

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
HAFİF VE ŞİDDETLİ PANKREATİTLERDE
PROKALSİTONİN, IL-6, OKSİDATİF STRES
İNDEKSİ(OSİ) PLAZMA VE DOKU DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat SOYALP

DANIŞMAN

Doç. Dr. Abdullah ÖZGÖNÜL

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 20.10.2011 Tarih ve 1184 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2012

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek engin fikirleriyle yetişme ve gelişmeye katkıda bulunan tez danışman hocam Doç.Dr. Abdullah ÖZGÖNÜL'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim, bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Ali UZUNKÖY, Doç.Dr. Alpaslan TERZİ, Doç.Dr. Fahrettin YILDIZ ve Yrd.Doç.Dr. Ahmet ŞEKER'e; tezimin her aşamasında destek ve katkılarından dolayı Biyokimya anabilim dalından Prof.Dr. Nurten AKSOY'a, Patoloji anabilim dalından Yrd.Doç.Dr. Emin GÜLDÜR'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım klinik asistan arkadaşlarıma; genel cerrahi servisi başta olmak üzere, ameliyathane, yoğun bakım ünitesi ve diğer kliniklerdeki tüm öğretim üyesi, asistan, hemşire ve diğer personele ve asistanlığım boyunca resmi yazışmalar ve daha birçok konuda, engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan, başta sayın Murat ALKAN, Mehmet YÜKSEKYAYLA ve diğer personel şubesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anne ve babama; uzmanlık eğitimim süresince fedakarlığı, anlayışı ve sabrı için sevgili eşim Meltem'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Murat SOYALP

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas	3
2.1.1. Pankreas Anatomisi	3
2.1.2. Pankreas Fizyolojisi	8
2.2. Akut Pankreatit Patofizyolojisi	9
2.3. Etiyolojik Faktörler	13
2.4. Prognostik Göstergeler	19
2.5. Tedavi	23
2.6. Morbidite ve Mortalite	26
2.7. Prognoz	26
2.8. Prokalsitonin	27
2.9. Akut faz reaktanları	31
2.10. Serbest Radikaller	33
2.11. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	51
KAYNAKLAR	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Pankreasın anatomisi ve komşulukları	4
Şekil 2. Pankreasın lenfatik drenajı	5
Şekil 3. Safra yolları ve pankreatik kanal	6
Şekil 4. Ratlarda pankreasın yerleşimi	7
Şekil 5. Pankreasın histolojik yapısı	9
Şekil 6. Pankreatitin bilgisayarlı tomografi(BT) görüntüsü	10
Şekil 7. Pankreatik enzimler ve kaskad sistemlerinin aktivasyonu	12
Şekil 8. Akut pankreatitetyopatogenezinde rol oynayan faktörlerin dağılımı	14
Şekil 9. Akut pankreatit mekanizmasına alkolün iskemi yoluyla etkisi	15
Şekil 10. Ratlara uygun pozisyon verilmesi ve tesbiti	38
Şekil 11.Ratlara laparotomi yapılması	38
Şekil 12.Mezenterin ortaya konulması	39
Şekil 13. Kontrol grubunda düzenli yapıda pankreas(Hematoksilen-Eozinx200)	49
Şekil 14. Hafif pankreatit olgusunda iltihabi elemanlar(Hematoksilen-Eozinx400)	50

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Akut pankreatitte etyolojik faktörler	18
Tablo 2. Ranson'un pankreatit için prognostik göstergeleri	19
Tablo 3.Ranson Prognostik Skorlaması	20
Tablo 4.Modifiye Glasgow(İmrie) kriterleri	20
Tablo 5.Balthazar tarafından yapılmış olan klasifikasyon ve BT şiddet skoru	22
Tablo 6.Balthazar BT şiddet skoru	22
Tablo 7. Hafif pankreatit grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması	43
Tablo 8. Hafif pankreatit grubu ile şiddetli pankreatit grubunun karşılaştırılması	44
Tablo 9. Hafif pankreatit grubu ile ağır pankreatit grubunun 24. saat serumlarının karşılaştırılması	45
Tablo 10. Kontrol ve hafif pankreatit grubundaki doku biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması	46
Tablo 11. Hafif pankreatit ve ağır pankreatit grubundaki doku biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması	47

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

- Grafik 1. Kontrol grubu, hafif ve ağır pankreatit grubunda Pct, TNF-a, OSİ, IL-6 düzeylerinin 1, 5 ve 24. saatlerdeki düzeyleri. 48
- Grafik 2. Kontrol grubu, hafif ve ağır pankreatit grubunda OSİ, Pct, IL-6 ve Tnf-a değerlerinin pankreas dokusundaki düzeylerinin karşılaştırması. 48

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
ROS	Reaktif Oksijen Türevleri
SOD	Süperoksitdismutaz
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
GSH	Glutasyon
TAS	Total Antioksidan Seviye
TOS	Total Oksidatif Stres
PCT	Prokalsitonin
TNF-a	Tümör nekroz faktörü
PAF	Platelet aktive edici faktör
IL	İnterlökin
MIP1- α	Makrofaj inflamatuvar protein-1 α
AP	Akut pankreatit
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C-Reaktif Protein
PTK	Perkütan transhepatik kolanjiyografi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyon
SAA	Serum amiloid A
T.Bil	Total bilirubin

D.Bil	Direk bilirubin
GGT	Gama-Glutamil Transferaz
ALP	Alkalen fosfataz
MIF	Makrofaj migrasyon inhibitör faktör
K1S	Kontrol grubu 1. saat
K5S	Kontrol grubu 5. saat
K24S	Kontrol grubu 24. saat
H1S	Hafif pankreatit grubu 1. saat
H5S	Hafif pankreatit grubu 5. saat
H24S	Hafif pankreatit grubu 24. saat
A1S	Ağır pankreatit grubu 1. saat
A5S	Ağır pankreatit grubu 5. saat
A24S	Ağır pankreatit grubu 24. Saat

ÖZET

Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Hafif Ve Şiddetli Pankreatitlerde Prokalsitonin, IL-6 , Oksidatif Stress İndeksi (OSİ) Plazma Ve Doku Düzeylerinin Araştırılması Dr. Murat SOYALP Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Akut pankreatitin deneysel ve klinik formlarında fizyopatolojik süreçler henüz tam anlaşılmamış olup, bu alanda tartışmalar ve geniş çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda süreçlerden, safra taşları, iskemi, alkol, endotelial travma, artmış kapiller permeabilite ve serbest oksijen radikalleri gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır.

Bu çalışma deneysel olarak oluşturulan hafif ve ciddi pankreatitli ratlarda, enflamasyonun patofizyolojisinde rolü olan prokalsitonin, İL-6 ve Oksidatif Stress İndeksi (OSİ) kan ve doku düzeylerini değerlendirmek amacı ile planlandı.

Çalışmaya 30 adet Wistar Albino rat dahil edildi ve ratlar eşit olarak üç gruba ayrıldı. Birinci grupta bulunan ratlara (kontrol), 0,1 ml serum fizyolojik birer saat arayla intraperitoneal toplam beş kez infüzyon şeklinde verildi. İkinci grupta bulunan ratlara 50µgr/kg cerulein birer saat arayla i.p. toplam beş kez infüzyon şeklinde uygulanarak hafif pankreatit oluşturuldu. Üçüncü grupta bulunan ratlara ise 80 µgr/kg cerulein birer saat arayla i.p. toplam beş kez infüzyon şeklinde verilerek şiddetli pankreatit oluşturuldu. 1, 5, 24. saat sonunda tüm ratların kuyruk kısmından kan alındı ve 24 saatin sonunda pankreas dokusundan örnekler alındı. Kan ve doku örneklerinden amilaz (U/L), lipaz (U/L), AST (U/L) (aspartat aminotransferaz), ALT (U/L) (alanin aminotransferaz), WBC (white blood cell) (103/µl), LDH (U/L) (laktat dehidrogenaz), glukoz (mg/dL), total bilirubin (mg/dL), direktilirubin (mg/dL), GGT (U/L) (gama glutamil transferaz), ALP (U/L) (alkalen fosfataz) ve TNF-a, Prokalsitonin ve IL-6 düzeyleri değerlendirildi.

Kan ve doku örnekleri biyokimyasal olarak çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Öncelikle kontrol grubuyla(grup 3), hafif pankreatit grubu(grup 1) karşılaştırıldı. OSİ, Amilaz, Lipaz, Pct, IL-6, AST, ALT, Glukoz, WBC, LDH ve TNF-a hafif pankreatit grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$).

Bu sonuçlara göre deneysel olarak pankreatit oluşturulduğu görüldü. T.Bil ve D.Bil. değerlerinde hafif pankreatit grubunda kontrol grubuna göre artış izlenip istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

OSİ, Amilaz, Lipaz, Pct, IL-6, AST, ALT, Glukoz, WBC, LDH ve Tnf-a değerlerinde hafif pankreatit grubu(grup 1) ve ağır pankreatit grubu(grup 3) kendi arasında karşılaştırıldı. Ağır pankreatit grubunda, hafif pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$). TOS, T.Bil, D.Bil, GGT ve ALP değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p>0.05$).

Pankreas dokusundan alınan örneklerdeki OSİ, Amilaz, Lipaz, Pct, IL-6, LDH, WBC ve TNF-a değerlerinde ağır pankreatit grubunda, hafif pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$). T.Bil, D.Bil. ve TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p>0.05$).

Sonuç olarak, çalışmamızda OSİ, TNF-a, IL-6 ve Prokalsitonin'in pankreatit şiddeti ile orantılı olarak arttığı göstermiştir. Bu da bize, OSİ, TNF-a, IL-6, Prokalsitonin'in akut pankreatitli olgularda yol gösterici olduğunu ve bu hasarlanmanın patolojik sürecin süre ve şiddetinin artmasına bağlı olarak arttığını göstermektedir. Bununla birlikte, bu sonucumuzun daha detaylı ve geniş çaplı planlanmış ileri çalışmalarla teyid edilmesi gerekir.

Anahtar Sözcükler: Akut Pankreatit, Prokalsitonin,IL-6,TNF-a, Amilaz, Lipaz

ABSTRACT

Investigation of Plasma and Tissue Levels of Procalcitonin, IL-6 , Oxidative Stress Index(OSI) on Rats that Experimentally Performed Acute Severe and Mild Pancreatitis

Dr. Murat SOYALP

General Surgery Department Medical Specialization Thesis

Physiopathologic process of experimental and clinical forms of acute pancreatitis have not been illuminated yet and on this subject there are so many studies and discussions . At this study mechanisms like biliary calculi, ischemia, alcohol, endothelial trauma , increased capillary permeability and free oxygen radicals were accepted as reasons of physiopathological process.

