve tiol /disülfid dengesine bakıldı. Yapılan değerlendirme sonrası deney grubundaki ratların kontrol grubuna göre amilaz ve lipaz değerleri anlamlı farklı çıkarken plazma tiol/disülfid dengesinde anlamlı fark saptanamadı. Yapılacak olan daha geniş kapsamlı çalışmalarla oksidatif dengeyi ortaya koyan plazma tiol / disülfid dengesini daha detaylı şekilde araştırılabilir.

Anahtar kelimeler : Pankreatit, Cerulein, Thiol/Disülfid

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1 Pankreasın embriyolojik gelişimi .....	3
ŞEKİL 2 Pankreasın arteriel yapıları .....	4
ŞEKİL 3 Pankreasın venöz yapıları .....	5
ŞEKİL 4 Hepatobilier sistem kanalları .....	5
ŞEKİL 5 Pankreasın lenfatik yapıları .....	7
ŞEKİL 6 Pankreasın histolojik yapısı .....	9
ŞEKİL 7 Pankreatit patogenezi .....	23
ŞEKİL 8 Amilaz değişkeninin grup bazında ortalama $\pm$ standart sapma grafiği ...	50
ŞEKİL 9 Lipaz değişkeninin grup bazında (Medyanlar arası) karşılaştırılması .....	51

## TABLolar DİZİNİ

TABLO 1 Akut pankreatit sınıflaması .....	12
TABLO 2 Akut Pankreatitte Etyoloji Faktörler .....	13
TABLO 3 Alkole bağlı pankreatit patogenezi .....	17
TABLO 4 Pankreatit ile ilişkili ilaçlar .....	20
TABLO 5 Amilazın bulunduğu doku ve organlar .....	27
TABLO 6 Hiperamilazemi ile seyreden hastalıklar .....	27
TABLO 7 Balthazar Şiddet Endeksi .....	31
TABLO 8 Ranson kriterleri .....	32
TABLO 9 İmrie Skorlama Sistemi .....	33
TABLO 10 APACHE II Skorlaması .....	34
TABLO 11 Akut pankreatitin nonoperatif tedavisi .....	36
TABLO 12 Psödokistlerin yol açtığı komplikasyonlar .....	42
TABLO 13 Deney ve kontrol grupları .....	46
TABLO 14 Değişkenlere ait genel tanımlayıcı istatistikler .....	48
TABLO 15 Grup bazında belirtilen değişkenlerinin karşılaştırılması .....	49
TABLO 16 Grup bazında ALP, ALT ve Lipaz değişkenlerinin karşılaştırılması .....	50



## KISALTMALAR

- CCK : Kolesistokinin  
VIP : Vazoaktif intestinal peptid  
AMP: Adenozin monofosfat  
A.B.D. : Amerika Birleşik Devletleri  
ERCP : Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi  
EBV : Ebstein – Barr Virus  
CMV : Sitomegalovirus  
HIV : Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü  
AIDS : Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu  
DDI : 2-3 dideoksinozin  
ARDS : Adult Respiratuar Distres Sendromu  
PAF : Platelet aktive edici faktör  
TNF –  $\alpha$  : Tümör nekrozis faktör  $\alpha$   
INOS : İndüklenebilir nitrik oksit  
PMNL : Polimorfonükleer lökosit  
ALT : Alanin aminotransferaz  
AST : Aspartat aminotransferaz  
ALP : Alkalen fosfataz  
LDH : Laktat dehidrogenaz  
BUN : Kan üre azotu  
CRP : C reaktif protein  
USG : Ultrasonografi  
BT : Bilgisayarlı tomografi  
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme  
MRCP : Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi  
ERCP : Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi  
APACHE : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Araştırması (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)  
IAP : International Association of Pancreatology  
İİAB : İnce iğne aspirasyon biopsi  
AEAH : Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
İP: intraperitoneal  
SF : serum fizyolojik  
ÇAG : Çeyreklikler arası genişlik  
TSH : Total tiol düzeyi  
SH : Native tiol düzeyi  
SS : Disülfid düzeyi  
SOR : Serbest oksijen radikalleri  
FRDA : Freiderich ataksisi

MS : Multipl skleroz

ALS : amiyotrofik lateral skleroz

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit pankreas bezinin iltihaplanmasıdır. En sık safra kesesi taşlarına bağlı olmakla birlikte alkol, çeşitli ilaçlar, kan yağlarında aşırı yüksekliğe bağlıda gelişebilir. Akut pankreatit çok silik bir klinik tablodan ölümcül tablolara kadar izleyebilen bir durumdur. Bu hastaların yatıştan itibaren yakın takibi hastalığın seyri ve tedavi modeliteleri açısından çok önemlidir. Klinikte pankreatitin şiddetini belirlemede çeşitli kriterler kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı ranson kriterleridir. (1)

Geçmiş dönemde yapılmış çalışmalarda akut pankreatitte oksidatif stresin ciddi düzeyde arttığı gösterilmiştir ve bu düzeylerin hastalığın şiddeti ile alakalı olduğu gösterilmiştir. Fakat kullanılan tüm yöntemler klinik uygulaması zor ve uzun süren yöntemlerdir. Erel ve ark. (2) tarafından geliştirilen yeni bir metodla kanda kolayca ölçülebilen tiol/disülfid düzeyleri çeşitli proliferatif ve enflamatuvar hastalıklarda araştırılmış ve bu dengede olan değişikliklerin oksidan parametreler ile korele olduğu izlenmiştir.

Akut pankreatitte ciddi inflamatuvar bir durum olduğundan Thiol /disülfid ölçümleri bu hastalığın ciddiyeti ile korele olabilir. Biz çalışmamızda cerulein indüksyonu ile akut pankreatit oluşturulan ratlarda tiol/disülfid düzeylerinin değişikliklerini ilk kez tespit ederek gelecek çalışmalara öncü olmak ve hastalık izlem sürecinde bu verileri kliniğe uyarlamak amacındayız.

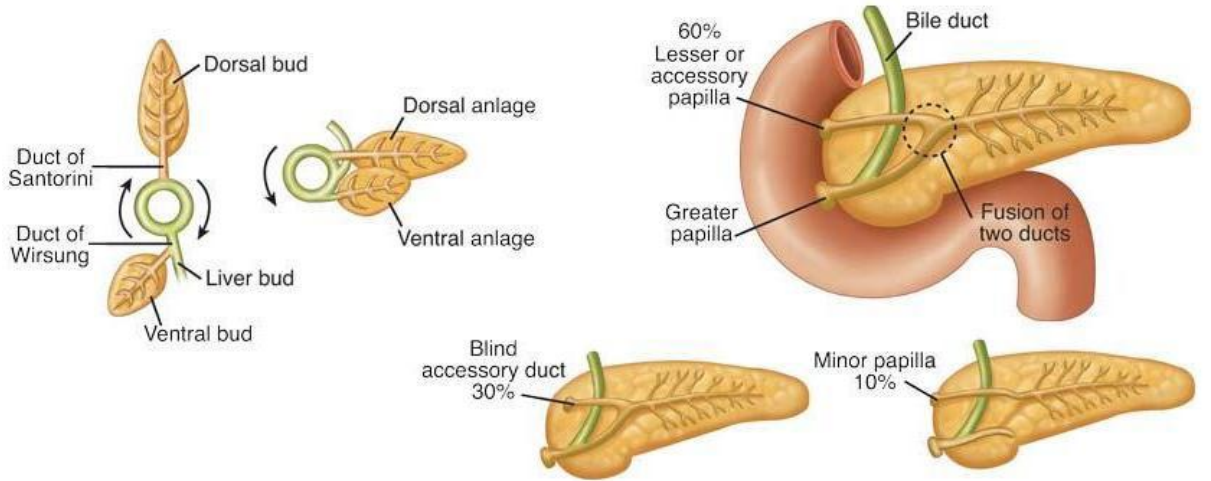
Bu çalışma daha önce hiç kullanılmamış yeni ve kolay bir biyokimyasal test olan tiol/disülfid dengesini pankreatit oluşturulan ratlarda ölçerek oluşabilecek oksidatif dengeyi ortaya koyabilecek ve bundan sonraki deneysel ve klinik çalışmalara referans olup öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

## 2.GENEL BİLGİLER

Pankreas varlığı çok eski yıllardan beri bilinen ekzokrin ve endokrin salgılama görevi bulunan bir organdır. Tarihte ilk kez Herophilus MÖ 300 yıllarında pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, Rufus tarafından organ "pankreas" olarak isimlendirilmiştir. Bu isim organın kemik veya kıkırdak doku içermemesinden dolayı seçilmiştir. 1642 yılında Alman Doktor Johann Wirsung tarafından Wirsung kanalı tarif edilmiş, 1720 yılında Vater tarafından kanalın duodenuma açılım şekli ortaya konulmuş, 1734 yılında ise İtalyan anatomist G.D. Santorini tarafından kendi ismi ile anılan aksesuar kanalı tanımlamıştır(3).

### 2.1 PANKREASIN EMBRİYOLOJİSİ

Dördüncü haftada duodenumdan iki endodermal tomurcuk çıkar. Bunlar: karaciğer, safra kesesi ve safra kanallarını oluşturan hepatik divertikül ve pankreasın gövdesini ve kuyruğunu oluşturan dorsal pankreatik tomurcuktur(3). Dorsal pankreatik tomurcuk duodenumun arka kısmından gelişir. Ventral tomurcuk hepatik divertikülün tabanından, safra kanalının yanından ortaya çıkar(4). Zamanla duodenum C-kıvrımını oluşturmak için dönerken ventral pankreas ve distal safra kanalı da duodenumun arkasından saat yönünde dönerler ve sonunda duodenumun medialine, dorsal pankreasın inferioruna ve hafif posterioruna ve portal ve mezenterik damarların posterioruna gelirler(3). İki pankreatik primordianın birleşimi altıncı haftanın sonunda meydana gelir. Ventral tomurcuk, pankreas başının ve unsinat prosesinin bir kısmını oluşturur. Dorsal pankreas, unsinat prosesle pankreas başının geri kalan kısmı ile gövde ve kuyruğu oluşturur(4).



**ŞEKİL 1.** Pankreasın embriyolojik gelişimi

## 2.2 PANKREASIN ANATOMİSİ

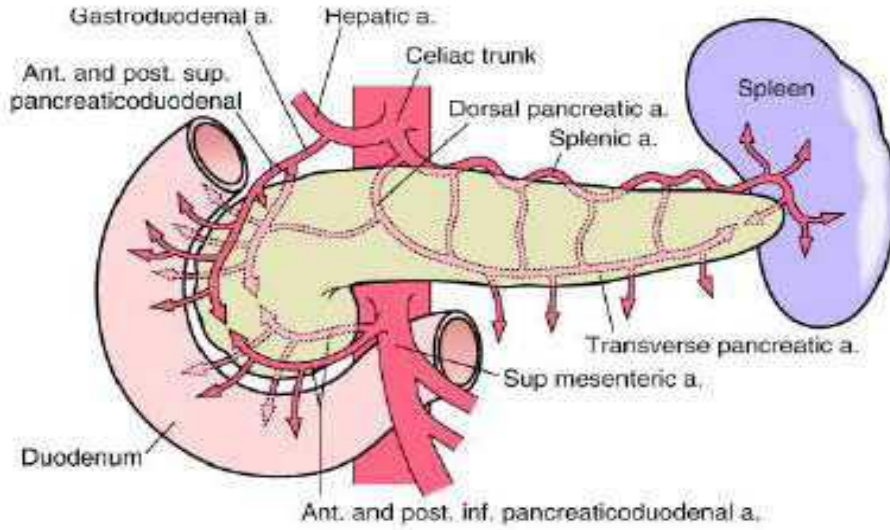
Pankreas ortalama 10-15 cm uzunluğunda, yaklaşık olarak 120 gr ağırlığında olup üzeri ince bir periton yaprağı ile örtülü olarak karın arka duvarına retroperitoneal yerleşim göstermektedir. Duodenum kıvrımı içinde dalağa kadar transvers olarak uzanır. Rengi sarımtırak ve hafif kırmızı renkte olup endokrin ve ekzokrin özellikte bir organdır. Epigastrium ve sol hipokondrium bölgesinde, bursa omentalis'in arkasında yerleşiktir. Burası arkada birinci ve ikinci lumbal vertebra düzeyidir.

Pankreas anatomik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 4 bölüme ayrılır. Baş kısmı duodenumun C şeklindeki kavsi içinde yerleşmiştir ve 2. Lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Pankreas başı önde transvers mezokolon, arkada ise vena kava inferior, sağ renal arter ve her iki renal ven ile komşudur. Pankreas boynu portal venin önünde yer alır. Pankreas boynunun arkasında süperior mezenterik ven renal ven ile birleşerek portal veni oluşturur. İnférieur mezenterik ven ise splenik vene, süperior mezenterik vene dökülür veya her iki venle aynı yerde birleşerek portal sisteme katılır. Süperior mezenterik arter, süperior mezenterik venin sol tarafında ve ona paralel olarak uzanır. Unsinat proces ve pankreas başı portal venin sağ tarafından çevresini sarar ve süperior mezenterik arter ile süperior mezenterik ven arasındaki boşluğun yakınında sonlanır. Pankreas başı ile unsinat procesin venleri portal vene sağdan ve arka taraftan drene olurken portal venin ön duvarına pankreastan gelen ven yoktur. Pankreas başının arka yüzündeki derin sulkus boyunca ilerleyen koledok Wirsung kanalıyla birleşerek duodenuma açılır. Gövde ve kuyruğun üst kenarının arkasında splenik arter

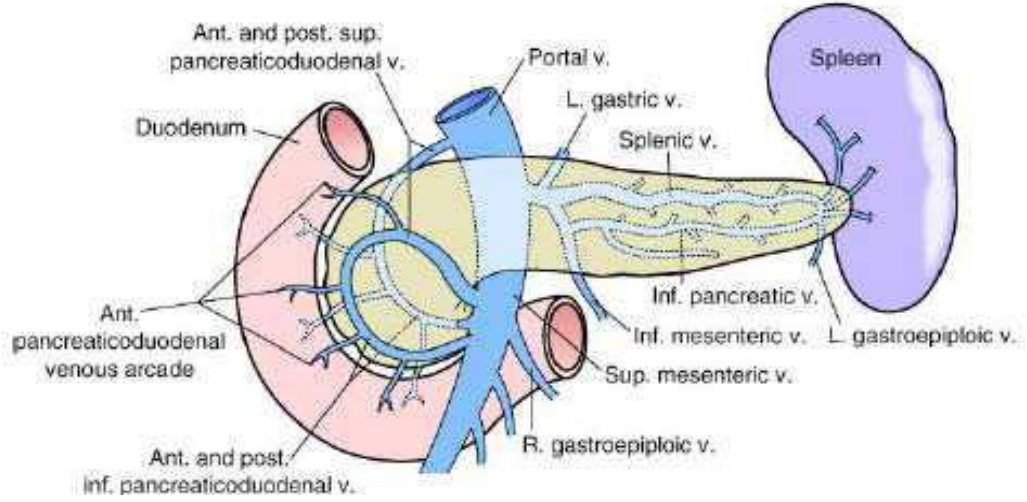
ve ven yer alır. Pankreas gövdesi aortanın önünde bulunur ve gövdenin alt kenarına transvers mezokolon yapışmıştır. Pankreas kuyruğu sol böbreğin önünde yer alır ve dalak hilusuna doğru uzanır(5).

### 2.2.1 Pankreasın Kanlanması

Pankreasın arterleri arteria gastroduodenalis, arteria mesenterica superior ve arteria splenica dallarıdır. Baş kısmı yukarıda gastroduodenal arterden çıkan yukarı önde arteria pancreaticoduodenalis anterior superior, arteria pancreaticoduodenalis posterior superior ve aşağıda arteria mesenterica superior'dan çıkan arteria pancreaticoduodenalis anterior inferior ve arteria pancreaticoduodenalis posterior inferior dan beslenmektedir. Bezin gövde ve kuyruk kısımları splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenmektedir. Pankreasın venleri arterlerle yandaştır ve aynı isimleri alarak vena portae'ya dökülmektedir. Pankreas kütesinin %80' i ekzokrin doku, %18' i kanal, damar, sinir ve bağ dokusu, %2' si ise endokrin dokudan oluşmaktadır(6,7).



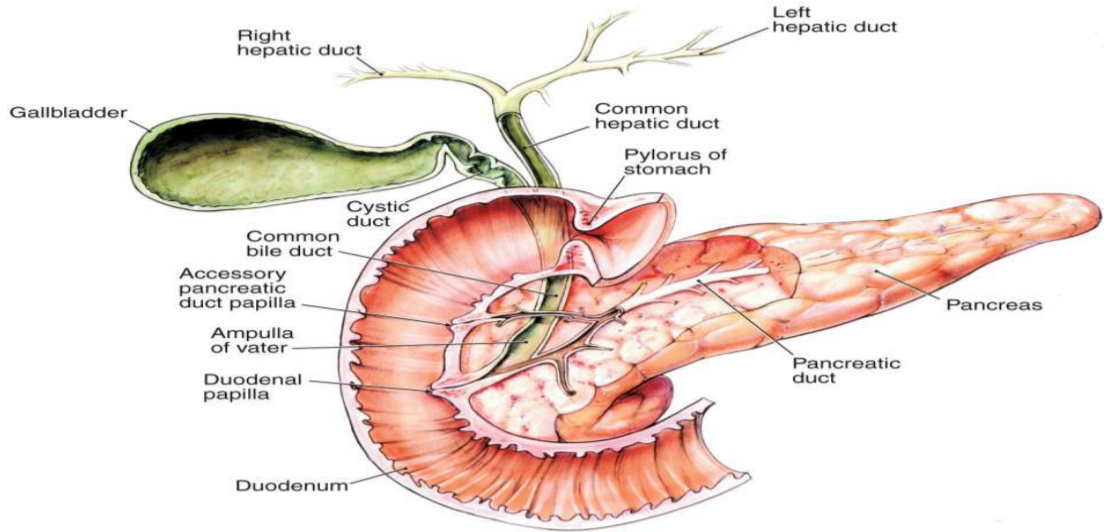
ŞEKİL 2 Pankreasın arteriel yapıları



**ŞEKİL 3** Pankreasın venöz yapıları

### 2.2.2 Pankreasın Kanalları

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Ortalama 15-20 cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapındaki kanala yaklaşık 15-20 kanalcık açılır. Bu kanallar Wirsung kanalına her zaman dik bir açı ile açılırlar. Santorini kanalı ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. Vakaların % 60'ında vakada her iki kanalda duodenuma açılırken vakaların %30'unda Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kanalı kör bir uçla sonlanır. Vakaların % 10'unda ise Santorini kanalı tüm sekresyonları drene ederken Wirsung kanalı küçük veya yoktur(8).