This study was planned to evaluate blood and tissue levels of procalcitonin , IL-6 and Oxidative Stress Index(OSI), which have important roles in inflammation pathology of alleviated and severe acute pancreatitis that experimentally performed at rats.

30 Wistar albino rats were included for the study and they were equally categorized to three groups. 0.1 ml serum physiologic infused intra peritoneally with an hour intervals totally for five times to first group rats(control group). 50 µg/kg cerulein was infused intraperitoneally with an hour intervals for five times to the second group rats and mild pancreatitis was performed. And to the third group rats, 80 µg/kg cerulein was infused intraperitoneally with an hour intervals for five times and severe pancreatitis was performed. At last of 1st 5th and 24th hours blood was taken from tails of all of the rats and at last of 24th hour samples were taken from pancreas tissue. Amylase (U/L), lipase (U/L), AST (U/L) (aspartate aminotransferase), ALT (U/L) (alanine aminotransferase), WBC (white blood cell) (10³/µl), LDH (U/L) (lactate dehydrogenase), Glucose (mg/dL), total bilirubin (mg/dL), direct bilirubin (mg/dL), GGT (U/L) (gamma glutamyl transferase), ALP (U/L) (alkaline phosphatase) ve TNF-α, Procalcitonin and IL-6 levels of blood and tissue samples were evaluated.

Blood and tissue samples were studied biochemically. Results were evaluated statistically. First control group (group 3) was compared to mild pancreatitis group (group 1). In mild pancreatitis group OSI, Amilase, Lipase, Pct, IL-6, AST, ALT, Glucose, WBC, LDH and TNF-a levels were significantly increased when compared to control group ($p < 0.05$). According to these results it was seen that experimentally acute pancreatitis was performed. Total bilirubin and direct bilirubin levels were also increased at mild pancreatitis group when compared to control group but this was not statistically significant ($p > 0.05$).

Alleviated pancreatitis group (group 1) and severe pancreatitis group (group 3) were compared according to their OSI, Amilase, Lipase, Pct, IL-6, AST, ALT, Glucose, WBC, LDH and Tnf-a levels. Statistically significant increase was detected at severe pancreatitis group when compared to mild pancreatitis group ($p < 0.05$). A statistically significant increase was not seen at TOS, T.Bil, D.Bil, GGT ve ALP levels ($p > 0.05$).

At severe pancreatitis group OSI, Amilase, Lipase, Pct, IL-6, LDH, WBC ve TNF-a levels of samples taken from pancreas tissue were statistically significantly increased when compared to mild pancreatitis group ($p < 0.05$). Statistically significant difference was not seen at Total Bilirubin, Direct Bilirubin and TAS levels ($p > 0.05$).

As a result in our study we showed that OSI, TNF-a, IL-6 and Procalcitonin increase in proportion to severity of pancreatitis. And this showed us that OSI, TNF-a, IL-6 and Procalcitonin were group in acute pancreatitis cases and also showed that, this injury increased in proportion to lengthening severity of pathologic process. Besides our these results should be authorized with more detailed and broadly planned studies.

Key Words: Acute Pancreatitis, Procalcitonin, IL-6, TNF-a, Amilase, Lipase

1.GİRİŞ

Toplumlarda akut pankreatit(insidansı 15-50/100,000) çok görülen bir hastalık olmamasına karşın, mortalite oranının ağır hastalarda yüksek olması nedeniyle, etkili bir beslenme desteği gerekmektedir. Bu destekle akut pankreatitin mortalite oranı son 30 yılda %30'lardan %5-10'lara düşürülmüştür. Hafif vakalarda mortalite oranı %1.5 iken, ağır vakalarda bu oran %26'dır. Literatürde pankreasta %50 oranında nekroz geliştiğinde mortalite oranı da %50 kadar artmaktadır.

Akut pankreatit, pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize; organizmada lokal, bölgesel ve sistemik yansımaları, komplikasyonlara yol açan bir klinik tablodur.

Akut pankreatitin enflamasyonun fizyopatolojisini aydınlatmak üzere yapılan birçok deneysel çalışma, bize aynı zamanda geniş yelpazede birçok ajani çalışma ve deneme fırsatı vermektedir. İnflamasyon ve sitokinlerin, hastalığın patogenezindeki rolleri ortaya konulduktan sonra, özellikle son 20 yılda, çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır. Hastalığın oluşması ve komplikasyon gelişmesinde proinflamatuvar araçların etkisi olduğu bilinmektedir. Pankreatitte aktif rol oynayan pek çok sitokin, kemokin ve nöropeptid bulunmaktadır. Bunlar proinflamatuvar veya antiinflamatuvar fonksiyon göstermektedir. Proinflamatuvar fonksiyon gösterenler interlekin (IL-1,IL-6), tümör nekroz faktörü(TNF-a), platelet aktive edici faktör(PAF), MIP1- α ; antiinflamatuvar fonksiyon gösterenler ise C5a, IL-10 ve IL-11'dir. TNF- a'nın sepsiste merkezi bir rol oynadığı bilinmekte ancak, akut pankreatitteki etkisi tam olarak açıklanamamaktadır. Bununla birlikte, sistemik komplikasyonların geliştiği hastalarda TNF-a sekresyonu artmaktadır. IL-1, IL-6 ve IL-8'in akut pankreatitli hastalarda serum düzeyleri belirgin olarak artmaktadır. Mevcut inflamatuvar cevap indikatörlerinden farklı yeni bir diagnostik parametre prokalsitonindir(PCT). PCT'in indiklenme miktarı ve plazma seviyesi inflamatuvar reaksiyon ile orantılıdır.

Akut pankreatit patogenezinde rol aldığı gösterilen diğer önemli bir faktör de serbest oksijen radikalleridir. Literatürde serbest radikallerin akut pankreatit hastalıklarının patogenezinde ve hastalığın ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir.

Akut pankreatitin deneysel ve klinik formlarında enflamasyonunun fizyopatolojik süreçleri henüz tam anlaşılmamış olup bu alanda tartışmalar ve geniş araştırmalar devam etmektedir.

Bu çalışma deneysel olarak oluşturulan hafif ve ciddi pankreatitli ratlarda, enflamasyonun patofizyolojisinde rolü olan proklasitonin, İL-6 ve Oksidatif Stress İndeksi(OSİ) kan ve doku düzeylerini değerlendirmek amacı ile planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas

2.1.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas retroperitoneal bir organdır ve duodenumun C şeklindeki halkasından dalağın hilumuna doğru oblik olarak uzanır. Erişkin pankreası 75 ila 100 gr kadar ağırlıkta, 15 ila 20 cm uzunluktadır(1). Karın arka duvarında 1. ve 2. Lomber vertebralar hizasında bulunur(2). Yukarıda omental bursayla, anteriorda transvers mezokolonla ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir(3)(Şekil 1).

Pankreas anatomik olarak 5 kısma ayrılır:

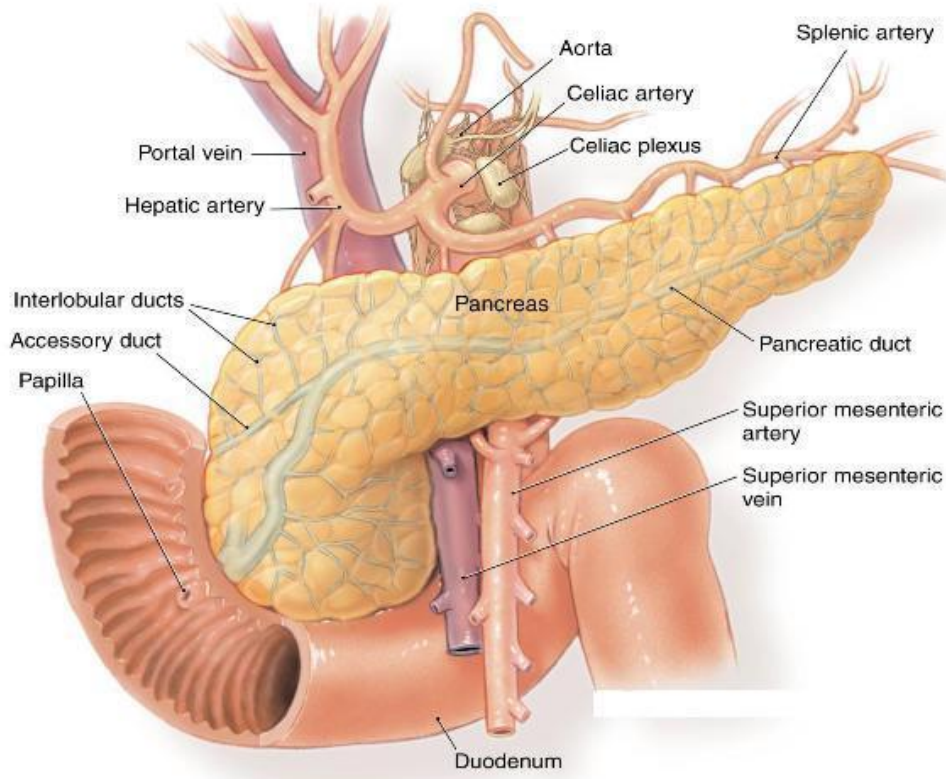
Baş: Duodenumun C şeklindeki halkasına yerleşmiştir ve transvers kolonun mezosunun arkasındadır. 2. lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları, vena kava inferior yer alır. Yukarıda portal venden, aşağıda superior mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

Processus Uncinatus: Vena kava inferiorun ön yüzüyle superior mezenterik damarların arka yüzü arasında sıkışmıştır.

Boyun: Pankreasın nispeten daralmış bir kısmı olup. Üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta ve superior mezenterik ven bulunur. Genişliği ortalama 2 cm' dir.

Gövde: Pankreasın superior mezenterik arter ve vena portanın sol tarafında kalan kısmıdır. Gövdenin üst kenarı splenik arter ve çölyak trunkusla komşudur. Alt kenarı, duodenum dördüncü kısmına, treitz ligamanına ve ilk jejunal anslara yakındır. Gövdenin ön yüzü bursa omentalisin arka duvarını yapan periton yaprağı ile örtülüdür. Gövdenin alt kenarı transvers mezokolonun iki yaprağı arasında oturur.

Kuyruk: Lienorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır ve nispeten mobildir.