**ŞEKİL 4** Hepatobilier sistem kanalları

### 2.2.3 Pankreasın Lenfatik drenajı

Arterleri ile birlikte seyrederler. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar(4, 9). Pankreasın lenfatik drenajı Şekil 5’de şematize edilmiştir. Cubilla ve arkadaşları peripankreatik lenf nodlarını beş ana gruba ayırmıştır(10).

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

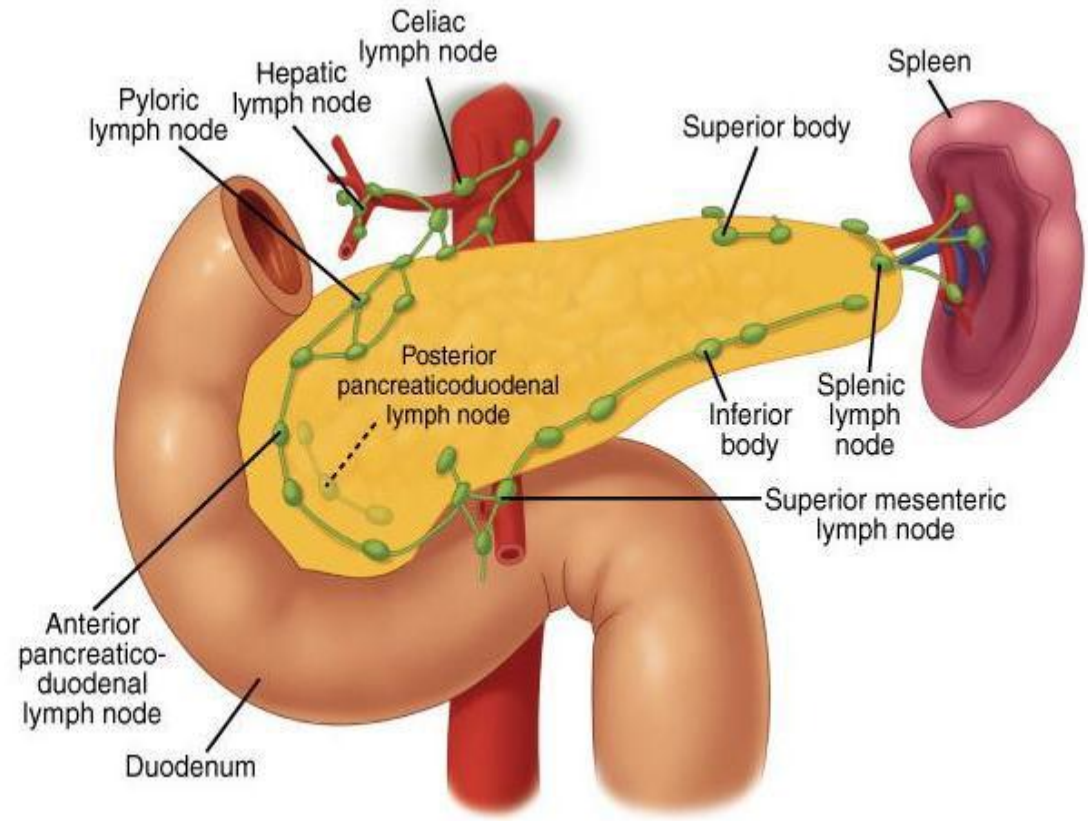
2- İnférieur nodlar: Pankreasın alt yarısını drene eden lenf kanalları önce inferior baş ve gövde lenf nodlarına daha sonra süperior mezenterik ve sol lateroaortik lenf bezlerine bağlanır.

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

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

5- Splenik nodlar: Pankreas kuyruğundan köken alan lenfatikler dalak hilusu, splenofrenik ve pankreas kuyruğundaki inferior ve süperior lenf bezlerine drene olur. Lenf kanallarının büyük kısmı sonunda nodi lymphatici pancreaticolienalis’e, diğerleri ise nodi lymphatici mesenterici superiores’e açılırlar.





**ŞEKİL 5** Pankreasın lenfatik yapıları

#### 2.2.4 Pankreasın Sinirleri

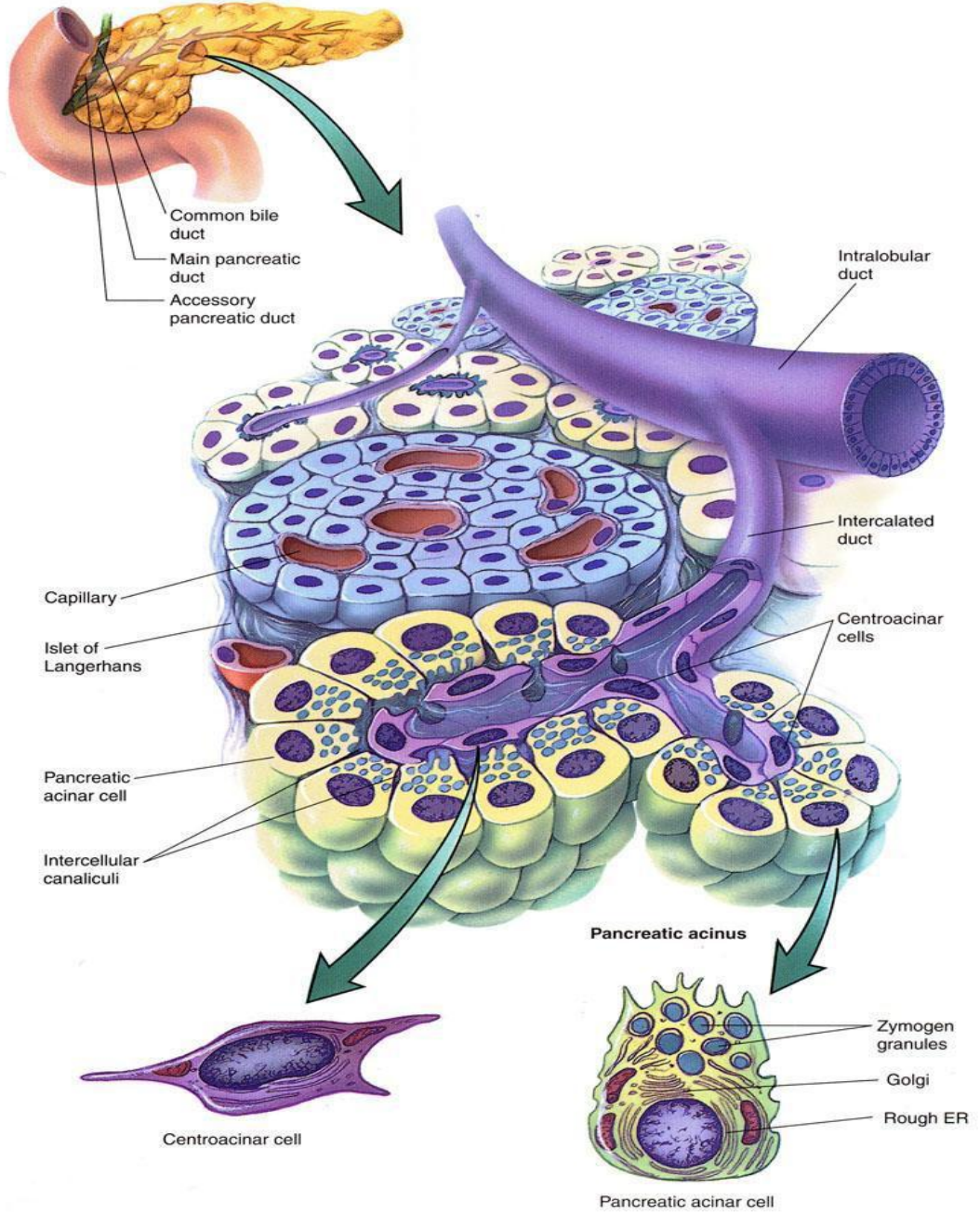
Pankreas otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Pankreasın sempatik innervasyonu splanknik sinirlerle, parasempatik innervasyonu ise nervus vagus ile olur. Sinirler genellikle damarlarıyla birlikte seyrederek. Sempatik ve parasempatik sinirler damar duvarı, pankreas kanalı ile pankreatik asiniye lifler verir. Ayrıca her ikisi de visseral liflere sahiptir(10). Splanknik sinirler aynı zamanda çölyak pleksus ve ganglionlardan geçen visseral afferent ağrı liflerini taşırlar(3). Pankreasın afferent lifleri ile karın duvarının sensör lifleri arasındaki bağlantılar pankreas ağrısının karın duvarında hissedilmesini sağlar. Pankreasın parasempatik innervasyonu posterior vagal sinirin çölyak bölümünce sağlanır. Nervus vagusa ait liflerin %90'nı duyuşal, %10'u otonom liflerdir. Duyuşal lifler gerilime hassastır, termoreseptör, kemoreseptör ve osmoreseptörlerle çalışır(10).

### **2.2.5. Ratlarda pankreas anatomisi**

Ratlarda pankreas, dalak, mide büyük kurvaturunun alt bölümü, duodenum kavsi ve ileumun üst kısmı arasında mezenter içerisinde yayılmış loblar halinde yer alır. Pankreas, insandan farklı olarak ratlarda intraperitoneal yerleşim gösterir. Baş ve splenik kısım olmak üzere iki bölümden oluşur. Baş kısmı duodenum kavsi içinde yer alırken, splenik kısım mide büyük kurvaturunun alt kısmından dalak hilusuna kadar uzanır. Safra kesesi olmayan ratlarda karaciğerin çeşitli loblarından gelen safra kanalları birleşerek koledok kanalını oluşturur. Safra kanalı pankreas içinden geçerek duodenuma açılır. Bu esnada pankreastan gelen ortalama 10-12 pankreatik kanal safra kanalına açılır ve biliopankreatik kanal adını alır(11). Biliopankreatik kanal duodenuma girdiği yerden bağlandığında pankreatik kanallara safra reflüsü olabilir.

### **2.3. PANKREASIN HİSTOLOJİSİ**

Pankreas bir organ içerisinde iki ayrı organ gibidir. Organın yaklaşık %80- 90'ı sindirim enzimleri salgılayan ekzokrin bir bezdir. Geri kalan %10-20'lik kesim ise insulin, glukagon ve diğer bazı hormonları salgılayan Langerhans adacıklarından oluşan endokrin bezi oluşturur(12). Ekzokrin kısım asiner ve duktal hücrelerden oluşmuştur. Asiner hücreler salgılarını merkezi yerleşimli ve ana pankreatik duktusla ilişkili olan asiner boşluğa boşaltırlar. Pankreastaki hücrelerin büyük kısmı asiner hücrelerdir. Duktal hücreler yalnızca %5'lik kesimi oluşturur. Histolojik olarak asiner hücreler bol miktarda endoplazmik retikulum ve apikalde bol miktarda zimojen granüller içerirler. Ana pankreatik duktusu çevreleyen hücreler, birçokları müsin granülleri içeren yüksek kolumnar hücrelerdir. Büyük duktuslardan daha küçük intralobüler ve interlobüler duktuslara gidildikçe duktusları çevreleyen hücreler düzleşir, küboidal bir konfigürasyon alır ve müsin granülleri artık görülmez(3).



**ŞEKİL 6** Pankreasın histolojik yapısı

## 2.4. PANKREASIN FİZYOLOJİSİ

Pankreasın endokrin sekresyonu (başlıca insulin, glukagon ve somatostatin) yaşamın devamı için gereklidir. Bu salgılar Langerhans adacıklarından yapılır. Adacıklar boyanma özellikleri ve morfolojik özellikleri açısından üç tip hücreden oluşurlar:

- BETA hücreleri: İnsulin salgırlar ve adacıkların %60-80'ini oluştururlar.
- ALFA hücreleri: Glukagon salgırlar. Adacıkların %10-20'sini oluştururlar.
- DELTA hücreleri: Somatostatin salgırlar. Adacıkların %10'unu oluştururlar(13).

Pankreas, ekzokrin fonksiyonunu her gün 2,5 litre berrak, renksiz, 6 ila 20 gr protein içeren bikarbonattan zengin pankreatik sıvıyı salgılayarak yapar(3). Salgı izotonik ve alkalidir (pH:8,0-8,3) (14). Bu salgı duodenal içeriğin alkalileştirilmesinde ve besinlerin sindirilmesinde önemli rol oynar. Yirmiden fazla sindirim enzimini bünyesinde bulundurur(3,14). Laktasyondaki meme hariç tutulursa pankreas gram doku başına bütün diğer organlardan daha fazla protein sentezler. Proteinin %90'ı sindirim enzimlerinden oluşur. Sindirim enzimlerinin büyük kısmı asiner hücreler tarafından inaktif proenzimler ya da zimojenler halinde sentezlenip salgılanır. Sağlıklı kişide bu enzimler yalnızca duodenuma ulaştıktan sonra tripsinojenin enterokinaz tarafından aktive edilmesi ve tripsinin de diğer zimojenlerin aktivasyonunu katalize etmesi ile aktive olurlar. Pankreas sindirim enzimlerinin bir kısmı (ör: amilaz, lipaz, ribonukleaz) bir aktivasyon basamağına gerek olmadan aktif formlarında sentezlenip sekrete edilirler. Asiner hücreler aynı zamanda sekrete edilmek için değil; asiner hücrelerin kendi içinde kullanılmak üzere bazı enzimleri de içeren proteinler sentezlerler. Bunlara çeşitli yapısal proteinlerle lizozomal hidrolazlar örnek gösterilebilir(3). Asiner hücrelerden protein sentezi hormonlarla kontrol edilen bir süreçtir. Pankreatik asiner hücrelerde asetil kolin, kolesistokinin (CCK), sekretin ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) reseptörleri vardır(3). Asiner hücreler uyarıldıklarında az miktarda serum benzeri sıvı salgılasalar da pankreasın salgıladığı sıvı ve elektrolitlerin büyük kısmı duktal hücrelerden gelir. Duktal elektrolit sekresyonunun ilk basamağı dolaşımdaki karbon dioksitin duktal hücrelerin içine difüzyonunu ve karbonik anhidraz tarafından hidrate edilerek karbonik aside dönüşmesini içerir. Takiben karbonik asit protonlara ve bikarbonat iyonlarına dönüşür. Protonlar hücrenin dışına difüze olarak dolaşımla uzaklaştırılırken bikarbonat hücrenin içinde kalır. Sıvı elektrolit sekrete ettirici hormon olan sekretin, siklik AMP aracılı bir süreç üzerinden hücrelerin apikal yüzündeki kistik fibrozis transmembran regülatör (klor) kanalları yolu ile klor sekresyonunu uyarır. Sonra apikal klor-bikarbonat değiştiricisi yolu ile aktif olarak sekrete edilmiş olan klor, duktal hücreler tarafından bikarbonatla değiştirilerek geri alınır. Birlikte değerlendirildiğinde bu olayların sonucu,

bikarbonattan zengin sıvının duktusa sekresyonu ve protonların dolaşıma verilmesidir. Sekretinle uyarımın yokluğunda pankreatik sıvı asıl asiner hücre salgısından oluştuğu için ve bikarbonatla değiştirilecek az miktarda duktal klor sekresyonu olduğu için daha plazma benzeri bir bileşime sahiptir. Sekresyonun stimülasyonu ile klor sekresyonu artar, akış hızlanır ve klor-bikarbonat değişimi bikarbonatın fazla, klorun az olduğu pankreas sıvısı ile sonuçlanır(3).

## 2.5. AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit çok eski zamanlardan beri bilinen bir hastalıktır. Pankreasın, 19.yüzyılın ortalarında sindirim sistemi ile ilgili bir organ olduğunun anlaşılmasından sonra, yangısal hastalıklarının da önemi ortaya çıkmıştır. 1886’da Senn (15) pankreas apsesi veya gangreninde cerrahi tedaviden bahsetmiştir. Akut pankreatitin doğru olarak ilk tanımlanması ve sınıflandırılması üç yıl sonra, 1889’da Fitz (16, 17) tarafından yapılmıştır. Hastalığı hemorajik, süpüratif ve gangrenöz olmak üzere üç tabloda sınıflandırmıştır. Opie (18), 1901’de akut pankreatit nedeniyle hayatını kaybetmiş bir hastanın ampulla vateride safra taşı bulunduğunu otopsi ile göstererek, safra taşı pankreatiti hakkında ilk bilgileri vermiştir. Opie ve Halsted (18, 19, 29) bu bilgiden yola çıkarak, pankreatit etyopatogenezinde hala tartışılmakta olan “Birleşik kanal teorisini” ortaya atmıştır. 1925’ de Moynihan (20) akut pankreatite bağlı morbidite ve mortalitenin önemini “batın içi organlara bağlı olarak meydana gelen felaketlerin en kötüsü” şeklinde tanımlayarak belirtmiştir. 19. ve 20. yüzyılda pankreatit ile alkol ve diğer etkenler arasındaki ilişki üzerine pek çok araştırma yapılmış ve son 2-3 dekatta yapılan araştırmalar ise pankreas içi enzimlerin nasıl aktif hale geçtikleri üzerine odaklanmıştır.

Akut pankreatit; pankreasın kendi enzimlerinin parankim içerisine sızması ve aktive olması ile glandın sindirimi sonucu gelişen, klinik ve histolojik olarak gerileyebilen bakteriyel olmayan akut inflamasyondur(21). Akut pankreatit, teknolojidaki tüm gelişmelere rağmen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (22). Akut pankreatitte patolojik bulgular, hafif intersitisyel ödemden, ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar geniş bir spektrum sergileyebilir. Aynı şekilde, klinik bulgular müphem bir karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik bozukluklar ve sepsise kadar varabilen değişik derecelerde ortaya çıkabilir(23).