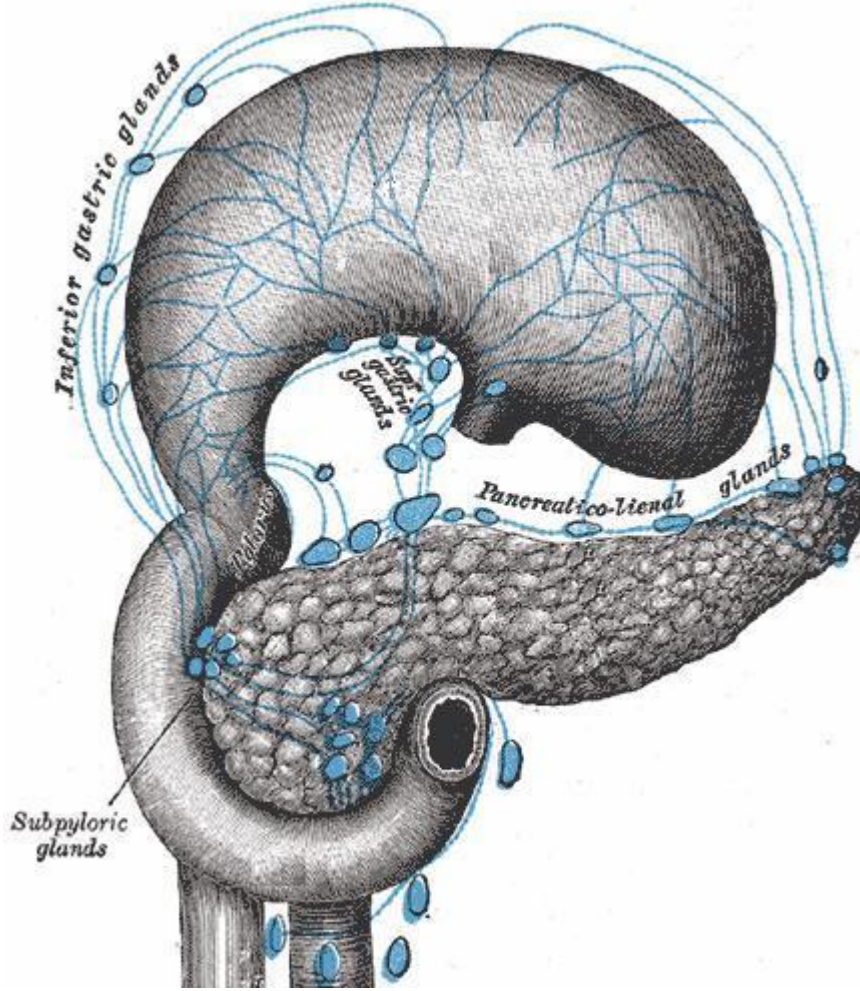


Şekil 1. Pankreasın anatomisi ve komşulukları

Arterleri: Pankreas kan akımını çölyak trunkus ve süperior mezenterik arterin birçok dalından almaktadır. Süperior pankreatikoduodenal arter, gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter ise süperior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter, pankreasın üst kenan boyunca organa pek çok sayıda küçük dallar verir.

Venleri: Venler pankreas parankiminin içindeki arterlere göre genellikle daha yüzeyledir. Arterlere paralel olarak seyreder. Pankreas başında anterior ve posterior venöz arkad vardır. Üst pankreatikoduodenal ven vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür.

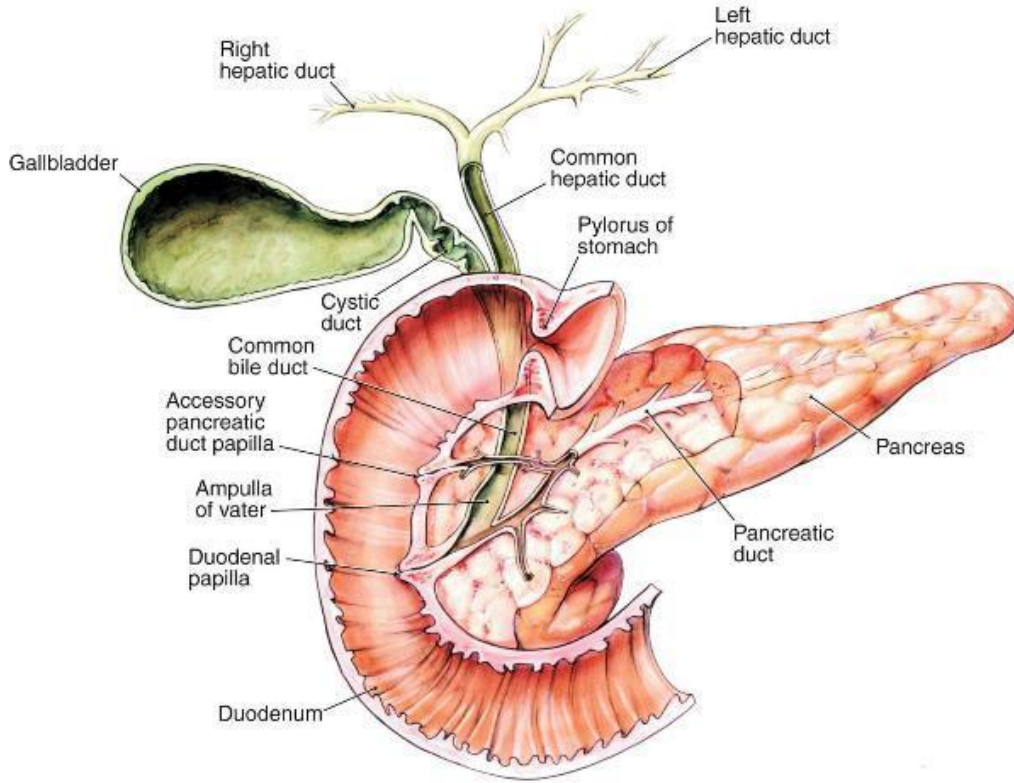
Lenfatikleri: Pankreasın lenfatik drenajı oldukça zengindir. Lenfatik damarların ve lenf nodlarının zenginliği pankreas kaynaklı tümör hücrelerinin hızlı yayılmasını sağlar. Vena lienalis ve superior mezenterik arter çevresindeki lenf düğümlerine drene olurlar(Şekil 2).



Şekil 2. Pankreasın lenfatik drenajı

Sinirleri: Sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Asiner hücreler egzokrin salgıdan sorumludurlar, adacık damarları her iki sistem tarafından innerve edilir. Parasempatik sistem endokrin ve ekzokrin fonksiyonları uyarır, sempatik sistem ise bu sekresyonları baskılar. Her ikisi de çölyak plexus yoluyla pankreasa ulaşır.

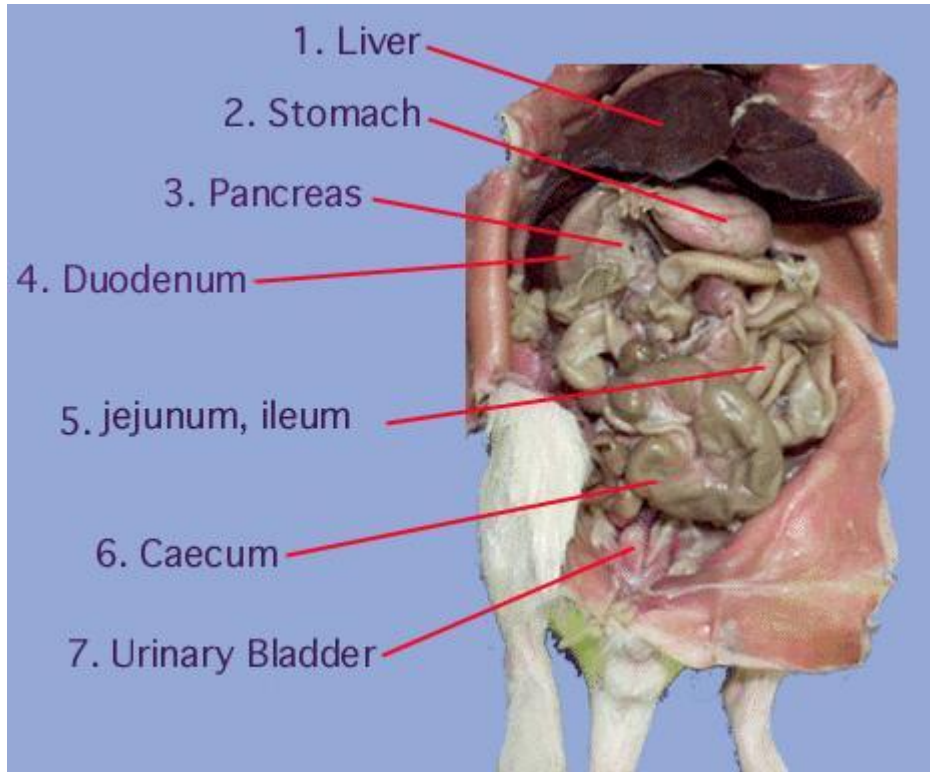
Kanalları: Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek papilla vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm. uzunluğunda 3-4,5 mm. çapındadır ve 10-15 kanalcık bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır(4,5,6).



Şekil 3. Safra yolları ve pankreatik kanal

Ratlarda Pankreas Anatomisi

Ratda pankreas dalak ile midenin büyük kurvaturunun alt bölümü, duodenum kavsi ve ileumun üst kısmı arasında mezenter içerisinde yayılmış loblar halinde yer alır. Ratlarda pankreas, intraperitoneal bir organdır ve gevşek bir yapıya sahiptir. İki daldan oluşmuştur; sol dal(baş kısmı) duodenum kavsi içinde yer alırken, sağ dal(splenik kısım) midenin büyük kurvaturunun alt kısmından dalak hilusuna kadar uzanır. Ratda safra kesesi yoktur. Karaciğerin çeşitli loblarından gelen safra kanalları, tek bir duktus(duktus koledokus) oluşturarak birleşirler. Safra kanalı duodenuma gelmeden önce bir süre pankreasta yol alır ve bu sırada pankreasta gelen ortalama 10-12 kanal burada safra kanalına açılır. Daha sonra ortak ve tek kanal halinde biliopankreatik kanal adıyla duodenuma dökülür(7). Bu kanal tam duodenuma girdiği yerden bağlanırsa, pankreas sıvısı duodenuma geçemez ve pankreas kanallarına safra reflüsü olabilir(Şekil 4).



Şekil 4. Ratlarda pankreasın yerleşimi

2.1.2. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas kütlesinin yaklaşık %85'ini egzokrin pankreas, %10'nu ekstrasellüler matriks ve %4'ünü damarlar ve majör kanallar oluştururken, endokrin doku glandın sadece %2'sini oluşturmaktadır(8)

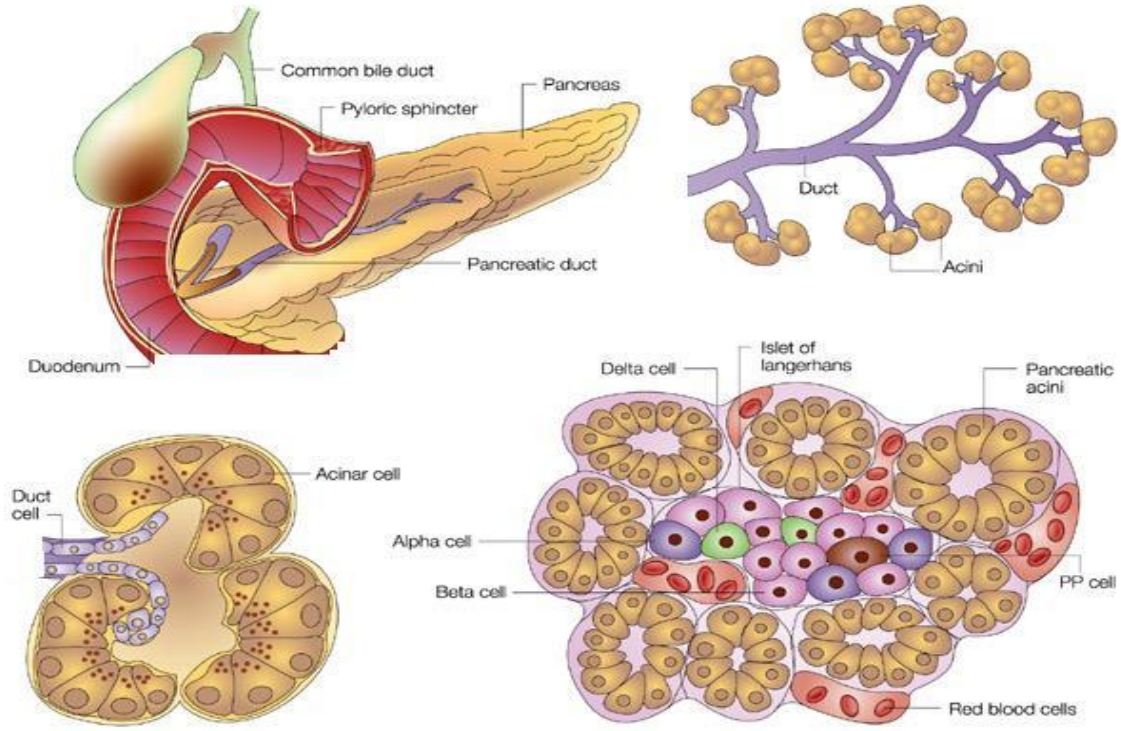
Pankreas, ekzokrin fonksiyonunu her gün 2,5 litre berrak, renksiz, 6 ila 20 gr protein içeren bikarbonattan zengin pankreatik sıvıyı salgılayarak yapar(9). Salgı izotonik ve alkalidir (pH:8,0-8,3) (10). Bu salgı duodenal içeriğin alkalileştirilmesinde ve besinlerin sindirilmesinde önemli rol oynar. Yirmiden fazla sindirim enzimini bünyesinde bulundurur(10). Pankreas, hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Endokrin sekresyon, Langerhans adacıklarından salgılanır. Langerhans hücrelerinin %60-80'ini oluşturan hücreleri insülin, %10-20'ini oluşturan alfa hücreleri glukagon salgılar, delta hücreleri ise hücrelerin yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgılanmasından sorumludur(Şekil 5).

İnorganik maddeler olarak sodyum, potasyum, klor, magnezyum, kalsiyum ve sodyum bikarbonat içerir. Bu enzimlerden, amilaz karbonhidratın, lipaz yağların inaktif olarak salgılanan tripsinojen ve ribonükleaz ise proteinin sindiriminde etkilidir(11,12).

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(amilaz, lipaz, ribonükleaz) 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(13)

Pankreas ekzokrin salgısı hormonal ve sinirsel olarak iki yolla kontrol edilir. Hormonal kontrolde duodenum ve proksimal jejunumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol oynar.

Sinirsel uyarıdan ise vagus sorumludur. Vagal uyarı, sekretin ve kolesistokinin salgısını artırır. Vagus aynı zamanda mideden asit salınımı yoluyla indirekt olarak ekzokrin pankreas salgısı üzerine etkilidir(50,51).



Şekil 5. Pankreasın histolojik yapısı

2.2. Akut Pankreatit Patofizyolojisi

Akut Pankreatit

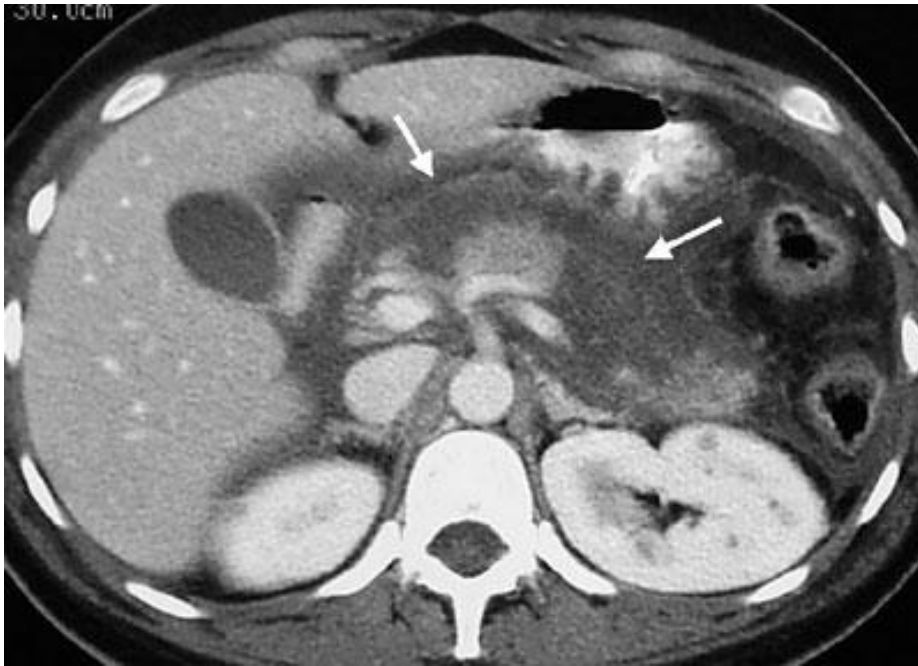
Akut pankreatit, pankreasın az fibrozisle ya da fibrozis olmadan seyreden enflamatuvar bir hastalığıdır. Klinik olarak önceden sağlıklı olan bir kişide semptomların akut başlangıcı ve atak sona erdiğinde semptomların ortadan kalkması ile karakterizedir(12). Akut pankreatit(AP) hafif, kendini sınırlayan semptomları olan bir hastalıktan multiorgan yetmezliği ile giden fulminan bir süreç ve yüksek mortaliteye kadar değişen geniş spektrumlu bir hastalıktır(20).

ABD' de her yıl %10-20'si ciddi olan ve 3000'den fazlası ölümlü sonuçlanan, 300000 yeni vaka görülmektedir. Pankreatit her yıl 4000 ölümden sorumludur ve yıllık maliyeti 2 milyon dolardan fazladır(13).

Pankreatitli hastaların çoğu parankimal ödem ile giden, uzak organ disfonksiyonu yapmayan ve sorunsuz iyileşen göreceli olarak hafif hastalık geçirmektedir. Bunun yanında, ciddi hastalıkta

yaygın pankreatik nekroz, sistemik enflamatuar yanıt sendromu(SIRS), multiorgan yetmezliği, ani klinik bozulma ve hatta ölüm meydana gelebilir(14). AP'li hastaların % 10-20'si şiddetli akut pankreatit geçirir. Akut pankreatitte mortalite oranları, hafif komplike olmayan hastalıkta %1-2, steril pankreatik nekrozda %20, enfekte nekrozda %30'dur(15)(Şekil 6).

Akut pankreatit patogenezinde temel olay olarak proteolitik bir enzim olan tripsinojenin erken intraasiner aktivasyonu gösterilmektedir(16,17,18). Zimojen granül yapısında bulunan diğer enzimleri aktive etme potansiyeline sahip olması tripsinojenin, güçlü bir proteolitik enzim olmamasına karşın patogeneizde anahtar rol almasını sağlar (16,19).



Şekil 6. Pankreatitin bilgisayarlı tomografi(BT) görüntüsü

Chiari, yüzyıl önce akut pankreatit nedeniyle ölen bir hastanın otopsi sonrası hastalığı, organın kendi sentez ettiği sindirim enzimlerine karşı yenilgisi olarak tanımlamıştır(20). Patogenez uzun yıllar karanlık kalmış ancak günümüzde deneysel hayvan çalışmaları ve hücreler üzerindeki araştırma olanaklarının gelişmesi doğrultusunda konuyla ilgili detaylı bilgilere ulaşmak mümkün olmuştur.

Pankreasın anatomik olarak yerleşiminin ulaşılması güç bir alanda bulunması, tanı esnasında hücresel düzeyli yıkımın üzerinden zaman geçmiş olması ve hastalığın yüksek düzeyde komplikasyon barındırması nedeniyle insan çalışması imkansız hal almaktadır. Deneysel araştırmalarda hayvanlar üzerinde oluşturulan akut pankreatit modellerinin insanlarda görülen akut

pankreatitle tam olarak örtüşmemesine karşın, hücre içinde erken dönemdeki yapısal ve biyokimyasal değişikliklerin benzerlikler gösterdiği düşünülmektedir.

Pankreasın retroperitoneal boşlukta kapsülsüz olarak bulunması enflamasyonun kolaylıkla yayılabilmesine neden olur. Akut pankreatitte ilk olarak ödem ve peripankreatik yağ nekrozu görülür ki bu olay akut ödematöz pankreatit olarak tanımlanabilir. Nekrozun parankime yayılmasına vasküler nekroz ve hemoraji eşlik ederek bez de disfonksiyona yol açan hemorajik nekrotizan pankreatit oluşur. Enzimatik yağ nekrozuna bağlı pankreas ve peripankreatik dokuda oluşan litik alanların fibröz bir kapsülle çevrelenmesini psödokist oluşumu ve bunların enfekte olmasını da pankreatik apse formasyonu takip eder(21).