Günümüzde akut pankreatitin kliniği hakkında en yaygın kabul gören ve en kullanışlı sınıflandırma 1992 yılında Atlanta’da yapılmıştır(5). Akut pankreatit patolojik olarak; ödematöz akut pankreatit, fokal yağ nekrozu veya nekroz içeren ödematöz pankreatit, hemorajik nekrotizan pankreatit ve süpüratif pankreatit olarak sınıflandırılabilir(24). Akut pankreatit esnasında aktif hale gelen enzimler doğrudan pankreasa zarar verebilecekleri gibi oluşturdukları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şok, respiratuvar distres, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler ve ölüme neden olabilirler(24). Akut pankreatit, klinik olarak akut ödematöz pankreatitten ölümcül infekte pankreatik nekroza kadar değişik şiddetlerde seyredabilen ve mortalitesi %5-10'lara çıkabilen bir hastalıktır. Hastalık çoğu hastada orta düzeyde, kendi kendisini sınırlayıcı şekildedir ve prognoz iyidir. Şiddetli pankreatik nekroz ile karakterize veya uzak organ yetmezliği olan %10-20'lik hasta grubunda yoğun bakım ihtiyacı ve cerrahi girişim gerekli olabilir. Bu hasta grubunda mortalite %40'lara ulaşabilmektedir(23, 25). Akut pankreatite bağlı ölümlerin büyük kısmı septik komplikasyonlara bağlıdır (26).

**TABLO 1** Akut pankreatit sınıflaması

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

### 2.5.1. Etyoloji

Akut pankreatit etyolojisinde rol alan çeşitli nedenler Tablo 2’ de sıralanmıştır. Safra taşları, alkol, ilaçlar, enfeksiyonlar, travma, iskemi ve genetik faktörler akut pankreatit gelişiminden sorumlu olan temel nedenlerdir. Olguların %80 kadarında etyolojik ajan olarak safra taşları ve alkol karşımıza çıkar. Ülkemizde akut pankreatitin önde gelen nedeni safra taşlarıdır(5, 27, 28).

**TABLO 2** Akut Pankreatitte Etyolojik Faktörler

<b>A- Sık görülen sebepler</b>
1- Biliyer sistem hastalıkları
2- Alkol kullanımı
3- ERCP ve endoskopik sfinkteretomi
4- İdiyopatik
<b>B- Pankreatitin seyrek görülen sebepleri</b>
<b>1- Pankreatik kanalı tıkayan olaylar</b>
a- Tümör : pankreatik veya periampuller
b- Pankreatik divisium
c- Ampuller stenoz
d- Periampuller divertikül
e- Penetre duodenum ülseri
f- Afferent lup sendromu
g- Paraziter obstrüksiyon (Ascaris, Clonorchis)
<b>2- Enfeksiyonlar</b>
a- Kabakulak virüsü
b- Koksaki virüsü
c- Echo virüs
d- Mikoplasma pnemonia
e- Karaciğer kist hidatiği
<b>3- İlaçlar ve kimyasal ajanlar</b>
Azotiopürin, Estrojen, Tiazid diüretikleri, Furasemid
Sulfonamidler, Didanosine, Tetrasiklinler, L-Asparaginase

Ethacrynic asid, Phenformin, Procainamide, Valproik asid,
Gadolinum, Kortikosteroidler, Clonidine, Pentamidine
<b>4- Travma</b>
a- Künt karın travmaları
b- Delici karın travmaları
c- Cerrahi girişimler
- Koledok eksplorasyonu
- Sfinkteroplasti
- Distal gastrektomi
<b>5- Metabolik</b>
a- Hiperparatiroidi
b- Hiperkalsemi
c- Terminal böbrek yetmezliği, üremi
d- Hipertirigliseridemi
<b>6- İskemik Faktörler</b>
a- Hipotansiyon ve şok
b- Kardiyopulmoner bypass
<b>7- Vasküler Faktörler</b>
a- Periarteritis nodosa
b- Hipotermi
c- Malign hipertansiyon
d- Sistemik lupus eritematozis
e- Henöch schönlein purpurası
<b>8- Herediter Faktörler</b>
- Familial hipolipoproteinemi Tip 1-4-5
<b>9- Toksin</b>
- Akrep zehiri

#### 2.5.1.1. Biliyer sistem hastalıkları

Akut pankreatitli hastaların 2/3' ünde safra yollarında taş bulunmaktadır. Safra taşları ve pankreatit arasındaki bu ilişki, ilk olarak 1901' de Opie tarafından "ortak



kanal teorisi” ile tanımlanmıştır(18, 19, 29). Bu teoriye göre ana safra kanalı ve pankreas kanalının ortak bir kanal halinde duodenuma açılması halinde, ampulla Vateriye yerleşen bir safra taşının burayı tıkaması sonucunda meydana gelen safra reflüsünün akut pankreatite yol açtığı bildirilmiştir(4, 30).

Acosta ve Ledesma, akut pankreatitli hastaların feçes incelemelerinde %75 oranında safra taşlarını izole ederek “safra taşı migrasyon teorisini” ortaya atmışlardır(31). Bu teoriye göre, safra yollarındaki taşın duodenuma geçişi sırasında papillada geçici tıkanmaya bağlı safra reflüsünün akut pankreatite yol açabileceği belirtilmiştir. Bu araştırmacılara göre; safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olması, taşların boyutlarının küçük ve sistik kanalın geniş olması, koledokta taş bulunması, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olması, müşterek kanalın ortalama 5mm’den uzun olması, akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Her iki teoride de (29, 31) yer alan safra reflüsü sonucunda, safra ya kendisi doğrudan pankreas hücrelerini harap ederek ya da pankreatik sindirim enzimlerini aktive ederek pankreatite neden olmaktadır. Reber, safra tuzlarının pankreasta duktal mukoza bariyerini hasara uğrattığını ve bunun sonucunda sindirim enzimlerinin duktustan parankim içine geçtiklerini göstermiştir(32). Hastaların çok büyük bir bölümünde ortak biliopankreatik kanalın çok kısa olduğunun gösterilmesi (33) ve pankreatik sekresyon basıncının biliyer sekresyon basıncından fazla olduğunun saptanması sonucunda, distal obstrüksiyonda safranın pankreas içine değil de, pankreas sıvısının safra yolları içine reflü oluşturması gerektiğinin anlaşılması (34) ortak kanal teorisinin önemini yitirdiği izlenimi vermiştir. Ancak daha sonra yapılmış olan çalışmalarda safra taşı pankreatiti geçirmiş olan hastaların %90’ ında kolanjiografik olarak ortak kanal gösterilmiş ve bu oran pankreatit anamnezi olmadan safra yollarında taş bulunan hastalar için %30 olarak saptanmıştır(35). Ayrıca pankreatit anamnezi bulunup kolesistektomi sırasında rutin olarak kolanjiografi çekilen bir başka seride %60 oranında pankreatik duktusa reflü saptanmıştır(36). Bu bulgularla, safra taşı pankreatitinde ortak kanal teorisi ve safra taşı migrasyonu teorisinin halen geçerliliğini koruduğunu söyleyebilmekteyiz.

Akut pankreatit patogeneğinde ileri sürülen bir başka teoride duodenal reflü teorisi (37). Deneysel bir çalışmada, aktive olmuş sindirim enzimlerinin, duodenal içeriğin veya safra tripsin karışımının doğrudan pankreatik duktal sistem içine retrograd

olarak enjekte edilmesi sonucunda pankreatitin oluştuğunun görülmesi, duodenum içi basıncının arttığı durumlarda oddi sfinkterinde bir yetersizlik de mevcutsa aktif enzimlerin pankreas kanalına geçerek akut pankreatit oluşturabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu düşünce bir akut pankreatit yöntemi olan “kapalı duodenal loop yöntem (Pfeffer yöntemi)” (37) ile de desteklenmiştir. Burada bahsedilen duodenal reflü teorisine göre taşın safra yollarından duodenuma geçişi sırasında oddi sfinkterindeki musküler bariyerde hasar oluşmakta ve duodenal içerik pankreas içine girebilmektedir. Sfinkteroplasti, pankreatikojejunostomi gibi ameliyatlar ve ERCP sonrası meydana gelen pankreatitler de bu teori ile açıklanabilmektedir.

Akut pankreatit patogeneğinde öne sürülen “tıkanma-salgılanma teorisine” göre; safra taşının pankreas duktusunu tıkayarak pankreatit yapabileceği gösterilmeye çalışılmıştır(37). Bu obstruksiyon sonucunda duktal hipertansiyon, küçük duktuslarda rüptür ve pankreas sıvısının parankim içine sızması olayı meydana gelmektedir. Fakat akut pankreatit oluşmaz. Çünkü parankime sızan enzimler halen inaktif durumdadırlar. Nitekim pankreas kanalının ağzının tam olarak bağlanması ile yapılmış olan çalışmalarda pankreasta sadece atrofi gelişmiştir. Bu teoriye göre pankreatit oluşabilmesi için, duktal obstruksiyonun yanında aşırı sekresyona neden olabilecek durumlar veya iskemiye neden olabilecek damarsal patolojiler gibi ek etkenler gerekmektedir.

Akut pankreatit patogeneğinde öne sürülen bir başka teori de; geriye sızma teorisidir. Pankreas kanallarında, pankreas içeriğinin digestif etkisine karşı “koruyucu bir engel” vardır. Bu durum mide asidi ile mide mukozası arasındaki ilişkiye benzemektedir. Ancak safra tuzları, alkol ve aspirin bu engeli zayıflatmakta ve hatta oradan kaldırabilmektedir. Sonuç olarak, duktus epiteli 20.000 Dalton büyüklüğündeki moleküllerin dahi çevre dokuya geçmesini engelleyemez hale gelmektedir. Pankreas enzimlerinin çoğu bu molekül büyüklüğündedir ve koruyucu engelin kalktığı hallerde çevre dokuya kolaylıkla geçerek akut pankreatiti başlatabilmektedir.

### **2.5.1.2. Alkol kullanımı**

Kronik alkoliklerin yaklaşık %10-15 kadarında akut pankreatit gelişmektedir. A.B.D.’de alkol, tüm akut pankreatitlerin %30-50 kadarından sorumludur. Her ne kadar alkolün hangi mekanizmayla akut pankreatite neden olduğu kesin olarak bilinmese de

kronik alkolizm ile hastalık arasında belirgin bir ilişki vardır(19, 38). Kendisi ya da metabolitlerinin pankreas üzerine direkt veya indirekt olarak toksik etkili olduğu sanılmaktadır. Pankreas sekresyonunu stimüle ederek ve Oddi sfinkterinde de spazm yaparak duktal hipertansiyona neden olmaktadır. Ayrıca sekresyonun viskozitesini arttırarak protein çökeltilerine yol açmakta ve böylece duktal akım bozulmaktadır(13). Mide asit sekresyonunu arttırıp duodenumdan aşırı miktarda kolesistokininin salgılanmasına neden olarak pankreatit gelişimine yardımcı olmaktadır. Ayrıca alkolik hastalarda serum lipidlerinin yüksek olması nedeniyle alkolün hiperlipidemi yaparak pankreatit oluşturduğu da savunulmuştur(39). Sonuç olarak, alkol tek başına değil de bazı yardımcı faktörler ile birlikte akut pankreatite neden olabilmektedir. Genel kabul gören görüş alkolün kronik pankreatite neden olduğu ve bu hastalarda görülen akut pankreatit ataklarının kronik pankreatit zemininde geliştiği şeklindedir. Her ne kadar bazı hastalarda çok az, hatta tek bir kez alkollü içecek kullanımı kaydedilmişse de, alkole bağlı pankreatit olgularının çoğunda en az 2 yıllık düzenli bir alkol kullanım öyküsü vardır ve olguların büyük çoğunluğunda da bu süre 10 yılın üzerindedir(40). Aşırı alkol alımı sistemik dolaşıma herhangi bir etki yapmaksızın pankreatik kan akımını azaltmaktadır. Alkol ile pankreatit arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan teoriler Tablo 3' de özetlenmiştir.

**TABLO 3** Alkole bağlı pankreatit patogenezi

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

### 2.5.1.3. Travma

Pankreasın künt ve delici travmalarıyla birlikte ameliyatlara ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) pankreatite neden olabilen en önemli iki

travmatik etkindir. Pankreas biyopsisi, safra kanalı eksplorasyonu, distal gastrektomi ve splenektomi gibi cerrahi girişimler sonucunda akut pankreatit gelişebilir. Billroth II gastrektomi ve jejunostomi işlemi sonrası meydana gelen akut pankreatit, intraduodenal basınç artışı ile pankreasa aktif enzimlerin geri akışı sonucunda meydana gelir. Bununla birlikte kardiyak bypass ve kalp transplantasyonu gibi düşük sistemik doku perfüzyonuna neden olan cerrahi işlemler sonucunda da pankreatit oluşabilir. Kardiyak bypass sırasında ciddi hipotermi oluşumu akut pankreatit gelişimine katkıda bulunan diğer bir sebeptir. Aterom plaklarına bağlı emboli ya da iskemi pankreatik hasara neden olabilir.

ERCP, safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan invazif bir tetkiktir. Günümüzde, biliyer pankreatit düşünülen ve hastalığın erken döneminde bulunan her hastaya ERCP ve sfinkterotomi uygulanması yaygın olarak kabul görmekteyse de ERCP'nin kendisi de pankreatite yol açabilmektedir. ERCP sonucunda, pankreasta doğrudan yaralanma ve/veya intraduktal hipertansiyon gelişimine bağlı olarak %2 ile 10 oranında pankreatit gelişebilir. Aşırı manipülasyon, diatermi, irrigasyon ve kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması da akut pankreatit gelişimine neden olabilmektedir(5, 27). Ayrıca bir endoskopun özofagus, mide ya da duodenuma girişi, serum amilaz aktivitesinde artışa yol açabilmektedir. Bu artış, pankreastan ziyade tükürük bezlerinden salgılanan amilazdan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte ana pankreatik duktusu kanüle edilip kontrast madde verilen vakalarda ilk 6 saat içinde serum amilaz seviyesi yükselmektedir. Asemptomatik hiperamilazemi ERCP yapılanların %35-70 kadarında ortaya çıkmaktadır(41).

#### **2.5.1.4. Hiperlipidemi**

Süt görünümündeki serum ile akut pankreatit arasında yakın bir ilişki olabileceği düşünülmüş, bu görünümün hiperlipidemi ile olan ilişkisi ve hipertrigliserideminin akut pankreatiti başlatma mekanizması, bir dizi deneysel çalışmadan sonra açıklanmıştır. Buna göre, pankreas lipazı pankreas içinde ve çevresinde yüksek miktarda bulunan trigliseridleri serbest yağ asitlerine dönüştürmektedir. Serbest yağ asitleri toksik maddelerdir ve asinus hücrelerini ve kapillerleri tahrip ederek akut pankreatite yol açmaktadırlar. Bu teoriyi doğrulayan olgular Frederickson sınıflamasına (29) göre Tip

1, 4 ve 5 familial hiperlipoproteinemisi olan hastalarda görülen pankreatitlerdir. Şilomikronların ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin arttığı bu durumlarda, pankreatik lipaz tarafından çok fazla miktarda toksik yağ asidi serbestleşmekte ve pankreatik kapiller dolaşıma katılmaktadır(5). Lipoprotein değerlerinin normale getirilmesi ile akut pankreatit tablosu da düzelmektedir. Aynı şekilde östrojen verilen bazı kadınlarda, prostat kanseri nedeniyle orşiektomi yapılarak östrojen uygulanan erkeklerde ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan hipertrigliseridemiden sonra ortaya çıkan akut pankreatit bu yolla açıklanmaktadır. Akut pankreatitlerin ne kadarının hiperlipidemiye bağlı olduğu kesinlikle belirlenmemiştir. Literatürde %4 ile %53 arasında değişen oranlara rastlanmaktadır.

### **2.5.1.5. Enfeksiyonlar**

Enfeksiyöz akut pankreatit etiolojisinde esas olarak viral ajanlar rol oynamaktadır. Kabakulak, enterovirus, Epstein-Barr virus (EBV), hepatitis A, Sitomegalovirus (CMV), rubella, koksaki virus, varisella, rubeola, kızamık, influenza virüsü sık görülen viral etkenlerdir. HIV ile enfekte çocuklarda CMV, mycobacterium avium intracellulare, pneumocystis carini, criptosporidium parvum gibi sekonder enfeksiyonların, HIV'e yönelik verilen ilaçların, ascaris clonorchis ve ascaris lumbricoides gibi parazitlerin de pankreatite yol açtıkları bildirilmiştir. Parazitlerin duktal sistemde drenajı engelleyerek pankreatite yol açtıkları kabul edilmektedir (42, 43, 44).

### **2.5.1.6. İlaçlar**

Pankreatit ilaç alınmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Lankisch ve ark. 1613 akut pankreatit olgusu arasında yalnızca 22 olgunun (%1-4) ilaca bağlı olduğunu bildirmişlerdir (45). İlaça bağlı akut pankreatitin seyrek olmasının yanı sıra hastalığın seyri de hafiftir.

Pankreatite neden olduğu düşünülen ilaçlar potansiyellerine göre zayıftan kuvvetliye doğru, muhtemel ilişkili ilaçlar, ilişkili olduğu düşünülen ilaçlar ve kesinlikle ilişkili ilaçlar olarak üç ayrı gruba ayrılabilir. Pankreatite ilişkili ilaçlar Tablo 4'de sıralanmıştır. HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlardan pentamidin ve 2,3-dideoksinozin'nin (DDI) uzun süreli alımının pankreatite yol açabileceği bildirilmiştir.

Çocuklarda en sık akut pankreatit yapan ilaç, bir antikonvülzan olan valproattır. İlacın kullanım süresi ve dozu ile pankreatit gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir. İlaça bağlı pankreatitin mekanizması spekülatif olup, bu konudaki teoriler ilacın ve metabolitlerinin hücre metabolizması üzerine etkilerine dayandırılmaktadır(5,27,46,47).