Akut pankreatitin önemli bir özelliği de lokal ve sistemik etkilerle sonuçlanan inflamatuvar bir reaksiyonun oluşturmasıdır. Şiddeti ve komplikasyonları farklılık gösterse de akut pankreatitin tüm nedenleri hastalığın benzer klinik ve laboratuvar bulguları ile seyreder. Sonuç olarakta akut pankreatiti başlatan tüm sebeplerin ortak bir noktada bulunduğu savunulmaktadır. Akut pankreatitin erken döneminde gelişen olayların anlaşılması ile etyopatogeneizde rol oynayan temel faktörlerin tanımlanabileceği ve hastalığın şiddetini azaltan ajanların geliştirilebileceği öngörülmektedir(22,23).

Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatit tablosu farklı derecelerde görülür. Günümüzde yaygın olan düşünce akut pankreatitin asiner hücre hasarına neden olan asiner hücrelerde zimojenlerin aktivasyonu ile başladığıdır. Son yapılan çalışmalarda pankreatit tablosunun şiddetinin asiner hücre hasarı ile açıklanabileceğini desteklemektedir. Bu da inflamasyon hücrelerinin bölgeye toplanması ve aktivasyonu ile birlikte sitokin ve diğer inflamasyon mediatörlerinin üretimi ve salınımını kapsamaktadır(24).

Akut pankreatit temelde pankreas içindeki inaktif proenzimlerin, aktif hale geçmeleri ve bezin kendi kendini sindirmesi olayı kabul edilir(25). Hasar görmüş asinüs hücrelerinden interlökin(IL), tümör nekroz faktör(TNF), serbest oksijen radikalleri(26, 27) açığa çıkar. Serbest radikaller lökositleri inflamasyon sahasına çekerler. Lökositlerden açığa çıkan medyatörler ve sitokinler organizma için tahrip edicidir(28).

Pek çok teori vardır. Bunlar;

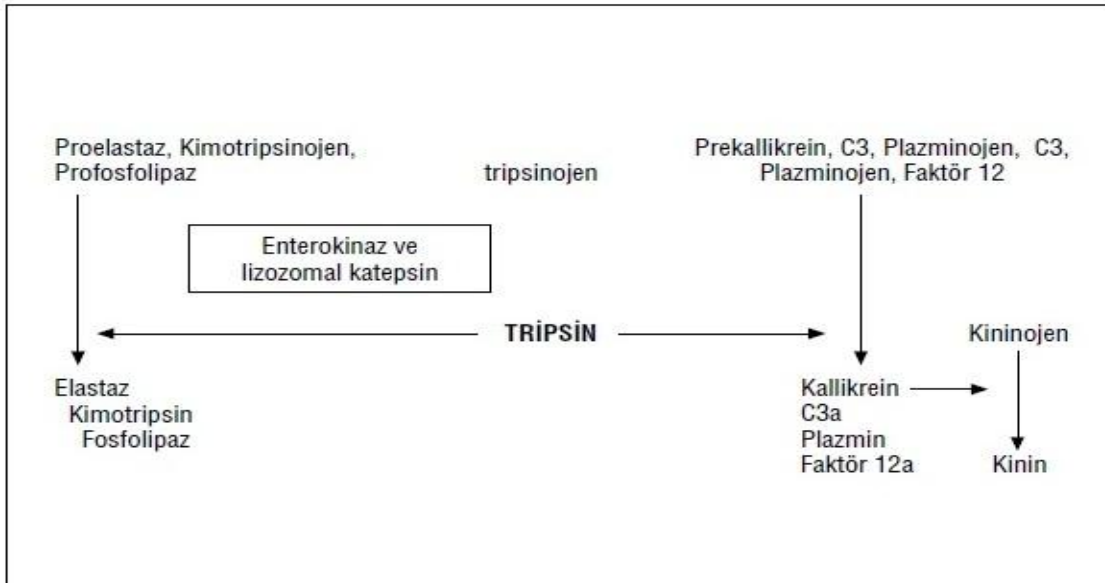
Ortak Kanal Teorisi: Safra yolu taşının ampulla vateri tıkayarak pankreatik kanalda safra reflüsüne neden olması ile pankreatik kanal mukozal bariyeri bozulur. Hem pankreatik enzimler aktive olur, hemde pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artar(29).

Obstrüksiyon-Sekresyon Teorisi: Duktal basınç artışı ve duktal yırtılma ile pankreatik enzimlerin parankime sızması sonucu oluşur. Daha çok biliyer ve alkolik pankreatitin oluş mekanizmasını açıklar(29).

Duodenal Reflü: Duodenal duvar ve oddi sfinkteri reflüyü etkin bir şekilde önler. Duodenum içi basıncın arttığı durumlarda Oddi sfinkterinde de yetersizlik mevcutsa aktif enzimler (enterokinaz) pankreas kanalını geçerek akut pankreatit oluşturabilirler. Bunun klinikteki örneği subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmiş hastalarda, postoperatif dönemde görülen akut pankreatitlerdir(29).

Pankreatik Kanal Permeabilite Artışı: Serbest oksijen radikalleri üreten bazı maddeler; akut alkol alımı (Etanol'ün direk toksik etkisi ve presipite protein tıkaçlar), akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler pankreatik kanalın geçirgenliğini arttırarak pankreatite yol açtıkları saptanmıştır(29).

Enzim otoaktivasyonu: Deneysel olarak cerulein ile pankreas salgısının uyarılması veya etiyoninle desteklenmiş kolinden fakir diyet ile besleme yapıldığında, tripsinojenin intrapankreatik otoaktivasyonu olur ve pankreatit meydana gelir(Şekil 7).



Şekil 7. Pankreatik enzimler ve kaskad sistemlerinin aktivasyonu

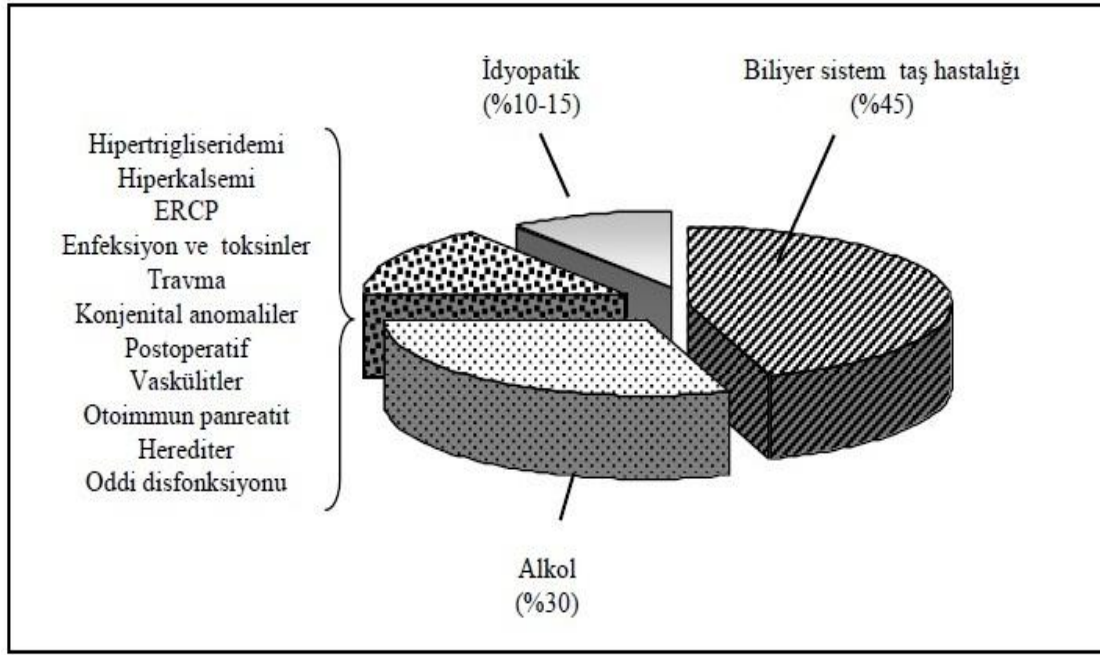
2.3. Etyolojik Faktörler

1- Safra Yollarının Patolojileri

Her ne kadar akalkülöz safra yolu patolojileriyle ilişkilendirilmiş olan akut pankreatit olguları olmuşsa da, akut pankreatitte en sık karşılaşılan safra yolu kökenli patoloji taş hastalığıdır(koledokolitiazis). Opie 1901’de akut pankreatit nedeniyle ölmüş iki hastasının otopsi bulguları olarak Ampulla Vateri’de impakte olmuş safra taşlarının varlığını bildiren ilk araştırmacı olmuştur. O tarihten bu yana bu iki durumun birlikteliği iyi bilinen bir özellik olmuşsa da, bir safra taşının hangi mekanizma ya da mekanizmalarla akut pankreatite yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Opie gözlemine dayanarak bir “ortak kanal” hipotezi geliştirmiştir. Buna göre, safra ve pankreas kanallarının hemen aşağısındaki bir seviyede gerçekleşecek bir tam obstruksiyon halinde safra akımı pankreas kanalı boyunca ilerlemekte ve pankreas dokusu da safra tuzlarının deterjan etkilerine bağlı olarak hasar görüp inflamatuvar sürece girmektedir(30)(Şekil 8).

Bu hipotez için çok önemli bazı itiraz noktaları mevcuttur. En başta, anatomik bulgular göstermektedir ki, sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğunda ortak kanal çok kısadır, o kadar kısadır ki, bu kanalı tıkayacak cesamete ulaşabilen herhangi bir taş hem safra hem de pankreas kanallarını da eşzamanlı olarak tıkar ve iki sistemi birbirinden tamamen izole edebilir. Buna ek olarak, safra yollarındaki hidrostatik basınç pankreas kanalındaki hidrostatik basınçtan ortalama olarak düşüktür ki, bu durumda safranın pankreas kanalı içinde ilerlemesinden ziyade, pankreas sıvısının safra yollarına doğru yükselmesi daha olasıdır. Deney hayvanlarında normal safra akımının diversiyona uğratılması ile pankreas kanalına doğru akışın sağlandığında akut pankreatit tablosunun gelişmediği gösterilmiştir (yine de, eğer safra akımı üzerine anormal basınç uygulanırsa pankreatit benzeri doku hasarı gözlenmektedir)(31).

Bir başka hipoteze göre Oddi sfinkterinden geçen safra taşları bu sfinkter mekanizmasını geçici olarak blokaja uğratmakta ve aktive sindirim enzimleri içeren duodenum içeriğinin pankreatik kanala geçmesine neden olmaktadır(32). Fakat sfinkterotomi gibi sıkça gerçekleştirilen işlemler sonrasında rutin olarak pankreatit gelişmediği dikkate alınırsa bu hipotezin güvenilirliği de gündeme gelir.

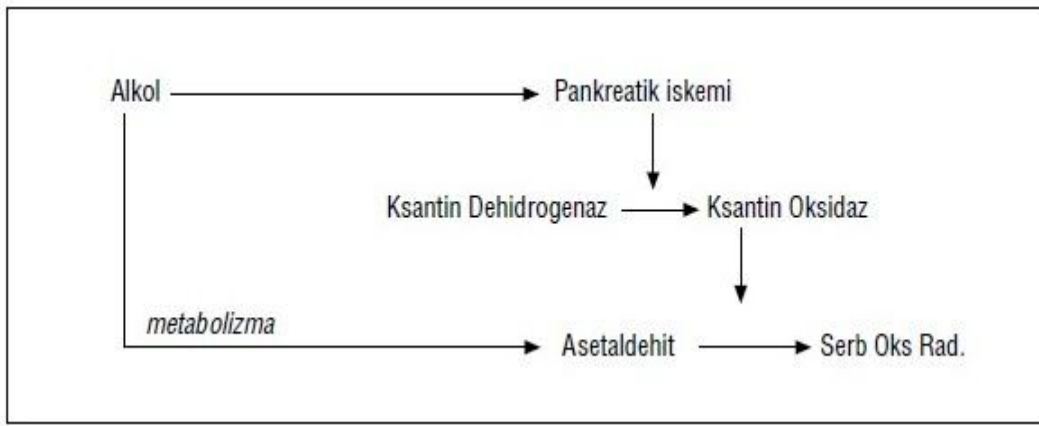


Şekil 8. Akut pankreatit etyopatogenezinde rol oynayan faktörlerin dağılımı

2- Alkol

Alkol akut pankreatit vakalarının yaklaşık 1/3 inden(%30-35) sorumludur. Alkol tüketiminin fazla olduğu toplumlarda bu oran daha yüksek olabilir. Klasik olarak kronik alkol kullanımı kronik pankreatit oluşturduğundan alkole bağlı akut pankreatit tablosu ile gelen bir hastada genellikle altta bir kronik pankreatit olduğu düşünülür. Kronik alkol kullanımı devam ettiğinde 10 ila 20 yıl içinde kronik pankreatit gelişir. Kronik alkol kullanan hastaların %10 kadarında diğer formlardan ayırt edilemeyen akut pankreatit atağı oluşur. Hastalığın erken dönemlerinde pankreatit atağı oluştuğunda altta yatan kronik pankreatitin teşhisi doku biyopsisi yapılmadığında oldukça güçtür. Alkole bağlı pankreatitin mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Oddi sfinkterinin relaksasyonu ile birlikte duodenum içeriğinin pankreatik kanala reflüsü, Oddi spazmı ve safranin pankreatik kanala reflüsü, pankreatik kanalda geçirgenliğin artması ve aşırı miktarda enzim sekresyonu, enzim aktivasyonu ve asiner hücrelerde lizozomal sekresyonların artması ileri sürülen hipotezlerdir. Alkol parasempatik tonusu artırarak kolesistokininin salınımını ve pankreas sekresyonunu uyarmak suretiyle de pankreatit oluşumunu kolaylaştırabilir. Alkol alımı sonrasında oluşan gastroduodenitin Oddi sfinkterinde spazm yaratarak pankreatit oluşturabileceği veya en azından bu mekanizmanın pankreatit gelişimine katkıda bulunabileceği de ileri sürülmüştür(33).

Diğer bir hipotez de kronik alkol kullanımının pankreatik sekresyondaki protein konsantrasyonunu artırarak küçük pankreatik kanallarda tıkanıklık oluşturması ve etanol veya metabolitlerinin asiner hücrelerde hasarlanmaya yol açmasıdır(Toksik-metabolik hipotez)(34,35). Pankreatit gelişmesi için alınması gerekli olan alkol miktarı halen tartışmalı olmakla birlikte 8-10 yıl boyunca günde 80g ve üzerinde(80-120g/gün) alkol tüketen insanların akut pankreatit gelişme riskine sahip oldukları kabul edilmektedir. Gastrik ve hepatik alkol dehidrogenaz aktivitesi düşük şahıslarda bu miktarlar daha az olabilir. Kronik alkol tütetimi olmayan bir insanda bir seferde yüksek dozda alkol alımından sonra da pankreatit oluşabilir(Şekil 9).



Şekil 9: Akut pankreatit mekanizmasına alkolün iskemi yoluyla etkisi

3- Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi akut pankreatit vakalarının yaklaşık %1-4 ünden sorumludur. Serum trigliserid seviyelerinin 1000mg/dl nin üzerinde olması akut pankreatit atağını tetikleyebilir. Literatürde 500-1000mg/dl arasındaki trigliserid seviyelerinde bile akut pankreatit gelişebileceği bildirilmektedir. Hipertrigliseridemi sonucunda oluşan akut pankreatit vakalarında ortalama trigliserid seviyeleri genellikle 4500mg/dl civarındadır. Hiperşilomikronemi ve VLDL seviyesindeki artış nedeniyle hastaların açlık serumları süt gibi bulanıktır. Özellikle lipid metabolizması bozukluğu ve ileri derecede hipertrigliseridemisi olan ve erken yaşta pankreatit geçiren çocuklarda bu ilişki belirgindir. Bu çocuklarda homozigot lipoprotein lipaz veya APO-C2 eksikliği söz konusudur. Serum trigliserid düzeyinin 400mg/dl altına çekilmesi pankreatit ataklarını engeller. Hiperşilomikronemisi olan erişkinlerin çoğunda hafif formda tip-1 veya tip-5

hiperlipoproteinemi ve serum lipid düzeyini yükselten ilave patolojiler bulunur(Kronik alkol kullanımı, obezite, diabetes mellitus, obezite, hipotiroidi, gebelik, nefrotik sendrom, östrojen, tamoxifen, kortikosteroid tedavisi gibi). Alkol kullanma alışkanlığı olan insanların çoğunda alkol alımını takiben kan trigliserid seviyelerinde geçici yükselmeler olabilir ve bu artış alınan alkol dozu ile doğru orantılıdır. Şiddetli hipertrigliseridemi olan alkolik hastaların çoğunda bir genetik lipoprotein metabolizma bozukluğu bulunur(36,37).

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitin kliniği diğer sebeplere bağlı pankreatitten farklı değildir. Karın ağrısı, bulantı ve kusma en çok görülen semptomlardır. Hiperlipemik plazmada(hipertrigliseremi) serum amilaz seviyesi ölçümü düşük sonuç verebileceğinden bu vakalarda pankreatit atağı sırasında serum amilaz seviyeleri yüksek bulunmayabilir(38).

4- Hiperkalsemi

Hiperkalsemiye yol açabilecek herhangi bir hastalıkta birlikte pankreatit görülebilir. Hiperkalsemide görülen pankreatitin patogenezinde kalsiyumun pankreatik kanallarda birikmesi ve pankreas parenkiminde tripsinojeni aktive etmesi gibi mekanizmalar sorumlu tutulmuştur(39,40).

Hiperparatiroidi tüm akut pankreatit vakalarının %0.5 inden sorumludur ve hiperparatiroidi vakalarının %0.4-%1.5 unda akut pankreatit gelişmektedir. Farelerde akut kalsiyum infüzyonunun tripsinojenin tripsine dönüşmesine, hiperamilazemiye ve akut pankreatitin morfolojik değişikliklerinin oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir(39).

Kronik hiperkalsemi olgularında pankreatit sıklığının düşük olması patogeneizde başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Seyrek olarak metastatik kemik hastalıkları, total parenteral beslenme, sarkoidoz, D vitamini toksisitesi ve yüksek dozda kalsiyum infüzyonu sonrasında da pankreatit gelişebilir(41).

5- İlaçlar ve Toksinler

Akut pankreatit vakalarının yaklaşık %0.3 ile %1.4 ünden herhangi bir amaçla kullanılan ilaçlar sorumludur ve bu sıklık giderek artmaktadır. Bugüne kadar akut pankreatite yol açtığı düşünülen 50 nin üzerinde ilaç bildirilmiştir(Tablo-2).

Herhangi bir ilacın pankreatite yol açtığını söyleyebilmek için pankreatite yol açabilecek diğer sebeplerin bulunmaması, suçlanan ilacın kesilmesinden sonra pankreatitin gerilemesi ve ilacın tekrar kullanılmasıyla pankreatit atağının tekrarlaması gibi bulguların varlığı aranır. İlaça bağlı pankreatitin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte alerjik reaksiyonlar(6-Mercaptupurin, aminosalisilatlar, sulfonamidler) veya direkt toksisite(diüretikler, sulfonamidler) olabileceği ileri sürülmüştür. Didanosine ve tetrasiklin'in alkole karşı duyarlılığı artırarak da etki gösterdiği düşünülmektedir. Geçmişte kortikosteroidler suçlanmışsa da günümüzde kortikosteroidlerin pankreatit oluşturduğuna dair güçlü deliller yoktur. Steroid kullanımına bağlı pankreatit gelişen vakaların çoğunda pankreatite yol açabilecek başka patolojilerin varlığı sözkonusudur(42,43,44).

İlaça bağlı pankreatiti klinik olarak diğer sebeplere bağlı pankreatitlerden ayırmak mümkün değildir ancak prognozu oldukça iyidir(44). İlaç kullanım anamnezinin dikkatle sorgulanması tanıda yardımcı olabilir.

Bazı toksinlerin vücuda alınması da pankreatit oluşturabilir. Batı Hint adalarında yaşayan bir akrep türü olan 'Titius Trinitatis' zehiri akut pankreatite yol açar. Akrep toksini muhtemelen pankreatik nöronlardan asetilkolin salınımını artırarak pankreatik asiner hücrelerin aşırı stümlasyonuna sebep olarak pankreatit oluşturmaktadır. Antikolinesteraz insektisitler de aynı mekanizma ile pankreatit oluşturabilirler(45).