**TABLO 4** Pankreatit ile ilişkili ilaçlar

<b>Kesinlikle ilişkili olan ilaçlar</b>	<b>Muhtemel ilişkili olan ilaçlar</b>	<b>İlişkili olduğu düşünülen ilaçlar</b>
Azatioprin	L-asparaginaz	Amfetamin
Klorotiazid	Kortikosteroidler	Kolestiramin
Östrojenler	Etakrinik asit	Propoksifen
Furosemid	Fenformin	İndometazin
Sulfonamidler		İzoniazid
Tetrasiklin		Merkaptopürin
Valproat		Opiadlar
		Rifampisin
		Salisilatlar
		Simetidin
		Asetaminofen

#### **2.5.1.7. İskemi**

Pankreasın dolaşımını bozan herhangi bir etken sonuçta iskemiye ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilmektedir. Aortografide uygulanan pankreatikoduodenal arter embolizasyonu, çölyak arter stenozu, abdominal aort anevrizması disseksiyonu veya miyokard enfarktüsü pankreas dolaşımını bozabilen ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilen durumlardır(48).

#### **2.5.1.8. Diğer nedenler**

Bazı otoimmün hastalıklar (vaskülitler, Sjögren sendromu, romatoid artrit, Behçet hastalığı, primer biliyer siroz, sistemik lupus eritematosus vs.), Mendelyen kalıtımla aktarılan dominant gen mutasyonlarına bağlı gelişen herediter pankreatitler,

çeşitli protein anormalileri, azotemi, gebelik, akrep zehiri, antikolinesterazlı böcek ilaçlarıyla olan zehirlenmeler gibi nedenlerin pankreatite yol açtığı bildirilmiştir (5,27).

### 2.5.2. Patogenez

Akut pankreatit patogenezinden sorumlu çeşitli teoriler sunulmuştur. Bunlar:

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

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

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

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

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

Daha önce sunulan etyolojik nedenler ile hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz aktivasyonu pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana getirirler. Tripsin tripsinojenden intraasiner seviyede aktifleşerek pankreatit patogenezinde pek çok olayın başlamasına yol açar ve basit interstisyel ödemden şiddetli nekroz, multiorgan yetmezliği, ve şoka kadar değişen tablo meydana gelebilir (5, 49, 50).

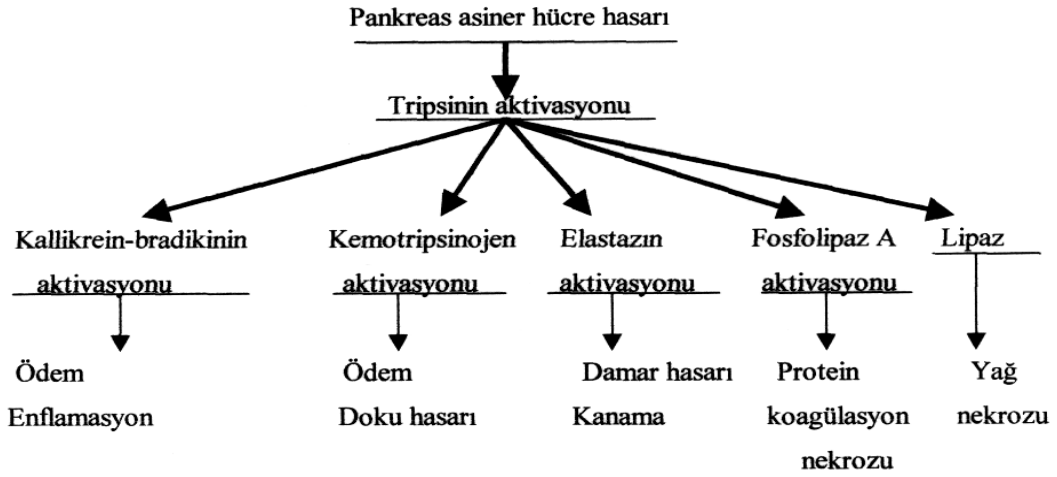
Kallikrein - bradikinin sisteminin aktif hale geçmesi sonucu damar permeabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşur. Bu vazoaktif peptidlerin dolaşımda artması sonucu hipotansiyon ve şok meydana gelir. Yine tripsinin aktifleştirdiği proteolitik enzim olan elastaz, kan damarlarındaki elastik lifleri parçalayarak kanama ve ödeme neden olur. Fosfolipaz A'nın aktifleşmesi hücre duvarlarını tahrip ederek pankreas parankiminde nekroza neden olur. Dolaşıma karışan fosfolipaz A ve toksik etkili çeşitli hücre zarı lizolesitinleri, akciğerlerde surfaktan

hasarı oluşturarak, pankreatit olgularında Adult Respiratuar Distres Sendromu'na (ARDS) neden olur (51, 52).

Lipaz diğer enzimlerden farklı olarak asiner hücrelerde üretilir ve etkinlik gösterebilmesi için fosfolipaz A gibi ortamda safra asitlerinin varlığına ihtiyaç duyar. Yağ nekrozunun nedeni pankreasın kendi kendini sindirmesidir (51, 53, 54). Tripsinin aktif forma nasıl geçtiği bilinmemektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında oluşturulan pankreatitlerde tripsin duodenal enterokinaza ihtiyaç duymadan aktif hale geçmiştir ancak hangi mekanizma ile aktif forma döndüğü açık değildir (5).

Son zamanlarda akut pankreatitin patogenezi çeşitli hayvan deneylerinde oluşturulan pankreatit olgularında hücresel düzeyde araştırılmıştır (55). Mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile karakterize enflamatuar cevabın başlamasında santral rol oynadığı tespit edilmiştir. Akut pankreatitin indüksiyonundan sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda, özellikle de akciğer ve kolonda endotelial bariyerin disfonksiyonuna neden olur. Akut akciğer yetmezliği, pankreatik sepsis, multiple organ disfonksiyonu gibi mortaliteye neden olan klinik tablolar, enterik endotel disfonksiyon ve permeabilite artışı sonucu oluşan bakteriyel translokasyon ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik değişime aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, oksijen radikalleri ve diğer mediatörler neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve neticesinde pankreatik nekroz gelişir. Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelikle tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF –  $\alpha$ ) salgılanır. TNF  $\alpha$ 'nın etkisi ile daha sonra interlökin-1 ve interlökin-6 salgılanır. Bunlarda sistemik yanıtta anahtar rol oynarlar. Interlökin-10 ve indüklenebilir nitrik oksit (INOS) ise oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynarlar (51, 56, 57, 58).





**ŞEKİL 7** Pankreatit patogenezi

### 2.5.2.1. Patoloji

Hafif pankreatitte başlangıçta ödem, hiperemi ve hafif şiddetli bir inflamasyon vardır. Hastalığın ilerlediği durumlarda tabloya hemoraji ve nekroz eklenir. Nekroz, asiner hücre nekrozu ve yağ nekrozu şeklindedir. Bu değişikliklerin boyutu hastalığın şiddeti ile direkt olarak ilişkilidir(3). Yağ nekrozu gelişen alanlar makroskopik olarak soluk, sarıbeyaz renklidir. Pankreas içinde veya pankreas çevresindeki komşu mezenterik yağ dokusunda oluşabileceği gibi peritoneal yağ dokusuna kadar da yayılabilir. Enzimatik yıkıma ve lipaza bağlı oluşan yağ nekrozu sonucu açığa çıkan serbest yağ asitleri kalsiyumla presipite olarak çözülmeyen tuzlar, kalsiyum depositleri meydana getirir ve hipokalsemi gelişmesine neden olur. Yağ nekrozu gelişen bölgeler erken dönemde nötrofiller tarafından infiltre edilir. Daha sonra nötrofiller yerlerini köpüksü histiositlere ve lenfositlere bırakır. Nekrotik dokuda enfekte pankreatik nekroz olarak adlandırılan sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişebilir. Şiddetli olgularda hemoraji çok belirgin olabilir ve pankreas bölgesinde büyük boyutlu hematoma oluşumu gözlenebilir. Pankreatitin erken döneminde mikroskopik olarak asiner hücre homojenizasyonu, epitel dejenerasyonu ile beraber duktal dilatasyon, diffüz interstisyel ödem ve lökositik infiltrasyon gözlenir. İyileşen akut pankreatit olgularında geride düzensiz fibroz ve kalsifikasyon alanları ile endokrin ve ekzokrin alanların kaybı görülebilir. Pankreatik apse ve pseudokist oluşumu görülebilir. Pankreatik pseudokistler, iyileşen akut pankreatitlerin önemli bir komplikasyonudur ve % 50'ye varan oranda görülebilir. Konnektif dokuyla çevrili, içinde kan, nekrotik pankreas

dokusu ve pankreas enzimlerinden zengin bir sıvı bulunan bu kistler, sekonder infeksiyon alanlarına veya apselere dönüşebilir(8, 59).

#### **2.5.2.1.1. Akut ödematöz pankretit**

Ödematöz pankreatitte yağ nekrozu fazla değildir ve çok defa mikroskopik düzeyde kalır. Genellikle karın içinde açık pembe renkli bir sıvı vardır ve nekroz görülmez. Mikroskopik olarak pankreas lobülleri buzlu cam gibi bir görünüm almıştır ve içleri inflamatuvar hücrelerle, özellikle PNL'ler ile doludur. Asiner hücreler genellikle bozulmamıştır. Ultrastrüktürel incelemede asini hücrelerinin lümen kenarındaki mikrovillillerinin kaybolduğu, endoplazmik retikulum ve mitokondrilerinin bozulduğu görülür. Enzimleri depolayan zimojen granüllerin membranları sağlam olup büyüklük ve dansiteleri normaldir. Kapiller ve lenfatikler genişlemiş olabilir, ancak tromboz görülmez(12).

#### **2.5.2.1.2. Akut Nekrotizan Pankreatit**

Akut nekrotizan pankreatitin morfolojisi pankreasa salınan aktif pankreas enzimlerinin etkisine direkt olarak bağlıdır. Makroskopik olarak gland şişmiş ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda, duodenum, kolon ve mide gibi komşu organlarda belirgin ödem vardır. Karın üst bölümünde yaygın yağ nekrozları saptanır. Pankreatitin ağırlığına paralel olarak pankreas boşluğunda kirli kahverengi-siyah renkli bir sıvı bulunur. Retroperitoneal bölgede, ağır olgularda kolon mezosunda ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır. Mikroskopik olarak pankreasın tümü nekroze olabileceği gibi, normal ve nekroze pankreas yanyana da görülebilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini besleyen kapiller arteriol ve venüllerdeki tıkanmalardır. Prelobüler damarların tıkanmaları, nekroz için tipiktir. Nekroz alanlarının yanında, ödemli, mononükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür(12).

## **2.6. KLİNİK BULGULAR**

Bütün akut pankreatit episodları, genellikle ağır bir yemeği takip eden şiddetli ağrı ile başlar. Ağrı genellikle epigastrik olsa da karnın herhangi bir yerinde ya da göğsün aşağı kesiminde olabilir. “Bıçak batması tarzında” ya da “sırta doğru delici tarzda” olarak tanımlanır ve hastanın öne doğru eğilmesi ile hafifleyebilir. Ağrıdan

sonra bulantı ve kusma başlar. Öğürme midenin boşalmasından sonra da sürer. Ağrı kusma ile hafiflemez. Nekrotizan pankreatitte ağrı, ödematoz pankreatite göre daha fazladır. Bilinen kronik pankreatiti olan hastadaki akut pankreatik enflamasyon atakları aynı şekilde bulgu verir(5). Fizik muayenede epigastrik bölgede ve üst kadranslarda hassasiyet vardır. Defans ve rebound %30-40 olguda görülür. Karında hafif bir distansiyon vardır. Pankreatik flegmon, apse, psödokist gibi durumlar yok ise, ele gelen bir dolgunluk yoktur. Barsak sesleri azalmıştır veya yoktur. Bazı hastalarda hafif ateş olabilir. Taşikardi çoğunlukla vardır. Bazı hastalarda hipotansiyon ve şok görülebilir. Sarılık, ciltte karın yan kadranslarında Gray-Turner veya göbek çevresinde Cullen belirtisi adı verilen ekimotik lezyonlar görülebilir. Bu cilt lezyonları peripankreatik alandan retroperitoneal bölgeye kan sızması nedeni ile oluşur ve %1 oranında ve nekrotizan pankreatit olgularında görülür. Dinleme bulgusu olarak özellikle sol akciğer bazalinde daha fazla olmak üzere solunum seslerinde azalma olabilir. Bu konsolidasyon veya plevral eflüzyona bağlı olarak gelişir. Hastalık şiddetlendiğinde peripankreatik, retroperitoneal, intraperitoneal alanda sıvı toplanması ortaya çıkabilir(5,6). Klinik bulgular genellikle doğru tanı için yönlendirse de bunu laboratuvar bulguları ile desteklemek gerekir. Akut pankreatit için hiç bir laboratuvar testi tek başına patognomonik değildir(60). Stock, 1916'da pankreatik hastalıklarda amilaz tayininin değerini bildirmiştir. O günden bu yana birçok biyokimyasal gösterge önerilmiş olmasına rağmen amilaz tayini halen akut pankreatit tanısında en sık kullanılan parametredir. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği görülen hastaların sadece %65'inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların %95'inde amilaz düzeyi yüksek bulunmuştur. Ucuz, hızlı, basit ve pekçok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır (5, 6, 23). Amilazla birlikte pankreatik izoamilaz ve lipaz tayinleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha seyrek olarak tripsin, fosfolipaz-A, karboksipeptidaz-A, serum elastaz-1 ve lipaz izoformları pankreas hastalıklarında biyokimyasal parametre olarak kullanılmaktadır(61,62).

## 2.7. TANI

### 2.7.1. Biyokimyasal parametreler

#### 2.7.1.1. Amilaz

Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır. Normal serum amilaz değerinin %60'ı tükürük bezi, %40'ı pankreas kaynaklıdır. Serum amilaz konsantrasyonu akut atağın başlamasından 6 saat sonra normalin 2.5 katına çıkar ve 36-72 saat boyunca yüksek seyreder(63). Serum amilaz değerinin 1000 IU seviyesinin üzerine çıkmasının akut pankreatit için tanısal olduğu kabul edilmektedir. Alkole bağlı pankreatitlerde amilaz düzeyi normal olabilirse de diğer nedenlere bağlı pankreatitlerde normoamilazemi çok enderdir. Bir haftadan daha uzun süre yüksek seyreden amilaz seviyeleri psödokist, pankreatik asit ve apse gibi komplikasyonların gelişimi ile ilişkilidir. Vakaların %19-32'sinde hiperamilazemi bulunmayabilir. Bu durum pankreasın masif yıkımı, hiperlipidemik pankreatit veya normal şartlarda amilaz seviyelerinin düşük seyretmesi gibi durumlarda gözlenebilir(64).

Ucuz ve pratik bir tetkik olan amilaz tayini yaygın olarak kullanılmasına rağmen pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. Amilaz vücudun diğer birçok doku ve organında da bulunmaktadır (Tablo 5). Amilazın pankreasta yer alan izoformu olan p-izoamilaz, bunun dışında yer alanlar ise s-izoamilaz olarak adlandırılır. İzofomların kullanılmaya başlanması, enzimin özgünlüğünün düşük oluşunun üstesinden gelinmesine yardımcı olmuştur. Amilaz izoformları kendi aralarında p1, p2, p3 ve s1,s2, s3 olarak ayrılır. Akut pankreatitte p izoformu total olarak artar. Pankreatik amilaz izoformları içinde p3 amilaz izoformunun akut pankreatit için daha spesifik olduğu kabul edilmektedir.

Hiperamilazemi birçok hastalıkta görülür. Kabaca bu hastalıkları intraabdominal ve ekstraabdominal olarak iki gruba ayırabiliriz (Tablo 6). Makroamilazemi veya böbrek yetersizliği gibi durumlarda amilazın idrarla atılımı azalır ve göreceli bir hiperamilazemi ortaya çıkar. Makroamilazemi normal popülasyonun %1-2'sinde bulunur. Amilaz tayini, enzimin en yüksek oranda bulunduğu doku pankreas olduğundan akut pankreatit tanısında yine de en yararlı biyokimyasal göstergedir(61, 62).

**TABLO 5** Amilazın bulunduğu doku ve organlar

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

**TABLO 6** Hiperamilazemi ile seyreden hastalıklar

<b>İntraabdominal nedenler</b>	<b>Ekstraabdominal nedenler</b>
Pankreas hastalıkları	Tükrük bezi hastalıkları
Akut pankreatit	Kabakulak
Kronik pankreatit	Parotit
Travma	Travma
Karsinom	Kalkül
Psödokist	Radyasyon siyaloadeniti
Pankreatik asit	Amilaz atım bozukluğu
Abse	Böbrek yetmezliği
Pankreas dışı hastalıklar	Makroamilazemi
Safra yolu hastalıkları	Diğer
Barsak tıkanıklıkları	Pnömoni
Mezenter infarkt	Pankreatik plörezi
Perfore peptik ülser	Mediastinal psödokist
Peritonit	Serebral travma
Afferent loop sendromu	Ciddi yanıklar
Akut apandisit	Diabetik ketoasidoz
Ektopik gebelik rüptürü	Gebelik
Salpenjit	İlaçlar
Rüptüre aort anevrizması	

### **2.7.1.2. Lipaz**

Kan lipaz düzeyindeki ileri derecede artış pankreatit için patognomonik kabul edilir. Lipaz/amilaz oranı ise alkolik pankreatitin ayırıcı tanısında yararlıdır. Alkolik pankreatitte amilaz hafifçe, lipaz ise çok fazla yükselir(61,62). Alkolik hastalarda pankreasın kronik olarak hasta olduğu ve amilaz rezervinin az olduğu düşünülmektedir. Biliyer pankreatiti diğer akut pankreatit nedenlerinden ayırmak için en güvenilir yollardan biri lipaz/amilaz oranı ile birlikte alanin amino transferaz (ALT) tayinidir.

### **2.7.1.3. Tripsin**

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

### **2.7.1.4. Fosfolipaz A2**

Pankreastan inaktif olarak salınır ve tripsin tarafından aktif formuna dönüştürülür. Aktif şekli fosfolipidlere ve surfaktana etki eder. Bu enzim sistemik komplikasyonların gelişmesinde rol oynar. Bu nedenle tanısız bir parametre olmaktan daha çok prognostik bir göstergedir.

### **2.7.1.5. Karboksipeptidaz**

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

### **2.7.1.6. Serum Elastaz 1**

Pankreatik elastaz-1, pankreasın diğer enzimleriyle birlikte duodenuma salınır. Pankreatitte serum elastaz-1 oldukça duyarlıdır ancak özgünlüğü aynı oranda fazla değildir ve kronik pankreatit, tümörler, gastrointestinal hastalıklarda yükselebilmektedir. Ayrıca serum elastaz 1'in prognoz tahminine katkısı da bulunmamaktadır(61).

### **2.7.1.7. Diğer laboratuvar tetkikler**

Akut pankreatitin gerek etyolojisinin araştırılmasında, gerekse seyrinin takibinde kullanılan bazı biyokimyasal parametreler; tam kan sayımı, Serum transaminazları (ALT, AST), alkalen fosfataz (ALP), bilirubinler, kan şekeri, üre, kreatinin, serum elektrolitleri ve tanısal periton lavajı sıvısının incelenmesidir. Bu tetkikler doğrudan hastalıkla ilgili olmasalar dahi hekime oldukça değerli bilgiler verirler(61).

## **2.7.2. Görüntüleme Tetkikleri**

### **2.7.2.1. Düz Grafiler**

Akut pankreatitte toraks grafisinde sol tarafta bazal ateletazi, diafragma yükselmesi ve plevral effüzyon saptanabilir. Ayakta direkt batın grafisinde spesifik bulgu yoktur. Pankreasın enflamasyonunun oluşturduğu lokal ileus ile duodenumda hava görüntüsü, jejunumda gaz gölgesinin olduğu "sentinel loop" ve kolonda sol tarafta hava yokken sağda geniş kolonik gazın olduğu "cut-off" belirtileri görülebilir. Safra kesesinde taş, retroperitoneal ödem sonucu psoas gölgesinin silinmesi ve pankreas bölgesinde kalsifikasyon görülebilir(61, 65).

### **2.7.2.2. Ultrasonografi (USG)**

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

### 2.7.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Teşhise giden yolda en değerli görüntüleme yöntemlerinden biridir. Pankreatitte organın genişlemesi, ödem ve nekroz görülebilir. Peripankreatik dokularda, doku planlarının silinmesi ve sıvı kolleksiyonunun ortaya çıkması gözlenebilir. Pankreatit görüntülemesinde BT kontrast madde verilerek dinamik olarak uygulanmalı ve organ perfüzyonu gösterilmelidir(61). Atlanta Konsensusunun bugün de geniş kabul gören sonucuna göre; "şiddetli akut pankreatit", organ yetmezliği ve lokal komplikasyonlar (nekroz, pseudokist ve abse) ile birlikte seyreder. Bu bulguların saptanmasına yönelik olarak uygulanan görüntüleme yöntemleri arasında kontrastlı bilgisayarlı tomografi, hala en güvenilir tanı yöntemi ve altın standart olarak belirtilmektedir(66).

Bilgisayarlı tomografi'yi (BT) değerlendirme ve sınıflamada Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma mevcuttur. Balthazar'ın önerdiği BT şiddet indeksi (Tablo 7) gerek pankreasın radyolojik görünümü, gerekse yangının ve nekrozun şiddetini içermesi dolayısıyla kullanılabilirliği yüksektir.

BT şiddet indeksi, BT derece skoru ve nekroz skoru toplamından oluşmaktadır. Hesaplanan BT şiddet indeksi BT görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Balthazar tarafından yapılan çalışmada şiddet indeksi 0-2 olan hastalarda mortalite %0, morbidite %4; şiddet indeksi 3-6 olanlarda mortalite %6, morbidite %35; şiddet indeksi 7-10 olanlarda mortalite %17, morbidite %92 olarak bulunmuştur(67). Balthazar BT şiddet indeksi hesaplanmasındaki sınırlamalardan biri zamanlamadan kaynaklanmaktadır. Nekroz genellikle ilk 24 saat içinde gelişmekte, bu nedenle nekrozu doğru olarak tespit için klinik semptomların başlamasından 2-3 gün sonra BT çekilmesi önerilmektedir.



**TABLO 7** Balthazar Şiddet Endeksi

<b>BT bulgusu</b>	<b>Derece skoru</b>
Normal pankreas	0
Pankreasın fokal ya da difüz büyümesi	1
Peripankreatik enflamasyonla birlikte bezin anormal görünüşte oluşu	2
Tek yerleşimli sıvı birikintisi	3
Pankreasın bitişiğinde iki yada daha fazla sıvı birikinti odağı ve/veya pankreas içinde yada dolayında gaz varlığı	4
<b>Nekroz oranı (%)</b>	
Yok	0
% 30'dan az	2
% 30-50 arası	4

#### **2.7.2.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) akut pankreatit tanısındaki değeri konusundaki çalışmalar yeni ve yetersizdir. Nekrozu daha iyi gösterdiğine dair sporadik çalışmalar varsa da BT'ye üstün olmadığı geniş kabul görmektedir. MRG akut pankreatitte, kliniğin kötü seyrettiği durumlarda, komplikasyonların araştırılması ve takibinde kullanılabilir. MRCP (manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi) safra yolları ve pankreas kanalı incelemesinde gittikçe daha sık kullanılmaya başlanan bir inceleme yöntemidir. Koledok taşlarını %90-100 oranında saptayabildiği bildirilmektedir (61, 63).

#### **2.7.2.5. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP)**

Kendisi de pankreatit nedeni olabilen ERCP, pankreatit görüntülemesinde çoğu zaman hekimler tarafından sakınılan bir yöntem olmuştur. Ancak hastalığın önemli bir nedeni olan safra taşlarının değerlendirilmesi ve koledok taşlarının temizlenmesinde ERCP değeri tartışılmaz bir yöntemdir(61,62). ERCP'nin biliyer pankreatitteki zamanlaması da tartışma konusudur. Erken ERCP ile taşın uzaklaştırılması ağır biliyer pankreatitli olgularda hastalığın klinik seyrini değiştirmekte fakat ödematöz pankreatite etki etmemektedir(68). Bazı araştırmacılar erken preoperatif ERCP'yi rutin uygulamakta ve önermektedirler. Bu yaklaşımın amacı koledok taşı bütün olguların laparoskopik kolesistektomiden önce belirlenebilmesi ve tek bir yöntemle tedavi

sağlanabilmesidir. Ancak taşların çoğu pankreatitin akut fazı esnasında ve ERCP yapılırken duodenuma geçmektedir. Bu yüzden yapılan gereksiz ERCP'ler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (61, 65, 69).

## 2.8. PANKREATİT ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ VE PROGNOZ

### 2.8.1. Ranson Kriterleri

Akut pankreatitli hastaların çoğu (%70-80) hafif seyirli, kendi kendini sınırlayan bir klinik tablo gösterirken % 20-30'luk bölümünde ağır ve fatal seyirli bir klinik hakimdir. 1974 yılında JH Ranson ve arkadaşları, pankreatitin klinik gidişatı tahmin etmede bazı kriterler belirlemişlerdir. Uygulaması kolay ve güvenilir olduğunu düşündüğümüz Ranson Kriterlerini kendi kliniğimizde de uygulamaktayız.

Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir.. Ranson, skorlama sisteminde, hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Ranson prognostik kriterlerinin, akut pankreatitin morbidite ve mortalite oranları ile doğru orantılı bir ilişkisi vardır. Mortalite oranları, skor 0 – 2 arasında ise %2, 3 – 4 arasında ise %15, 5 – 6 arasında ise %40, 7 – 8 ise %100'e ulaşabilmektedir(70).

Ranson kriterlerini esas kısıtlayıcı faktör kesin sonuç için 48 saat bekleme ihtiyacı duyulmasıdır. Başlangıçta yaş, lökosit sayısı, glukoz, LDH, AST olmak üzere 5 kriter, 48 saat sonra hematokrit, Ca, BUN, parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı defisiti olmak üzere 6 kriter esas alınır. Orijinal Ranson kriterleri alkolik pankreatitli olgular için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatit olguları da değerlendirilmek üzere modifiye edilmiş, 70 yaş üzeri hastalar için bazı kriterler de ayrıcalık vurgulanmıştır.

**TABLO 8** Ranson kriterleri

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

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

### 2.8.2. Imrie kriterleri

Imrie ve arkadaşları bu kriterleri modifiye etmişlerdir (Tablo 9). Imrie kriterlerine göre 3 veya daha fazla kriter varlığı şiddetli pankreatit göstergesi olarak kabul edilmiştir (38).

Skorlama: Başvurudan sonraki 48. saatte pozitif olan her bulgu için bir puan(60).

**TABLO 9** İmrie Skorlama Sistemi

Yaş>55
Beyaz kan hücresi sayısı>15000mm <sup>3</sup>
Kan glukozu 180 mg/dl (10 mmol/L), diyabeti olmayan hastalarda
Serum laktat dehidrogenazı>600 U/L
Serum AST veya ALT>100 U/L
Serum kalsiyumu<8 mg/dL
PaO <sub>2</sub> <60 mmHg
Serum albumini<3,2 g/Dl(32 g/L)
Serum üresi>45 mg/Dl (16,0 mmol/L)

### 2.8.3. APACHE II Skorlama Sistemi

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Araştırması (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) sözcüklerinin başharfleri alınarak adı verilmiştir (5). Diğer sistemlerdeki 48 saat bekleme süresinin gerekliliğiyle karşılaştırıldığında APACHE II, ilk başvuru anında hesaplanabilmesi ve sonraki günlerde her gün yeniden hesaplanabilmesi nedeniyle avantajlı bir sistemdir. Ayrıca APACHE II hastalık sürecinin ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlıdır. Skorda ilk 48 saatte artış görülen kişilerde hastalık şiddetli olma eğiliminde iken skorun azaldığı hastalarda akut pankreatit hafif seyretme eğilimindedir.

**TABLO 10 APACHE II Skorlaması**

Parametreler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal ates	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	30-31.9
Ortalama Art. Basınç	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız/dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenizasyon a-)FiO2>0.5 ise PaO2	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b-)FiO2<0.5 ise PaO2	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Art. Ph	>7.7	7.6-7.69	-	7.5-7.59	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K+	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum Na+	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Kreatinin(%mg)(AB Y Varsa X2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
<b>Nörolojik puan</b>	<b>15 - GKS</b>								
A Total akut fizyolojik skor									
B- YAS SKORU 1- < 44      0 2- 5- 54      2 3- 55-64.    3 4- 65-74     5 5- >75       6	C- KRONİK SAĞLIK SKORU (organ yetmezliği veya immün yetmezlik değerlendirilmesi) 1- Nonoperatif veya acil postoperatif hastalarda +5 2- Elektif postoperatif hastalarda +2							APACHE II Skoru = A + B + C	

**Karaciğer:** Biopsi ile kanıtlanmış siroz ve portal hipertansiyon, üst gastrointestinal kanamalı portal hipertansiyon, hepatik ensefalopati veya koma.

**Kardiyovasküler:** Angina yapan, dinlenme veya minimal egzersizle yetersizlik bulguları veren Class IV kalp yetmezliği.

**Solunum:** Ağır egzersiz kısıtlamasına yol açan kronik restriktif, obstrüktif veya vasküler hastalıklar (merdiven çıkma, ev işi, vs); kanıtlanmış.

**Renal:** Kronik dializ uygulaması.

**İmmün yetmezlik:** İmmünoşüpresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid kullanımı; enfeksiyona direnci azaltıcı ilerlemiş lösemi, lenfoma veya AIDS.

## 2.9. TEDAVİ

### 2.9.1 MEDİKAL TEDAVİ

#### 2.9.1.1. Standart Destek Tedavileri

Laboratuvar ve radyolojik çalışmalar ile tanının konulması ve prognozun belirlenmesini takiben akut pankreatitli hastaların başlangıç tedavisi nonoperatiftir. Tüm hastalarda standart tedavi intravenöz sıvı resusitasyonu, elektrolit replasmanı ve analjezik verilmesidir. Tablo 11' de nonoperatif tedavi yöntemleri gösterilmiştir. Belirgin ileusu olan hastalarda nasogastrik dekompresyon bulantı ve aspirasyonu önlemek için uygulanır. Gastrointestinal motilite düzeline kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz seviyesi normale gerileyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek olabilir. Bu dönemde ağızdan beslenme yeniden başladığında hastalar tarafından tolere edilir. Oral gıda alınmasına erken başlanması pankreatik abse formasyonuna ve pankreatik inflamasyonun reaktivasyonuna neden olmaktadır (71). Ağrı ve ileus devam ediyorsa, pseudokist, flegmon, apse gibi bir komplikasyon gelişmişse oral verilmesi geciktirilir. Hafif ve orta derecede şiddetli pankreatitin rutin tedavisinde antibiyotikler endike değildir(72). Ciddi akut pankreatitli hastalarda infeksiyöz komplikasyonları azaltmak için bazı prolifaktik antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir(73).

Akut pankreatit olgularında ağrı en önemli semptomdur ve iyi bir analjezi sağlanmalıdır. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir. Morfin, oddi sfinkterinde spazma neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Karın ağrısının tedavisinde nadiren perkütan splanknik sinir bloğu ve epidural anestezi gibi teknikler kullanılabilir Özellikle retroperitona olmak üzere, sistemik enflamatuvar mediatörler aracılığı ile üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olacaktır. Bu nedenle sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası en az 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat'in üzerinde olmalıdır. Yeterli hematokrit ve kan hacmini sağlamak, renal fonksiyonları korumak amacı ile albumin, taze donmuş plazma ve kan gibi kolloid sıvılar ve kristaloidler tercih edilmelidir.

Erken resüstasyonun en önemli basamağı sıvı replasmanıdır. Şok nedeni ile pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine neden olacaktır. Kusma nedeni ile dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Çoğunlukla hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Hipokalsemi

görülebilmek ve kardiyak aritmilere neden olabileceğinden acil parenteral tedavisi gerekir. Özellikle alkolik hastalarda sık olmak üzere hipomagnezemi görülebilir ve tedavisi gerekir. Hastaların %30'unda arteriyel hipoksi görülür ve O<sub>2</sub> desteğine ihtiyaç duyulur. Bazı hastalarda ise ARDS gelişir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulur (5, 6, 23).

**TABLO 11** Akut pankreatitin nonoperatif tedavisi

Destek tedavisi	Antiasitler	Pankreatik enzim inhibisyonu
İntravenöz sıvı tedavisi	Antikolinergikler	Taze donmuş plazma
Elektrolit replasmanı	Glukagon	Antifibrinolitikler
Analjezik	Kalsitonin	Kloroquin
Nütrisyonel destek	Somatostatin	Fosfolipaz A inhibitörleri
Antibiyotik	Peptid YY	Serbest radikal temizleyicileri
Respiratör destek	Kolesistokinin reseptör antagonistleri	Ksantin oksidaz inhibitörleri
Pankreatik ekzokrin sekresyon baskılanması	Nazogastrik sonda	Proteaz inhibitörleri Aprotinin

### 2.9.1.2. Pankreatik Ekzokrin Sekresyonun Baskılanması

Tedavinin temel hedefi pankreatik ekzokrin salgıyı azaltmak ve bezi istirahate almaktır. Sekresyonun indirekt olarak baskılanması nazogastrik dekompresyon, oral beslenmenin kesilmesi veya yalnızca sıvı gıdalara izin verilmesi ya da antiasit, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri ile gastrik asit inhibisyonu ile sağlanabilir. Literatürdeki çok sayıdaki çalışmalarda bu metotlardan hiçbirinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Pankreatik sekresyonun indirekt inhibisyonu amacıyla atropin ve benzeri antikolinergik ilaçlar kullanılmış ancak yararlı etkileri gösterilememiştir. Hormonal inhibisyon amacıyla glukagon, kalsitonin, somatostatin kullanılmıştır. Her üç polipeptit de enzim sekresyonunu ve daha az derecede olmak üzere su ile bikarbonat sekresyonunu inhibe etmektedir. Bazı deneysel pankreatit modellerinde yararlı sonuçlar elde edilmişse de bu tedavi yöntemleriyle mortalitede önemli bir azalma gösterilememiştir(42).

### **2.9.1.3. Pankreatik Enzim İnhibisyonu**

Teorik olarak düşünülduğünde pankreatik enzimlerin aktivasyonunun engellenmesi akut pankreatiti tedavi edebilir. Bu amaçla kullanılan aprotinin, gabexate, camestate gibi proteaz inhibitörlerinin, e-aminokaproik asid, r-aminometilbenzoik asid gibi antifibrinolitiklerin, Ca<sup>++</sup>-disodyum-EDTA gibi fosfolipaz A inhibitörlerinin klinik olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmadıkları gösterilmiştir(74).

### **2.9.1.4. İntraperitoneal Toksik Maddelerin Eliminasyonu**

Akut pankreatitte peritoneal eksuda içinde histamin, vazoaktif kinin, tripsin, kemotripsin, elastaz, prostaglandin ve fosfolipaz A gibi toksik maddeler birikir. Bu toksik maddelerin hipotansiyon, pulmoner yetmezlik, hepatik yetmezlik ve kapiller geçirgenliği değiştirme gibi sistemik etkileri vardır. Peritoneal dializin bu toksik maddeleri hızlı bir şekilde uzaklaştırdığı görülmüştür. Deneysel pankreatit çalışmalarında peritoneal dializin hastalığın seyrini anlamlı bir biçimde düzelttiği görülmüştür (75). Klinik bir çalışmada peritoneal lavajın ciddi pankreatitte erken sistemik komplikasyonları azalttığı saptanmıştır ve uzun süreli periton lavajı yapılan hastalarda pankreatik septik komplikasyonların daha az ortaya çıktığı gösterilmiştir(76).