6- Diğer Nedenler

Hiperparatiroidizmle gelişen hiperkalsemi hallerinde hem akut hem de kronik pankreatit formlarının ortaya çıkabildiği bilinmektedir ki, bu durumda yukarıda anılan çökeltme ve kanal obstruksiyonunun rol oynadığı hemen hemen kesindir. Helmintik infestasyonlar da özellikle Uzak Doğu için etyolojide önemli bir etken olabilmektedir(Ascaris lumbricoides). PRSS1 adlı katyonik tripsinojen genindeki mutasyonlarla çok sayıdaki ailede herediter pankreatit formlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir(46).

Pankreas divisum (Wirsung ve Santorini kanallarının birleşmeme hali) olgularının %20 ile 45'inde pankreatit geliştiği gözlenmiştir, fakat bu olguların nedenini açıklamaya yönelik sağlam bir hipotez henüz geliştirilememiştir(47).

Ciddi azotemi, çeşitli vaskulit formları ve akrep zehri gibi çok değişik faktörlerin akut pankreatit olgularında açıklayıcı tek etken olabildiği vakalar bildirilmiştir(Tablo1).

Metabolik	Mekanik	Vasküler	İnfeksiyöz
Alkol	Kolelitiazis	Postoperatif	Kabakulak
Hiperlipoproteinemi	Postoperatif	Periarteritis nodosa	Viral
Hiperkalsemi	Posttravmatik	Sistemik lupus	hepatitler
İlaçlar ve toksinler	ERCP	Ateroembolizm	Koksaki
Tiazid diüretikler	Wirsung	İmmünolojik	virüs
Furosemid	obstruksiyonu		Echovirüs
Kortikosteroidler	Duodenum		
Gebelik	obstruksiyonu		
Üremi	Tümörler		
Hipotermi	Askariazis		

Tablo1. Akut pankreatitte etyolojik faktörler

Safra yolu hastalıkları ve alkolizm tüm akut pankreatitlerin %90'ından sorumludur. Biliyer patolojiler birinci sıklıktaki nedeni oluşturur(48). Safra taşı hastalığı ile diğer akut pankreatit yapan sebepler(pankreatik kanalın helmantik enfestasyonu, ya da kanalın tümörle obstruksiyonu) arasında ortak bir fenomen, sürmekte olan pankreatik salgının obstrükte bir lümene dökülmesinden kaynaklanan duktal hipertansiyondur. Artan intraduktal basıncın küçük kanalların yırtılmasına ve pankreatik sıvının parenkime akmasına neden olduğu öne sürülmüştür. Pankreatik duktal sıvının pH'sı bikarbonat sekresyonu ile 8-9 arasında tutulsada pankreatik dokunun 7 olan interstisyel pH'sı proteaz aktivasyonu için uygun ortam sağlar(49).

Pankreatik duktal hipertansiyon ve obstruksiyon akut pankreatiti başlatan faktörler gibi görünse de duktal hipertansiyonun pankreatik hasarı başlattığı mekanizma hala inceleme altındadır(50). Normal pankreasta sindirim zimojenleri ile lizozomal hidrolazlar hucre icinden birbirinden ayrı organellerde bulunurlar. Ancak, duktal obstruksiyona, hipersekresyona, ya da hucresel hasara yanıt olarak asiner hucre icinde bu maddeler aynı ortamda bulunursa tripsinojenin katepsin B ile aynı ortamda bulunmasıyla aktive tripsin ortaya çıkar. Bu da diğer sindirim zimojenlerini aktive eder. Bu aktive sindirim enzimleri pankreatik asiner hucrelerin icinde pankreatite neden olan otosindirimi başlatır(49).

2.4. Prognostik Göstergeler

Klinikte en sık kullanılan skorlama sistemleri Ranson(Tablo 2) ve İmrie skorlama sistemleridir(Tablo 3).

Ranson Kriterleri

<u>Safra taşlarına bağlı olmayan akut pankreatit için kriterler</u>	
Kabul Anı	İlk 48 Saat
Yaş > 55	Hct düşüşü > 10
BK > 16000/mm ³	BUN artışı > 5 mg/100 mL
Kan glukozu > 200mg/dL	Serum kalsiyumu < 8 mg/dL
LDH > 350 IU/L	Arteriyel PO ₂ < 60 mm Hg
AST > 250 U/ Dİ	Baz açığı > 4 mEq/L
	Tahmini sıvı sekestrasyonu > 6 L
<u>Akut safra taşı pankreatiti için kriterler</u>	
Kabul Anı	İlk 48 Saat
Yaş > 70	Hct düşüşü > 10
BK > 18000/mm ³	BUN artışı > 2 mg/100 mL
Kan glukozu > 220/100 mL	Serum kalsiyumu > 8 mg/dL
LDH >400IU/L	Arteriyel PO ₂ < 60 mm Hg
AST > 250 U/ Dİ	Baz açığı > 5 mEq/L
	Tahmini sıvı sekestrasyonu > 4 L

Tablo 2. Ranson'un pankreatit için prognostik göstergeleri(51).

Pozitif kriter sayısı ikiden azsa mortalite genellikle sıfırdır. Üç ila beş arası pozitif bulgu varsa mortalite % 10-20, yediden fazla ise %50'den yuksektir(51).

Ranson prognostik skorlaması	Mortalite
0-2	% 2 destek tedavisi ile düzelme sağlanır.
3-4	% 15-40 yoğun bakım gerekir.
5-6	% 40-50 yoğun bakım ünitesinde takip gerekir.
7-8	% 100

Tablo 3: Ranson prognostik skorlaması(52)

Glaskow (İmrie) kriterleri

Ranson kriterlerinin bir modifikasyonudur(Tablo 4)(53,54). Değerlendirme için 48 saat beklenmelidir. İmrie değeri arttıkça ciddi akut pankreatit geliştiği kabul edilir.

Kriterler	Değerler
Yaş	> 55
Lökosit sayısı (x1000/mm ³)	> 15
Glukoz (mg/dL)	> 180
BUN (mg/dL)	> 45
LDH (U/L)	> 500
Albumin (gr/dL)	< 3.2
PaO ₂ (mmHg)	< 60
Kalsiyum (mg/dL)	< 8
AST (U/L)	> 200

Tablo 4. Modifiye Glasgow(İmrie) kriterleri(54).

Apache II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation)

Sensitivite ve spesifitesi en yüksek testtir. İlk başvurudan itibaren hastaların bazı fizyolojik işlevleri, önceki sağlık durumları, yaşları ve genel sağlık durumlarına göre 24 saat ara ile değerlendirilir ve 48. saatteki değerler belirlenip skorlanır. Apache II skoru arttıkça mortalite de artar.

Apache-II kriterleri:(55)

A- Fizyolojik değişkenler

- 1-Isı
- 2-Ortalama arteriyel kan basıncı (mmHg)
- 3-Nabız
- 4-Solunum sayısı
- 5-Arteriyel pH
- 6-PaO₂ (mmHg)
- 7-Serum Sodyumu
- 8-Serum Potasyumu
- 9-Serum Bikarbonat (mmol/L)
- 10-Serum kreatinin seviyesi (mg/dL)
- 11-Hematokrit (%)
- 12-Beyaz küre sayısı
- 13-Glasgow koma skoru

B- Yaş

C- Kronik sağlık problemi

Balthazar skoru

Bilgisayarlı tomografiyi(BT) değerlendirmek için Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma tablo 5' te görülmektedir(56, 57).

BT bulgusu	Derece skoru
Normal pankreas	0
Pankreasın fokal yada diffüz büyümesi	1
Peripankreatik enflamasyonla birlikte bezin anormal görünmesi	2
Tek yerleşimli sıvı birikintisi	3
Pankreasın bitişiğinde iki ya da daha fazla sıvı birikinti odağı ve/veya pankreas içinde yada dolayında gaz varlığı	4

Tablo 5: Balthazar tarafından yapılmış olan klasifikasyon ve BT şiddet skoru(11)

BT şiddet indeksi, BT derece skoru ve nekroz skoru toplamından oluşmaktadır. Hesaplanan BT şiddet indeksi BT görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Şiddet indeksi arttıkça mortalite ve morbidite de artar(Tablo 6)(56).

Nekroz oranı (%)	Nekroz skor
Yok	0
% 30' dan az	2
% 30-50 arası	4
% 50' den çok	6

Tablo 6: Balthazar BT şiddet skoru(56)

Mc Mahon kriterleri:

Aspire edilen peritoneal sıvının ksantokromi derecesinin standart bir renk ile karşılaştırılmasına dayanır. Ksantokromi derecesinin artışı pankreatitin şiddetiyle doğru orantılıdır(56).

2.5. Tedavi

Asıl tedavi medikaldir. Vital bulgular yakın monitörize edilmeli, hastalar yatırılarak gerekirse yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

A) Sıvı elektrolit tedavisi

En önemli basamaktır. Sıvı sekestrasyonuna bağlı hipovolemi olmaktadır. Hipokloremi, hipokalemi hipomagnezemi, hipokalsemi ve hiperglisemi görülebilir. Replasman yapılmalıdır. Kristaloidler ve kolloid sıvılar(albumin, taze donmuş plazma ve kan) kullanılmalıdır.

Ağır pankreatit tedavisinde diüretik tedaviden kaçınılmalıdır.

B) Ağrının giderilmesi

En önemli semptom olup meperidin verilir. Perkutan splanik sinir bloğu, epidural anestezi de uygulanabilir. Morfinin kullanılabileceğini ifade eden görüşler de mevcuttur(58).

C) Beslenmenin düzenlenmesi

Gastrointestinal motilite düzelene kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Karın hassasiyeti ve ağrının düzelmesi ile tekrar beslenme başlanır. Enteral nütrisyon önemlidir. Tanı ve tedavi amaçlı cerrahi girişim gerektiren hastalarda beslenme jejenostomisi konmalı, cerrahi girişim yapılmıyacaksa stabilite sağlandıktan sonra beslenme tüpleri ile naso-enteral yol ile olabildiğince hızlı bir şekilde enteral beslenme başlanılmalıdır(58, 59). TPN, uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda tercih edilmelidir.

Alkol alımına son verilmeli. Eğer değişik derecelerde pankreas yetersizliği gelişirse(malabsorbsiyon, steatore, DM) bunlar ile de ayrıca mücadele edilebilir.

D) Pankreatik eksokrin salgının azaltılması(60).

1) Oral stop: İndirek yolla etkilidir.

2) N/G dekompresyon, üriner kateter, CVP kateteri: İndirek yolla etkilidir.