### **2.9.1.5. Antibiyoterapi**

Hafif ödematöz pankreatitte antibiyoterapi rutin olarak kullanılmaz. Ancak Ranson kriteri 3 ve üzerinde olanlarda, pankreatik veya peripankreatik nekrozu olanlarda antibiyotik kullanımı önerilmektedir. İmipenem günümüzde en sık önerilen antibiyotiktir. İmipenem, intravenöz olarak 8 saat arayla ve 2 hafta süresince verilir (77). Uzun süre antibiyotik tedavisi alan hastalarda fungal kolonizasyonlarda artış olduğu için flukonazol eklenmesini öneren araştırmalar da mevcuttur (78).

### **2.9.1.6. ERCP**

Biliyer pankreatit olgularında patolojiye neden olan taş, genellikle kendiliğinden duodenuma düşer. Eğer serum bilirübin değeri 4 mg/dl'den yüksek, alkalen fosfataz değeri normalden yüksek ve hastanın klinik bulguları 24 - 36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir. Eğer endoskopik sfinkterotomi yapılamıyor ise uygun hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut

pankreatit olgularında ek olarak kolanjit mevcut ise, erken ERCP önerilmektedir (5, 6, 51).

## 2.9.2. CERRAHİ TEDAVİ

Akut pankreatitte cerrahi tedavinin yeri halen tartışma konusudur. Bir çok akut karın tablosu akut pankreatiti taklit edebileceğinden klinik seyri kötüye giden olgularda laparotomi önerilmektedir. Bu yaklaşım mortalite oranını etkilememektedir. Biliyer ve alkolik pankreatit olgularında cerrahi yaklaşım farklıdır. Genellikle biliyer pankreatit geçiren hastalara taburculuk öncesinde bir çeşit kesin tedavi uygulanmalıdır ve bu tedavi atak düzelir düzelmez yapılmalıdır. Daha önceden kolesistit veya biliyer kolik geçirmiş hastalarda kolesistektomi yapılmalıdır. Salt biliyer duktal sistemlerindeki taşlarla ilişkili sorunları (kolanjit veya biliyer pankreatit) olan hastalardaysa cerrahi riskleri yüksekse yalnız endoskopik girişim yapılmalı, cerrahi riski iyi olanlarda kolesistektomi yapılmalıdır (3). Biliyer pankreatit olgularında klinik bulgular genellikle 2 veya 3 günde düzelir ve erken dönemde laparoskopik veya açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Ağır ataklar görülen biliyer pankreatit olgularında taburcu olduktan sonra en az 6 hafta beklemek gerektiği ve bu süre içinde enflamasyon yatıştıktan sonra düşük bir mortalite riski ile kolesistektomi yapılması önerilmektedir (5). Laparotomi sırasında hafif ödematöz pankreatit ve safra taşları tespit edilmiş ise, kolesistektomi yapılabilir ve kolanjiografi çekilebilir. Eğer distal koledokta taş tespit edilirse taş çıkarılır. Laparotomi sırasında şiddetli pankreatit ve safra taşı tespit edilmiş ise, kolesistostomi veya T - tüp uygulanabilir(5). Komplikasyon görülmeyen biliyer olmayan pankreatit olgularında cerrahi tedavi gerekli değildir. Nekrotizan pankreatit olgularında nekrozun enfeksiyonu veya apseleşmesi cerrahi için endikasyondur. Steril nekroz varlığında medikal tedavi yapılır. Enfeksiyonun varlığı CT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ile tespit edilebilir(5, 6, 51).

International Association of Pancreatology (IAP) tarafından kanıta dayalı hareketle önerilen cerrahi guideline'a göre uyulması gereken cerrahi prensipler ve tercih edilecek yöntemler aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

1. Hafif dereceli akut pankreatitlerde cerrahi endikasyon yoktur.



2. BT ile doğrulanmış nekrotizan pankreatit olgularında profilaktik geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının enfeksiyon oranının azaltılmasına karşın hayatta kalıma katkısı yoktur.
3. Sepsis sendromu olan olgularda steril ve enfekte pankreatik nekroz ayırımı için ince iğne aspirasyon biopsi (İİAB) yapılmalıdır.
4. İİAB negatif olan hastalar konservatif olarak tedavi edilmeli, ancak organ komplikasyonu olan ve prognozu kötüye giden yoğun bakım hastalarında cerrahi tercih edilmelidir.
5. Spesifik endikasyonlar olmadıkça, nekrotizan pankreatiti olan olgularda ilk 14 gün cerrahi önerilmez
6. Cerrahi ve diğer girişimsel tedavilerde debridman ve nekrozektomi gibi organ koruyucu yaklaşımlar tercih edilmeli ve retroperitoneal debris ve nekrozun postoperatif boşaltılmasını içeren yöntemler tercih edilmelidir.
7. Safra taşı pankreatitlerinde nüks olasılığını ortadan kaldırmak için kolesistektomi yapılmalıdır.
8. Hafif şiddetteki pankreatitlerde hasta düzelir düzelmez ve tercihen taburcu olmadan cerrahi yapılmalıdır.
9. Safra taşına bağlı ciddi pankreatitlerde kolesistektomi inflamasyon düzeliş hastada yeterli klinik düzelme oluncaya kadar geciktirilmelidir.
10. Safra taşı pankreatitlerinde nüks riskini azaltmak için cerrahiye uygun olmayan hastalarda ERCP alternatif bir yöntemdir. Ancak teorik olarak steril nekrozu enfekte hale getirme olasılığı bulunmaktadır (38).

## **2.10. KOMPLİKASYONLAR**

### **2.10.1. Lokal Komplikasyonlar**

#### **2.10.1.1 Pankreatik Nekroz**

Nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozun kötüleşmesine neden olabilir. Nekrotizan pankreatitlerin %40-70'inde enfeksiyon görülebilir. Bakteriyel spektrum intestinal floraya benzer ve gram negatif

bakteriler çoğunluktadır, ancak anaerob bakteriler ve mantarlarda sorumlu olabilirler(51, 79, 80). Pankreatik nekroz gelişmesi ile klinik tablonun kötüleşmesi olasılığı artar ve objektif tanı kriterleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Dinamik kontrastlı karın tomografi en uygun tanı yöntemidir. Pankreatik nekroz ise kapiller dolaşım bozukluğuna yol açarak, pankreasta fokal veya yaygın kontrastlarına yetersizliği nedeni ile heterojen görünüme neden olur. Bunun yanında klinik kullanımı sınırlı olan C reaktif protein(CRP), polimorfonükleer nötrofil elastaz, tripsinojen aktive edici peptid gibi biyokimyasal serum belirleyicileri de nekroz tanısında kullanılabilir (5, 81, 82, 79). Makroskopik olarak fokal veya diffüz şekilde pankreatik parankim veya peripankreatik yağ nekrozu görülür. Pankreatik ve peripankreatik dokuda hemoraji olabilir. Nekroz tüm pankreası nadiren kapsar ve genellikle merkezde korunmuş bir alan bulunur. Nadiren loküle olabilen yağ nekrozu, psödokist veya steril apse gibi yanlış tanılara yol açabilir(5, 6, 51). Pankreatik enfeksiyon olguların birçoğunda barsak lümeninden pankreatik nekrotik dokuya bakteri translokasyonu ile olmaktadır. Bakteri translokasyonuna neden olarak azalmış barsak motilitesi, mukozal bariyer hasarı ve baskılanmış immün sistem olarak gösterilmektedir. Ağızdan beslenmenin kesilmesi ve uzun süreli total parenteral nutrisyon ile beslenmenin barsak mukozasında atrofiye neden olması ve aynı zamanda beslenme olmadığı için mikrosirkülasyonun bozularak iskemiye neden olması barsak duvarından bakteri translokasyonuna neden olur. Bakteriyel translokasyon dışında nadiren akciğer, üriner sistem, safra yolları, duodenum ve santral venöz kateterler nedeni ile de enfeksiyon oluşabilir (6, 51, 79, 80, 83).

#### **2.10.1.2. Pankreatik apse**

Genellikle enfekte nekrozdaki sonra tespit edilir. Klinik şikayetlerin başlamasından yaklaşık 4 hafta sonra oluşur. Hastalar, sistemik sepsis bulguları az olmakla beraber klinik olarak septik görünürler. Püy varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması apseyi, enfekte nekrozdaki ayırmada yardımcıdır. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür(6, 23, 5, 51, 79, 80). Bilgisayarlı tomografi sıvı kolleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamaz. Enfekte nekrozda olduğu gibi sıvı içinde gaz

bulunması enfeksiyonu destekler, ancak sıvı aspirasyonu ve bunun Gram boyaması ve kültürü tanı için gereklidir. Bakteriyoloji enfekte nekroz ile benzerdir. Eğer aspire edilen sıvı düşük yoğunlukta ve az partiküllü ise perkütan drenaj yeterli olabilir. Ancak aspire edilen materyal yüksek yoğunlukta ise, perkütan drenajı takiben hızlı bir düzelme olmuyor veya BT bulgusu olarak apseye komşu önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite yaklaşık %20 oranındadır(5, 84).

### **2.10.1.3. Psödokist**

Akut pankreatit olgularında %6 oranında görülürler. Psödokist oluşumu şikayetlerin ortaya çıkmasını takiben genellikle 4 hafta veya daha fazla süre gerektirir. Bu nedenle 4 haftadan daha kısa sürede oluşmuş ve kapsülden yoksun sıvı kolleksiyonları akut sıvı kolleksiyonu olarak tanımlanmalıdır. Psödokistlerin 1/3'ü pankreas başında, 2/3'ü gövde ve kuyrukta oluşur (5, 6, 51, 79, 80).

Psödokist klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, abdominal kitle ve hassasiyet, sarılık, asit, Vena Kava'ya bası nedeniyle bacaklarda masif ödem, transvers kolon basısına bağlı ileus, enterik fistüle neden olabilir. Laboratuarda ise inatçı bir amilaz yüksekliği görülür (5, 6, 23). Psödokist olgularında tanı için, radyolojik olarak ultrasonografi (USG) ve tomografi (BT) kullanılır. Ameliyat öncesi dönemde psödokist hakkında anatomik bilgi edinebilmek amacı ile rutin olmamakla birlikte ERCP yapılabilir (5, 84). Psödokistlerin %40'a yakın önemli bir kısmı spontan olarak geriler. Gerilemeyen kistler eğer 5 cm'in altında ise ve komplikasyon gelişmemiş ise cerrahi endikasyon yoktur. Bu hastalar 3-6 aylık periyodlarla USG ile takip edilirler. Semptomların başlaması, kistin büyüklüğünde artış veya komplikasyon gelişmesi cerrahi tedavi gerektirir. Akut pankreatit sonucunda oluşan ve cerrahi girişim planlanan psödokistlerde kist matürasyonu için 4-6 hafta beklenmelidir (5, 6, 23, 49, 51). Psödokistler, 6 haftadan daha fazla sebat ederse Tablo 12' deki komplikasyonlara neden olabilir. O yüzden bu hastalarda operatif veya perkütan drenaj yapılmalıdır (85). Psödokistin duvarı ince ve immatür ise perkütan drenaj uygulanmalıdır; ancak bu yöntemde pankreatik fistül gelişebilir, bu fistülün kapanması 6-7 haftadan daha uzun zaman alabilir (86). Psödokistlerde genellikle tercih edilen yöntem internal drenajdır. Bunun için kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi yapılabilir. Eğer kist enfekte ise kistogastrostomi tercih edilmelidir, ancak cerrahi teknik olarak internai drenaj uygun değil ise eksternal drenaj

uygulanmalıdır. Psödokist, mide ve duodenuma komşu ise endoskopik olarak transpapiller veya transenterik yolla drenaj uygulanabilir (5, 6, 23, 49).

**TABLO 12** Psödokistlerin yol açtığı komplikasyonlar

Kanama Splenik arter, Gastroduodenal arter, Pankreatikoduodenal arter
Periton boşluğuna rüptür ve pankreatik asit oluşumu
Mide, ince barsak, kolon içine rüptür
Enfeksiyon sonucu abse oluşumu
Mide, ince barsak, duodenum, kolon obstrüksiyonu
Koledok obstrüksiyonu

### 2.10.2. Sistemik Komplikasyonlar

Akut pankreatit olgularında ARDS ile seyreden solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, myokard fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Akut pankreatitin en sık ve en erken görülen komplikasyonu sıvı-elektrolit imbalansıdır. Pankreatitlerde böyle ciddi bir sıvı-elektrolit imbalansının olması, kana geçen pankreas sekresyonlarının vazoaktif olması ve sistemik dolaşımda kaotik vazokonstriksiyon/vazodilatasyonlara neden olması ile açıklanmaktadır. Akut böbrek yetmezliği akut pankreatitin ikinci yaşamsal komplikasyonudur. Pankreas sekresyonlarının renal damarlarda oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu geliştiği sanılmaktadır. Multi organ yetmezliği pankreasın sekonder enfeksiyonu veya sepsisin sistemik etkileri sonucu gelişir. Kolondan bakteri translokasyonu, endotoksinlerin absorpsiyonu ve bunların sistemik etkileri önemlidir. Ayrıca enflamasyon gösteren pankreastan salınan ve sistemik dolaşıma geçen pankreatik proteazların, fosfolipaz A2, tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi enflamatuvar sitokinlerin de sistemik komplikasyonlara katkısı bulunur. Peritoneal lavajın önemi, bu lokal salınan ve sistemik etki yapan sitokinlerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlamasıdır. Yoğun medikal tedaviye rağmen tedaviye direnç gösteren olgularda drenaj amaçlı cerrahi girişimi gerekebilir. Akut pankreatit olgularında görülen mortalite, sistemik organ yetmezlikleri ile ilişkilidir.

Akciğer yetmezliği en sık görülen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multiorgan yetmezliğinin bir işaretidir. Nekrotizan pankreatit olgularında solunum yetmezliğinin bulguları semptomların başlamasından birkaç saat sonra görülebilir. Bunların dışında hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolik ve elementer komplikasyonlarda görülebilir. Bazı hastalarda sekonder kalıcı diabet gelişebilir (5, 6, 23, 51, 79). Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alan yayılabilir. Bu durumda da retroperitoneal yada intraperitoneal fibrozis, adezyonlar ve hatta kanamalar oluşabilir. Ancak pankreas sekresyonlarına bağlı intraabdominal kanama çok nadirdir. Pankreatitli bir olguda trombosit sayısı düşüyorsa, bunun en sık nedeni splenik ven trombozudur. Böyle hastalarda splenik ven mutlaka radyolojik olarak görüntülenmelidir. Klasik olarak total kalsiyum 8.0 mg/dl'nin altına inmedikçe veya semptom vermedikçe tedavi etmeye gerek olmadığı kabul edilir. Kalsiyum tedavisine rağmen hipokalsemi bulguları düzelmiyorsa veya kalsiyum seviyesi yükselmiyorsa asidoz veya hipomagnezeminin olabileceği, hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalseminin düzeltilmeyeceği bilinmelidir. Periton içindeki pankreatik sekresyon retroperitoneal alandan yada transdiyafragmatik olarak plevraya geçmesi durumunda plevral efüzyon gelişir. Torasentezle alınan sıvıda amilaz bakılması ile kesin tanı konulur. Bu efüzyonun en önemli özelliği sıvı geçişinin sürekli devam etmesi nedeniyle bu hastaların geçici tüp torakostomiden yara görmemeleridir. Akut pankreatit tamamen düzelmeden bu sorun da çözülmez.

## **2.11. DENEYSEL PANKREATİT MODELLERİ**

### **2.11.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği**

Duodenunun, pankreatit kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının, intraduodenal basınç artışıyla pankreatik kanala reflü olmasıyla pankreatit oluşturulur (37).

### **2.11.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit**

Etiyoninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile ratlarda pankreatit oluşturulabilir. Etiyonin pankreasın asiner hücrelerine karşı toksit etki göstermektedir (87, 88).

### **2.11.3. Duktus Obstrüksiyonu**

Pankreatik kanalın bağlanması pankreatite neden olmadan pankreas asiner hücrelerinin atrofisine neden olmaktadır (89, 90). Ancak beraberinde sekretin ile stimülasyon olursa ileri düzeyde ödem ve yağ nekrozu görülmektedir (91).

### **2.11.4. Arteriyel Obstrüksiyon , İskemi**

İskemi, akut pankreatiti başlatmak veya şiddetini artırmak için kullanılabilir. Köpekte, mikron çaplı polietilen mikro küreler kullanılmış ve bu yöntemle 11. saatte hemorajik nekroz oluşmuştur (92).

### **2.11.5. Duktal Perfüzyon Modeli**

Pankreatit kanalın permabilitesinin artırılması, pankreatite neden olabilecek bazı maddelerin parankime geçmesiyle sonuçlanmaktadır. Pankreatik kanalın permabilitesi; enfekte safra, aspirin (pH: 2.3), HCl (pH: 2.3), etanol (%5-10), ve sekonder safra asitiyle bozulabilir (93, 94).

### **2.11.6. Sekresyonun Arttırılması**

Cerulein kolesistokininin-pankrezimin analogudur. Pankreas asiner hücrelerinin kaba endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinler golgi cisimciği tarafından kullanılacakları yere göre ayrılmaktadır. Sindirim enzimleri ve zimojenler, inaktif formlarında sekresyon için hazırlanmakta, lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içine yerleştirilmektedirler. Cerulein bu aşamaları bozmakta ve her iki enzim grubu büyük immatür vakuoller içinde toplanmaktadır. Lizozomal bir enzim olan katepsin B' nin tripsinojeni aktive ederek sindirim enzimlerinin intrasellüler aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (95, 96). Sitoplazma içinde bulunan zimojen granüller içeriklerini lizozomlara boşaltırlar. Buna krinofaji denilmektedir. Sonuçta yaygın enflamasyon ve pankreatit görülmektedir (97).

Cerulein intraperitoneal verileceği zaman 5-200 µg/kg doz aralığında ve birer saatlik intervallerle tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (98). Schoenberg ve arkadaşları, antioksidan tedaviyi denedikleri çalışmalarda ratları 30. dakika, 3,5 saat ve 12. saat sakrifiye etmişler (99). Otuzuncu dakikada histopatolojik hasar görülmemiş 3,5 saatten sonra interstisyel ödem, granülositlerin intravasküler migrasyonu, zimojen degranülasyonu ve asiner hücre nekrozu tespit edilmiştir. Ödem 12. Saatte yaygınlaşmakta PMNL infiltrasyonu ve yağ nekrozu artmaktadır (8, 96). Ayrıca deneysel pankreatit modeli olarak; “izole exvivo perfüzyon modeli”, “retrograd infüzyon modeli”, “exvivo duktal perfüzyon modeli”, “intraparenkimal sodyumtaurokolat enjeksiyonu” ve çeşitli infüzyon modelleri kullanılabilir. Bu modeller, yapılacak çalışmaya göre kombine de edilebilirler (8).

#### **2.11.6.1. Cerulein**

Bir dekaeptid olan cerulein, *Hyla caerulea* isimli bir amfibinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (100). Kolesistokinin-pankrezimin analogu olan cerulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (101). Cerulein intravenöz, subkutan ve intraperitoneal olarak kullanılabilir (100, 102). Ratlarda hem intravenöz bolus enjeksiyonu olarak, hem de intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde pankreas dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyarak birkaç saat içinde pankreasta ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyon ve lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir (103, 104, 105). Deneysel akut pankreatit modellerinde cerulein yaygın olarak kullanılmaktadır.

### 3.MATERYAL METOD

Bu deneysel çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu onayı alındı. Çalışma AEAH Deneysel Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen 16 adet Wistar-Albino cinsi erkek ratlar kullanıldı.

Ağırlıkları 300-350 gr arasında olan toplam 16 rat randomize olarak her bir grup 8 rattan oluşacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Denekler, kafes başına 4 adet hayvan düşecek şekilde uygun koşullar altında 12 saatlik ışık ve 12 saatlik karanlık sikluslarında barındırıldı. Ratlar standart yemle beslendi ve musluk suyu ile su ihtiyaçları karşılandı.

Çalışmada ratlar deney ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Deney grubundaki ratlara 50mcg/kg Cerulein (Sigma & Aldrich Chemie, GmbH, C-9026) intraperitoneal (ip) olarak verildi. Kontrol grubundaki ratlara da 1cc SF intraperitoneal (ip) verildi. İşlem sonrası ratlar 30.saatte 50mg/kg ketamine (Ketalar flakon, Parke-Dawis, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul – Türkiye) ve 10mg/kg xylazine hidroklorür (Rompun flakon, Bayer, Leverkusen, Almanya) ile intramuskuler yoldan genel anestezi uygulandı. Çalışma süresince spontan olarak solunum yapmasına izin verildi. Anestezi derinliği kontrol edildikten sonra ratlar vücut ısısını yaklaşık 37 C° de tutmak amacıyla ısıtıcı lamba altına alınıp ısıtıcı ped üzerine yatırıldı. Median laparotomi yapılarak vena cava inferiordan kan örnekleme yapıldı.

**TABLO 13** Deney ve kontrol grupları

Rat grupları	Adet	Verilen madde
Kontrol grubu	8	İp 1cc SF
Deney grubu	8	İp 50mcg/kg Cerulein

#### 3.1. Biyokimyasal İnceleme

Alınan kan örnekleri 2500 rpm' de 15 dakika santrifüj edildi ve alınan serum örneklerinden Roche – Hitachi – Cobas C501 otoanalizatöründe amilaz, lipaz, AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin ve Thiol – dislüfit düzeyleri çalışıldı.



### 3.2 İstatistiksel İnceleme

Çalışmada yer alan Amilaz, Lipaz, AST, ALT, ALP, Direk bilirubin, Total bilirubin, Total thiol, Native thiol, Disülfid gibi değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin ortanca Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, (Interquartile Range - IQR) kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlere ait ortalama standart sapma ( $Ort \pm SS$ ) değerleri verildi.

Çalışmada grup değişkeni ile (deney-kontrol) ALP, ALT ve Lipaz değişkenleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Mann–Whitney U testi ile saptandı.

Çalışmada grup değişkeni ile (deney-kontrol) Amilaz, AST, Direk Bilirubin, Total Bilirubin, Total thiol, Native thiol, Disülfid gibi değişkenler arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Independent sample t testi ile saptandı. İlgili değişkenlere ait Box-plot ve Error bar grafikleri çizildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma boyunca deney ve kontrol grubu hayvanlarında ölen olmamıştır. Çalışmada yer alan Amilaz, Lipaz, AST, ALT, ALP, Direk bilirubin, Total bilirubin, Total thiol, Native thiol, Disülfid gibi değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin ortanca Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, (Interquartile Range - IQR) kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlere ait ortalama standart sapma (Ort±SS) değerleri verildi.

Çalışmada grup değişkeni ile (deney-kontrol) ALP, ALT ve Lipaz değişkenleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Mann–Whitney U testi ile saptandı.

Çalışmada grup değişkeni ile (deney-kontrol) Amilaz, AST, Direk Bilirubin, Total Bilirubin, Total thiol, Native thiol, Disülfid gibi değişkenler arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Independent sample t testi ile saptandı. İlgili değişkenlere ait Box-plot ve Error bar grafikleri çizildi.

**TABLO 14** Değişkenlere ait genel tanımlayıcı istatistikler

<b>Parametreler</b>	<b>Ort±SS Ortanca (ÇAG)</b>	<b>Min; Max</b>
ALP	106.00 (52)	61; 382
ALT	54.50 (13)	35; 156
LİPAZ	5.00 (2)	4; 7
AMİLAZ	1874.19 ± 308.05	1407; 2428
AST	118.06 ± 19.28	92; 159
D.BİLİRUBİN	0.06 ± 0.02	0.01; 0.12
T.BİLİRUBİN	0.02 ± 0.01	0.01; 0.05
TOTAL THİOL (TSH)	215.12 ± 26.45	163.0; 269.8
NATİVE THİOL (SH)	162.98 ± 19.78	126; 206
DİSÜLFİD (SS)	26.07 ± 5.79	17.75; 34.65
SS/SH	16.06 ± 3.37	10.35; 22.35
SS/TSH	12.06 ± 1.95	8.57; 15.44

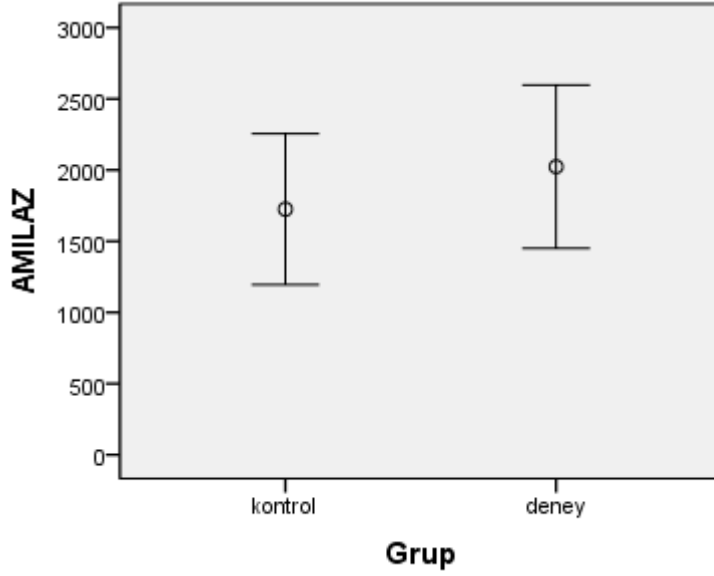
Çalışmamızda deney grubundaki ratlara 50 mcg/kg cerulein intraperitoneal verilerek deneysel pankreatit modeli oluşturuldu. Parametre olarak kan amilaz, lipaz ve tiol/disülfid düzeylerine bakıldı.

Genel olarak ratların amilaz ortalaması  $1874.19 \pm 308.05$  iken, minimum amilaz değeri 1407 ve maksimum amilaz değeri 2428 olarak bulundu. Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait amilaz ortalaması  $1725.12 \pm 265.37$ , deney grubunda olan hayvanlara ait amilaz ortalaması  $2023.25 \pm 286.59$  olarak bulundu.

Deney grubunda yer alan hayvanların amilaz ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda amilaz değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir (**p=0.049**)

**TABLO 15** Grup bazında belirtilen değişkenlerinin karşılaştırılması

<b>Parametreler</b>	<b>Kontrol Ort <math>\pm</math> SS Min;Max</b>	<b>Deney Ort<math>\pm</math>SS Min;Max</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
AMİLAZ	$1725.12 \pm 265.37$	$2023.25 \pm 286.59$	2.159	<b>0.049</b>
AST	$125.25 \pm 20.99$	$110.88 \pm 15.42$	1.561	0.141
D.BİLİRUBİN	$0.06 \pm 0.05$	$0.06 \pm 0.01$	0.262	0.798
T.BİLİRUBİN	$0.02 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.01$	0.000	1.000
TOTAL THİOL (TSH)	$213.76 \pm 32.56$	$216.48 \pm 20.85$	0.199	0.845
NATİVE THİOL (SH)	$162.80 \pm 25.17$	$163.15 \pm 14.32$	0.034	0.973
DİSÜLFİD (SS)	$25.48 \pm 6.40$	$26.66 \pm 5.48$	0.398	0.696
SS/SH	$15.76 \pm 3.59$	$16.36 \pm 3.36$	0.347	0.734
SS/TSH	$11.88 \pm 2.15$	$12.24 \pm 1.87$	0.363	0.722



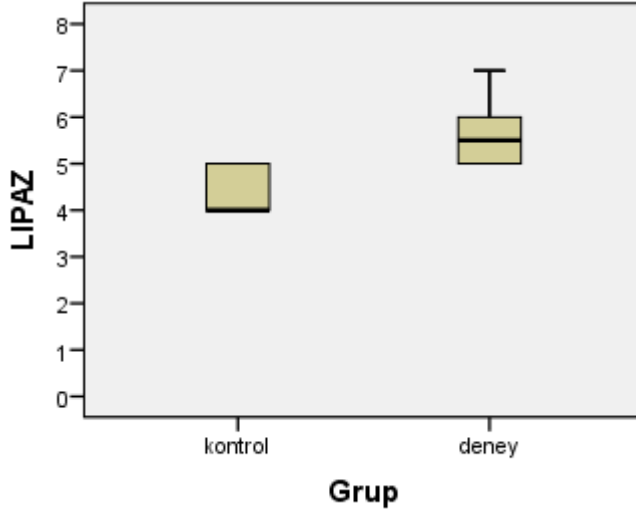
**ŞEKİL 8** AMİLAZ değişkeninin grup bazında ortalama  $\pm$  standart sapma grafiği

Çalışmada kullanılan ve kontrol grubunda yer alan ratların lipaz ortancası 4.00 (ÇAG=1) iken, deney grubunda yer alan ratların lipaz ortancası 5.50 (ÇAG=1) 'dir. Deney grubunda yer alan ratların lipaz ortancası kontrol grubunda yer alan ratlardan daha yüksektir.

Kontrol ve deney grupları arasında lipaz değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermektedir (**p=0.005**)

**TABLO 16** Grup bazında ALP, ALT ve LİPAZ değişkenlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Ortanca (ÇAG)	Deney Ortanca (ÇAG)	Z	p
ALP	115.50 (52)	83.00 (48)	1.420	0.156
ALT	58.50 (23)	49.50 (10)	1.210	0.234
LİPAZ	4.00 (1)	5.50 (1)	2.907	<b>0.005</b>



**ŞEKİL 9** LİPAZ değişkeninin grup bazında (Medyanlar arası) karşılaştırılması

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait disülfid ortalaması  $25.48 \pm 6.40$ , deney grubunda olan hayvanlara ait disülfid ortalaması  $26.66 \pm 5.48$ 'dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların disülfid ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda disülfid değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p=0.696$ )

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait total thiol ortalaması  $213.76 \pm 32.56$  deney grubunda olan hayvanlara ait total thiol ortalaması  $216.48 \pm 20.85$ 'dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların total thiol ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda total thiol değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p = 0.845$ )

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait native thiol ortalaması  $162.80 \pm 25.17$  deney grubunda olan hayvanlara ait native thiol ortalaması  $163.15 \pm 14.32$ 'dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların native thiol ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda native thiol değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p = 0.973$ )

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait native thiol / disülfid oranı ortalaması  $15.76 \pm 3.59$ , deney grubunda olan hayvanlara ait native thiol / disülfid oranı ortalaması  $16.36 \pm 3.36$  dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların native thiol / disülfid oranı ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda native thiol / disülfid oranı değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p = 0.734$ )

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait total thiol / disülfid oranı ortalaması  $11.88 \pm 2.15$ , deney grubunda olan hayvanlara ait total thiol / disülfid oranı ortalaması  $12.24 \pm 1.87$  dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların total thiol / disülfid oranı ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda total thiol / disülfid oranı değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p = 0.722$ )

## 5. TARTIŞMA

Deneysel olarak ilk kez pankreatit Claude Bernard tarafından 1856'da köpek pankreas kanalına zeytinyağı verilerek geliştirilmiştir (14). Bu ilk çalışmadan sonra sayısız araştırmacı tarafından akut pankreatit hakkında hastalığın patofizyolojisi ve biyolojisini anlayabilmek; yeni tanı ve tedavi seçenekleri test edebilmek için çalışmalar yapılmıştır.

Bu hastalık cerrahinin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir ve akut abdominal cerrahi patolojiler arasında üçüncü sırayı almaktadır(106). Günümüzde hiçbir spesifik tedavinin bu hastalığın morbidite ve mortalitesini standart biçimde azalttığı gösterilememiştir (107).

Deneysel olarak akut pankreatit oluşturmak üzere birçok farklı model tarif edilmiştir. İdeal pankreatit modeli; insanda oluşan akut pankreatitin morfolojik bulgularına benzemeli, tekrarlanılabilmeli ve tedavinin pankreatitin şiddeti üzerine önemli etkilerini kolayca gösterebilmelidir. Cerulein ile indüklenen akut pankreatit modellerinde hafif pankreatit oluşmaktadır (108, 109).

Cerulein ile indüklenen pankreatitte intertisyel boşlukları infiltrate eden inflamatuvar hücreler, nötrofiller, monositler ve makrofajlardır. İnsan pankreatitinde de inflamatuvar hücre infiltrasyonu sık rastlanan bir bulgudur. Bu inflamatuvar hücreler arasında serbest oksijen radikallerini en çok üreten hücreler nötrofillerdir. Oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) asiner hücrelerde değişikliğe neden olur ve endotelial hasar ile beraber dokuda mikrovasküler bozukluğa ve kapiller permeabilite artışı ve sıvı birikimine neden olur (67).

Birçok kapsamlı deneysel çalışmalardan elde edilen veriler serbest oksijen radikallerinin doku hasarının pek çok çeşidinin patogeneğinde önemli mediatörler olarak üretildiğini göstermektedir (99, 110, 111, 112, 113). Serbest oksijen radikalleri, akut pankreatitin patofizyolojisinde hem başlangıç, hemde progresyon aşamalarında yer alır (8, 99, 111).

Akut pankreatit modellerinde birçok biyokimyasal değişik görülür. Serum pankreatik amilaz değerleri en sık kullanılan biyokimyasal parametredir (27, 114, 115,116,117). Ancak pankreatitin tanısı ve şiddetinin saptanmasında her zaman yardımcı olmayabilir. Çünkü amilaz değerleri pankreatit dışı birçok nedenle yükselebilir. Akut pankreatit olgularının %19-32'sinde hiperamilazemi bulunmayabilir.

Geçmiş dönemde yapılmış çalışmalarda akut pankreatitte oksidatif stresin ciddi düzeyde arttığı gösterilmiştir ve bu düzeylerin hastalığın şiddeti ile alakalı olduğu gösterilmiştir. Fakat kullanılan tüm yöntemler klinik uygulaması zor ve uzun süren yöntemlerdir. Erel ve ark . (2) tarafından geliştirilen yeni bir metodla kanda kolayca ölçülebilen tiol/disülfid düzeyleri çeşitli proliferatif ve enflamatuvar hastalıklarda araştırılmış ve bu dengede olan değişikliklerin oksidan parametreler ile korele olduğu izlenmiştir.

Dinamik tiol disülfid dengesi antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzim aktivitesi ve transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde kritik rolleri vardır. Ayrıca, dinamik tiol disülfid dengesine bakılarak gün geçtikçe birçok hastalığa tanı koymak için araştırmalara devam edilmektedir. Anormal tiol disülfid dengesi, diyabet, kalp-damar hastalıkları, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AİDS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi (FRDA), multipl skleroz (MS), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve karaciğer bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, dinamik tiol disülfid dengesinin belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

Çalışmamızda deneysel pankreatit oluşturarak pankreatit olgularında dinamik plazma tiol/disülfid dengesini araştırdık. Daha önceki yapılan çalışmalara benzer olarak cerulein ile deneysel pankreatit oluşturularak kanda amilaz, lipaz düzeyleri ve tiol/disülfid dengesine bakıldı.

Çalışmamızda deney grubundaki ratlara 50 mcg/kg cerulein intraperitoneal verilerek deneysel pankreatit modeli oluşturuldu. Parametre olarak kan amilaz, lipaz ve tiol/disülfid düzeylerine bakıldı. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum amilaz ve lipaz değerleri deney gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Genel olarak ratların amilaz ortalaması  $1874.19 \pm 308.05$  iken, minimum amilaz değeri 1407 ve maksimum amilaz değeri 2428 olarak bulundu. Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait amilaz ortalaması  $1725.12 \pm 265.37$ , deney grubunda olan hayvanlara ait amilaz ortalaması  $2023.25 \pm 286.59$  olarak bulundu.



Deney grubunda yer alan hayvanların amilaz ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda amilaz değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir (**p=0.049**)

Çalışmada kullanılan ve kontrol grubunda yer alan ratların lipaz ortancası 4.00 (ÇAG=1) iken, deney grubunda yer alan ratların lipaz ortancası 5.50 (ÇAG=1) 'dir. Deney grubunda yer alan ratların lipaz ortancası kontrol grubunda yer alan ratlardan daha yüksektir.

Kontrol ve deney grupları arasında lipaz değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermektedir (**p=0.005**)

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait disülfid ortalaması  $25.48 \pm 6.40$ , deney grubunda olan hayvanlara ait disülfid ortalaması  $26.66 \pm 5.48$ 'dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların disülfid ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda disülfid değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p=0.696$ )

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait total tiol ortalaması  $213.76 \pm 32.56$  deney grubunda olan hayvanlara ait total tiol ortalaması  $216.48 \pm 20.85$ 'dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların total tiol ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda total tiol değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p = 0.845$ )

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait native tiol ortalaması  $162.80 \pm 25.17$  deney grubunda olan hayvanlara ait native tiol ortalaması  $163.15 \pm 14.32$ 'dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların native tiol ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda native tiol değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p = 0.973$ )

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait native tiol / disülfid oranı ortalaması  $15.76 \pm 3.59$ , deney grubunda olan hayvanlara ait native tiol / disülfid oranı ortalaması  $16.36 \pm 3.36$ 'dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların native tiol / disülfid oranı ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda native tiol

/ disülfıt oranı değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p = 0.734)

Çalışmada yer alan ve kontrol grubunda olan hayvanlara ait total tiol / disülfıt oranı ortalaması  $11.88 \pm 2.15$ , deney grubunda olan hayvanlara ait total tiol / disülfıt oranı ortalaması  $12.24 \pm 1.87$  dir.

Deney grubunda yer alan hayvanların total tiol / disülfıt oranı ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksektir. Deney ve kontrol grubunda total tiol / disülfıt oranı değişkeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (p = 0.722)

Çalışmamızda deneysel pankreatit modeli oluşturularak yeni geliştirilen plazma tiol / disülfıt dengesi araştırıldı. Cerulein verilerek pankreatit oluşturulan deney grubu ve SF verilen kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında plazma tiol / disülfıt dengesi açısından anlamlı fark saptanamadı. Yapılacak olan daha geniş kapsamlı çalışmalarla bu konu daha detaylı şekilde araştırılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Bradley, Edward L. "A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992." *Archives of Surgery* 128.5 (1993): 586-590.
2. Erel O, Neselioglu S. Novel and Automated Assay for Thiol/Disulphide Homeostasis. Manuscript Number: CLB-D-14-00620R1 *Clinical Biochemistry* (DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026)
3. Michael L. Steer Exocrine Pancreas Townsend M. Courtney, Beauchamp R.Daniel, Evers B. Mark, Mattox L. Kenneth. Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practise 17th Edition Elsevier Saunders 2004;1643-1678
4. Skandalakis JE. Skandalakis LJ. Kingsnorth AN. Colborn GL, Weidman TA, Skandalakis PN. Pancreas. In: Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS, editors. Skandalakis Surgical Anatomy The Embriologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Athens: Paschalidis Medical Publications Ltd., 2004; 1152-1228
5. Fisher EW. Andersen DK. Bell RH Jr. Saluja AK. Brunnicardi FC. Pancreas. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. Schwart's Principles of Surgery. 8th ed.USA: The McGraw-Hill Companies, 2005;1221-1297.
6. Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. Surgey Basic Science and Clinic1990 517-584. Spriger-Verlag 1 st ed.
7. Gray's Anatomy for students Drake L.D. ,Volg W. , Mitchell A. W. M. 2005
8. Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron J L. The Role Of Oxygene Derived Free Radicals in The Pathogenesis Of Acute Pancreatitis. *Ann Surg* 1984;200:4:405-413
9. Orhan KURAN. Sistemik Anatomi. Filiz Kitabevi; 1993 s. 421-426.
10. Mastery of Surgery Türkçe 5. Baskı, Çeviri editörü: Doç. Dr. Mahir ÖZMEN, Güneş Tıp Kitapevi, 2010
11. Chiasson RB. Laboratory Anatomy of the White Rat. 4.Edition, 1980;55.
12. Hruban RH. Wilentz RE. The Pancreas. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed.Philedelphia: Elsevier Saunders W.B. Saunders Company, Philedelphia, 2005; 939-954.

13. Clancy TE, Ashley SW. Management of Acute Pancreatitis In: Zinner MJ, Ashley SW, editors. Maingot's Abdominal Operations. 11th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2007;939-960.
14. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006.S:799-802.
15. Senn N; The surgery of the pancreas, Philadelphia, WJ Dorman, 1886; s.71-107
16. Fitz RH; Acute pankreatitis. Boston Med Surg J 120; 181, 1889
17. Rhoads JE, Folin LS; The history of surgery of the pancreas. Surgical diseases of the pankreas, JM Howard, 1987; Lea&Febiger s.1-10
18. Opie EL; The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 12; 182, 1901
19. Di Mango EP, Shorter RG; Relationship between pancreatobiliary ductal anatomy and parenchymal histology. Cancer 49; 361-8, 1982
20. Moynihan B; Acute pancreatitis. Ann Surg 81; 132, 1925
21. Keçeli M. Ratlarda cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde interlökin 10'un etkileri. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 1999.
22. Austin JL, Reber HA. Pathophysiology of acute pancreatitis. "Surgical disease of pancreas, Washington, Lea & Febiger "1987.s.377-385.
23. Yeo CJ, Cameron J. Acute pancreatitis." Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, GD Zuidema, , Philadelphia, Saunders Company "1991s.19-36.
24. Guercioni G, Siquini W, Senati E. Epidemiology, Classification, Etiopathogenesis and Diagnosis of Acute Pancreatitis. In: Siquini Walter (ed). Surgical Treatment of Pancreatic Diseases. Springer 2009;31-63.
25. Yonecti N, Sungurtekin U. Is procalcitonin a reliable marker for the diagnosis of infected pancreatic necrosis ? ANZ J. Surg. 2004;74:591-595
26. Schmidt SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Buchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. Gut 1999; 45: 311-316
27. S.Türkyılmaz, E Alhan, C Erçin, B Kural Vanizor, N Kaklıkkaya, B Ates, S Erdoğan ve S Topaloğlu. Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Pancreatitis in Rats. Journal of Surgical Research 145, 1924 (2008)
28. Grendell J H. Acute pancreatitis. In Current Diagnosis and Treatment in gastroenterology. Ed. Friedman S. L., McQuaid, 2003

29. Creutzfeld W, Lankisch PG; Acute pancreatitis: etiology and pathogenesis. *Bockus Gastroenterology*, EJ Berk, Philadelphia, W.B. Saunders, 1985; s.3971-92
30. Howard JM; Pancreatitis; Multiple diseases with multiple causes and varying natural histories. A progress report based on a clinical review. *Surgical diseases of the pancreas*, JM Howard, 1987, Washington, Leo & Febiger s.171- 228
31. Acosta JL, Ledesma CL; Gallstone migration as a cause for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 290; 484-7,1974
32. Reber HA, Famer RC, Maslin SC; Effects of bile on the permeability of the pancreatic duct of macromolecules. *Gastroenterology* 82; 1156, 1082
33. Mann FC; Giordano AS; The bile factor in pancreatitis. *Arch Surg* 6; 1-30, 1923
34. Menguy RB, Hallenbeck GA, Bollman JL; Intraductal pressures and sphincteric resistance in canine pancreatic and biliary ducts offer various stimuli. *Surg Gynecol Obstet* 106;306-20, 1958
35. Jones BA, Salsberg BB, Bohnen JMA; Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 205;120, 1987
36. Armstrong CP, Taylor TV; Pancreatic duct reflux and acute gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 204; 59, 1986.
37. Mc Cutcheon AD; Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 9;296- 310,1968
38. Özmen MM. Akut Pankreatit. Polat C (ed) *Hepatopankreatobilier Cerrahi* 2010; 35: 353-359
39. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD; Acute pancreatitis with hyperlipemia; the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 177; 483 9,1072
40. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Jin CX, Kondo T. Clinical evidence of pathogenesis in chronic pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002; 9(6): 669-74.
41. Diehl A.K, Holleman Jr DR, Chapman J.B. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1674
42. Sayek İ. Pankreatit. In: Sayek İ, editor. *Temel Cerrahi*. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; p. 1401-1414

43. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. *Ped Clin North Am* 1996; 43:125-156
44. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. In: Minkari T, Ünal G, Kadafar Y (eds). *Pankreas Cerrahisi*. Logos, Istanbul 1991;119-137
45. P G Lankisch, M Droge, F Gottesleben Drug induced acute pancreatitis: incidence and Severity Department of Internal Medicine, Municipal Hospital of Luneburg, Germany 1995.
46. Somogyi L, Martin SP, Ulrich CD. Recurrent acute pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 361-368.
47. Wankum P, Tobias JD. Pancreatitis in the pediatric ICU patient. *J Intens Care Med* 2001; 12: 47-52.
48. Doç. Dr. Salih Pekmezci. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 239-262
49. Blumgart L H, Fong Y. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 3 rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2000
50. Marshall J B. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch. intern. Med*, 1993; 153:1185-1198
51. Büchler M W, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. *Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy*. 1<sup>st</sup> ed, Bern: Blackwell; 1999
52. Büchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevallainen T J, Freiss H, Beger H. Role of phospholypas A<sub>2</sub> in human acute pancreatitis. *Gasstroentorology*, 1989; 97:1521-1526
53. Geokas M C, Bultaxe H A, Banks P A, Siva J J, Frey C F. Acute Pancreatitis. *Ann. Intern Med*, 1985; 103:86-100
54. Valenzuela J E, Ribet A. Pathogenic Mechanisms of Pancreatitis in Venazuela. *Medical and Surgical Diseeas of the Pancreas*. 1 at ed. New York, N. Y: Igaku-Shoin Ltd. 29-45.1991
55. Tsiotas G G, Luque-de Leon E, Söreide J A, Bannon M P, Zietlow S P, Varela Y B, Sarr M G. Manegament of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a Zipper technique. *AmJ. Surg*, 1998; 175:91-98
56. Sweeney K J, Kell M R, Coates C, Murphy T, Reynolds J W. Serum Antigen(s) Drive the Inflammatory T Cell Response in Acute Pancreatitis. *Br. J- Surg*, 2003; 90:313-319

57. Dib M, Zhoa X, Wang W D, Andersson R. Role of Mast Cells in the Development of Pancreatitis-Induced Multiple Organ Dysfunction. *Br. J Surg*, 2002; 89:172-178
58. Michael D M, Thorsten P L, Vollmar B. Microcirculatory derangments in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001; 8:187-194
59. Safalı M. Pankreas Patolojisi. Kuzey G. Mocan, Temel Patoloji Güneş Kitabevi 2007; 517-525.
60. Carrol JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *American Family Physician* 2007; 10: 1513-20.
61. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1974 May;179(5):557-66
62. Ertekin C. ,Gülođlu R. ,Tavilođlu K. ,editör. Acil Cerrahi 2009 Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneđi. Nobel Tıp Kitabevleri; s.405-423
63. Smotkin J, Tenner S. Clinical reviews: pancreatic and biliary disease: laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:459–462.
64. Clavien PA, Robert J, Meyer P et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989;210:614–620
65. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *Engl J Med* 1993; 328: 228-231.
66. Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology* 1994; 106 (1); 207-214.
67. Ali Menteş. Üst gastrointestinal sistem hastalıkları. 6.uzmanlık sonrası eğitim kursu kitapçığı: 2001. p. 35-40
68. Michael L, Steer, M. D. Acute necrotizing pancreatitis. *Problems in general surgery* 1997;13: 145-160.
69. De Virgillo C, Verbin C, Chang L. Gallstone pancreatitis. The role of preoperative ERCP. *Arch Surg* 1994; 219: 909-913
70. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77:633–638
71. Ranson JHC and Spencer FC: Prevantion, diagnosis and treatment of pancreatic abscess. *Surgery* 82:99-106, 1977

72. Howes R, Zuidema GD and Cameron JL: Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res* 18:197-200, 1975.
73. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S and Campedelli A: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 176:480-483, 1993
74. Warshaw AL: Damage prevention versus damage control in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 104:1216-1219, 1993.
75. Rosato EF, Mullis WF and Rosato FE: Peritoneal lavage therapy in hemorrhagic pancreatitis. *Surgery*:106-115, 1973.
76. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2003; 49: 581–585
77. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate, associated, acute, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004
78. Laws HL, Kent RB. Acute pancreatitis: Management of complicating infection. *Am Surg* 2000;66:145-52.
79. Beger H G, Bettina R, Isenmann R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J Hepatobiliary Pancreat. Surg*, 2001; 8:140-147
80. Beger H G, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surgical Clinics of North America*, 1999; 79(4):783-799
81. Neoptolemos J P, Kemppainen E A, Mayer M J, Fitzpatrick J M, Toraty M G T, Slavin J, Beger H, Hietoranta A J. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptid: a multivariate sruty. *The Lancet*, 2000; 355:1955-1960
82. Mayer M J, Rotary M, Slavio J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Pvolakkinen P, Beger H G, Neoptolemos J P. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br. J. Surg*, 2002; 89:163-171
83. Beger H G, Bittner R, Btock S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*, 1986; 91:433-438
84. Balthazar J B. Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*, 2002; 223:603-613



85. Van Sonnenberg E, Wittich GR, et al: Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: Experience in 101 cases. *Radiology*. 170:757,1989.
86. Yeo CJ: Pancreatic pseudocysts, ascites, and fistulas. *Curr Opin Gen Surg*. 31:173,1994.
87. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis with fat necrosis induced in mice by Dethionine fed with a cholin deficient diet. *Am J Pathol*. 1975;79:46-54.
88. Yoshino T, Yamaguchi I. Possible involvement of 5-HT<sub>2</sub> receptor activation in aggravation of diet induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 Dec; 83:1495-1502.
89. Banerjee AK, Galloway SW, Kingnorth AN. Experimental models of acute pancreatitis. *British J Surg* 1994
90. Page BJ, Toid DF, Müller CJF, Mattysen J, Lyners R. An immunocytochemical profile of the endocrine pancreas using an occlusive duct ligation model. *J Pancreas*.2000;1:191-203.
91. McCutcheon AD, Race D. experimental pancreatitis: A possible etiology of postoperative pancreatitis. *Ann Surg* 1962;155:5233-5531.
92. Haas GS, Warshaw AL, Daget WM, Aretz HT. Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* 1985;149:508-515.
93. Reber HA, Roberts C, Way LW. The pancreatic mucosal duct barrier. *Am J Surg* 1979;137:128-134.
94. Liu Q, Djuricin G, Nathan C, Gattuso P, Weinstein RA, Prinz RA. The effect of epidermal growth factor on septic complication of acute pancreatitis. *J Surg Res* 1997;69:171-177
95. Watanabe O, Baccino M, Steer ML, Meldolesi J. Supramaximal cerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: Early morphological changes during development of acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1984;246:457-467.
96. Satio I, Hashimoto S, Saluja A, Steer ML, Meldolesi J. Intracellular transport of pancreatic zymogens during cerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* 1987;251:517-526.
97. Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Engl J Med* 1987;316:144-150.

98. Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F. Cerulein pancreatitis increase mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *AJP Gastrointestinal and liver physiology* 1997;273:937-945.
99. Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990;;31:1138-1143.
100. Anastasi A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experientia* 1967;15:699-704. Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klin Deneysel Cerrah Derg* 1997;5:185-198.
101. Lampel M, Kern HF: Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch Path Anat Histol* 1977;373:97-117.
102. Manuel A; Manso PD, Jose I, San R. CAurelin induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1992;37:364-368.
103. Baxter JN, Jenkins SA. Effect of somatostatin and a long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg* 1985;72:382-385.
104. Adler G, Hupp T, Kern HF: Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat. *Virchows Arch Path Anat Histol* 1979; 382:31-36.
105. Willemer S, Ellsasser HP, Adler G. Hormone induced pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992;24:29-39.
106. Tarasenko V.S, Stadnikov A.A, Nikitenko V.I, Kubyshkin VA, Valyshev AV. Experimental Validation of Efficiency of Probiotics in Combined Therapy of Destructive Pancreatitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*.2000;146(2),176-179.
107. İsenmann R,Rau B, Zoellner U, Beger H. Management of patients with extended pancreatic necrosis. *Pancreatology* 2001;1:63-8.
108. Yönetçi Nadir, Batur Yücel, Effects of methimazole pretreatment on cerulein induced acute pancreatitis in rats. *Exp. Toxic Pathol* 2002;54:197-201.
109. Kruse Peter, Lason Ake, Hage Esther, Proteases and protease inhibitors in cerulein induced acute pancreatitis in rats. *Journal of Surgical Research* 1999;85:294-300.
110. Wisner J, Gren D, Ferrel L, renner I. Evidence for acute pancreatitis: Role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of cerulein induced acute pancreatitis in rats. *Gut* 1988;29:1516-1523.

111. Dobrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczynska U, Chyczewski L. Oxygene-derived free radicals in cerulein induced Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;47:1245-1249.
112. Steer ML, Rutledge PL, Powers RE, Saluja M, Saluja AK. The role of oxygen-derived free radicals in two models of experimental acute pancreatitis: Effects of catalase, superoxide dismutase, dimetil sulfoxide and allopurinol. *Klin Wochenschr.* 1991;69:1012-1017.
113. Dembinski A, Warzecha Z, Konturek PC, Konturek SJ. EPidermal growth factor accelerates pancreatic recovery after cerulein induced pancreatitis. *Euro J Pharm.*2000;398:159-168.
114. Mumcu S, Alhan E, Türkyılmaz S, Erçin C, Kural BV. Effects of N-acetyl cysteine on the necrotizing pancreatitis in rats. *Eur Surg Res*, 37(2005)173-178.
115. S. Türkyılmaz, E Alhan, C Erçin, B Kural Vanizor. Effects of Enalaprilat on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. *Inflammation*, Vol. 30, No.6, December 2007.
116. Alhan E, Kaklıkkaya N, Deger O, Erçin C. Effects of the combined nutrition on the acute necrotizing pancreatitis in rats. *Eur Surg Res* ,36(2004) 33-38.
117. Tanyalçın B. T., Sözmen E. Y., Taşkiran D, Özütemiz M, Batur Y ve Kutay F. The Endogenous Scavengers in Cerulein-Induced Acute Pancreatitis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33:195-199.