3) Mide asit inhibisyonu: H2 reseptör antagonistleri, antiasitler. İndirek yolla etkilidir.

4) Antibiyotik: Sekonder kontaminasyon ve bakteriyel translokasyonun neden olduğu infeksiyon durumları, nekrotizan pankreatit ve biliyer obstrüksiyonlar da antibiyotik verilmelidir. Pankreas içine en iyi penetre olan antibiyotikler quinolon grubu, klindamisin, metronidazol, mezlosilin ile imipenemdir. Antibiyotikler; nekrotik pankreatitte sepsisi azaltır.

5) Supresyon:

a) Antikolinergikler: Direk non-hormonal yolla etkilidir(61).

b) Glukagon, kalsitonin: Direk hormonal yolla etki eder.

c) Somatostatin, octreotid: Direk hormonal yolla etkili.

d) Kolesistokinin reseptör antagonistleri(proglumide):

E) Otodigestif pankreatik enzim inhibisyonu

1) Gabexate: Proteaz, Fosfolipaz A inhibitörüdür(62).

2) Aprotinin: Tripsin ve kallikrein inhibitörüdür.

3) TDP(Taze donmuş plazma)

4) Plazmin ve tripsin inhibitörü.

5) Fosfolipaz A inhibitörleri.

F) Serbest oksijen radikallerinden pankreasın korunması

Süperoksit dismutaz ve katalaz gibi serbest oksijen radikal yakalayıcıları ile allopürinol gibi ksantin oksidaz inhibitörleri deneysel aşamada pankreatit seyri üzerinde etkili oldukları gösterilen diğer moleküllerdir(63, 64).

G) Toksik intraperitoneal içeriğin eliminasyonu:

Peritoneal diyaliz uygulanır.

H) Respiratuar destek

PaO₂ ve akciğer fonksiyonlarının monitorizasyonu yapılmalıdır. Arteriyel hipoksemide(PaO₂ < 70 mmHg) oksijen tedavisi gerekir. Sık aralıklarla arteriyel kan gazı bakılmalı, ARDS gelişirse erken endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir(65,66).

K) Cerrahi

Endikasyonlar

- 1) Ayırıcı tanı güçlüğü, teşhiste şüphe: Laparotomi yapılır.
- 2) Sepsis tedavisi: Absenin tedavisi antibiyotik, cerrahi, drenaj ve irrigasyon.
- 3) Birlikte olan safra yolları hastalığının tedavisi: Kolesistektomi, koledok eksplorasyonu, ERCP, PTK .
- 4) Tıbbi tedaviye cevap vermeyen, komplikasyon gelişen, nekrotizan ve hemorajik pankreatitler.
- 5) Düzeltilemeyen bilier pankreatit.
- 6) Enfekte pankreatik nekroz .

Ağır akut pankreatitte cerrahi tedavinin iki amacı vardır.

- 1) Nekrotik dokuları temizlemek.
- 2) Pankreas salgısını dışarı drene etmek(67).

Uygulanan cerrahi yöntemler:

- 1) Kolesistektomi, Kolesistostomi, koledok eksplorasyonu ve T - tüp(65).
- 2) Debridman yada debridman ve açık packing(marsupializasyon) uygulaması (45).
- 3) Drenaj, Nekrozektomi, Total ve Totale yakın pankreatektomi, whipple uygulaması(68).
- 4) Sık relaparatomiler(69).
- 5) Triple ostomi(kolesistostomi, gastrostomi, beslenme jejunostomisi)(65).
- 6) Zipper ameliyatı.

2.6. Morbidite ve Mortalite

Akut pankreatitte mortalite oranı %10 iken, enfekte nekrotizan pankreatit ve hemorajik pankreatitte yaklaşık olarak %35' tir. Sebebi en sık sekonder enfeksiyonlar ve sepsistir(70, 71).

Mortalite, sistemik organ yetmezlikleri ile ilişkilidir. Akciğer yetmezliği en sık görülen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multiorgan yetmezliğinin bir işaretidir.

405 vakalık bir otopsi çalışmasında, pankreatit oluştuktan sonraki ilk yedi gün içinde ölenlerin %95' inde mortalite sebebi pulmoner ödem ve konjesyon iken, yedinci günden sonra ölenlerin %77' sinde enfeksiyon mortaliteden sorumlu olarak bulunmuştur(72, 70, 73).

Pulmoner sisteme ait komplikasyonlar dolaşımdaki fosfolipaz A anomalilerine veya surfaktan anomalilerine bağlı olabilir. Ayrıca pankreatik inflamasyon sırasında salgılanan sitokinlerin ve reaktif oksijen radikallerinin, akciğer parankiminde oluşturduğu ciddi hasar da rol oynamaktadır.

2.7. Prognoz

Adult solunum yetmezliğine götüren progresif akciğer hasarı hastalığın şiddeti ile paralel olup kötü prognozu gösterir. Hipokalsemi prognozun kötü olduğunu gösterir. Apache II skoru > 8, Ranson kriteri > 3 olan hastalar ile şok, böbrek yetmezliği, pulmoner yetmezlik eşlik eden hastalarda şiddetli akut pankreatitten bahsedilebilir.

2.8. Prokalsitonin

1- Moleküler Yapısı

Prokalsitonin, kalsitoninin(32 aminoasitlik bir peptid yapısındadır) öncül hormonuna eşdeğer bir dizilim gösteren 116 aminoasitlik bir proteindir. Normal metabolik koşullarda hormonal olarak aktif olan kalsitonin formu tiroid dokusu içerisinde yerleşmiş C-hücrelerince belirli hücre-içi proteolitik süreçlerle Prokalsitonin prohormonunun işlenmesi sonrasında açığa çıkar ve bu hücrelerden dolaşıma salınır. Dolaşımda normal koşullarda Prokalsitonin düzeyi(< 0.05ng/ml) çok düşüktür(74).

Bakteriyel enfeksiyonlar CALC-1 gen ekspresyonunda önemli bir artışa neden olurlar ve bu sürecin sonrasında tüm parenkimal dokularda ve vücuttaki tüm diferansiye hücre tiplerinde yapısal bir yanıt olarak Prokalsitonin üretimi ve salınımı başlar. İşte bu nedenden ötürü, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar veya sepsis varlığında hastalardan alınan kan örneklerinde önemli miktarlarda Prokalsitonin varlığı gösterilebilir(75).

Hem in vivo, hem de in vitro ortamlarda Prokalsitonin molekülü hayli stabildir. Prokalsitonin molekülünün in vivo yarı-ömrü yaklaşık 24 saattir.

2-Prokalsitonin ve Klinik önemi

Ciddi enfeksiyonlar ile enfeksiyöz nedenlere bağlı olmayan sistemik inflamasyonların oluşturdukları klinik tablolar birbirine çok benzemektedir. Bu iki durumun ayırıcı tanılarının yapılabilmesi, hastalara gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmasını önleyerek, uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmasını sağlayacaktır. Böylece morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin de azalması mümkün olabilecektir(76).

İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immün yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametre vardır. Bazı özgül laboratuvar testleri, devam eden inflamasyonun tipini ve aktivitesini belirler; ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlemi ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır(77). PCT; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir(77).

3- Prokalsitoninin Farmakokinetiği

Endotoksin uyarımı sonrasında 2 ile 3 saat içerisinde Prokalsitonin değerleri artmaya başlar ve ciddi sepsis ve septik şok hallerinde 200 – 300 ng/ml değerlerine ulaşabilir. Başarılı bir tedavi girişimi sonrasında Prokalsitonin değerleri düşer ki, bu durum prognozda pozitif bir belirteçtir. Prokalsitonin değerlerinin yüksek kalması veya daha da artması kötü prognoza işaret eder. Tipik olarak endotoksin uyarısı sonrasında 2 ile 3 saat içerisinde artış gösteren Prokalsitonin değerleri daha sonra ani bir sıçrama yaparak 6 ile 12 saat arasında bir platoya ulaşır. Genellikle ilk 48 saat Prokalsitonin konsantrasyonları yüksek kalma eğilimindedir. Sonraki 2 gün içerisinde de ilk değere doğru düşme eğilimindedirler(78).

4- Sepsis Belirteci Olarak Prokalsitonin

Polimeraz Zincir reaksiyon(PCR) teknolojisi ile yapılan nicel(kantitatif) ölçümlerde septik koşullanma olan tüm dokularda kalsitonine ait messenger-RNA'nin anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir. Parenkimal hücreler(karaciğer, akciğer, böbrekler, yağ ve kas dokusunun hücreleri) en büyük doku kütlelerine sahip olup sepsis halinde dolaşımdaki artmış PCT oranlarından birinci derecede sorumludurlar. Klasik sitokin yanıtlarıyla karşılaştırıldığında kalsitonin messenger-RNA'sının transkripsiyonel ekspresyonu sepsis varlığında daha yaygın bir up-regülasyona gitmektedir(80).

PCT'nin diğer pek çok moleküle göre avantajı, ciddi sistemik bakteriyel infeksiyonlarda ve sepsis olgularında erken evrede ve çok özgün olarak artış göstermesidir. İnfeksiyöz uyarının konakla temasından sonraki 3 ile 6 saat içerisinde bile PCT değerleri yükselmektedir. Viral infeksiyonlarda, kronik inflamatuvar süreçlerde, oto-immün bozukluklarda ve subakut endokardit gibi yavaş infeksiyonlarda PCT değerleri normalde düşüktür. Sepsis hallerinde genel olarak 1-2ng/ml'nin üstünde PCT ölçümleri beklenir ve sıklıkla değerler 10 ile 100 ng/ml'nin arasında çıkar. Bu değerler dikkate alındığında, yukarıda sayılan pek çok farklı klinik antiteden sepsisi ayırt etmede PCT genel olarak başarılı gözükmektedir(79).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de etkin bir parametre olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım ortamlarında özellikle de ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında antibiyoterapiye devamın ya da ilaç değişiminin öngörülmesinde kayda değer fayda sağlamakta ve toplam tedavi maliyetlerini azaltmaktadır(81-82).

5- Referans Değerler

Prokalsitonin konsantrasyonları, kişiden kişiye bağışıklık yanıtının anlamlı fark göstermesi ve farklı klinik tablolarda yanıtın değişmesi dikkate alındığında aynı infeksiyöz odağın birbirinden farklı Prokalsitonin konsantrasyonları oluşturması muhtemeldir.

Prokalsitonin ölçümleri için optimal eşik değerler bu nedenle değişkendir ve şu parametrelere göre özel belirlenir:

- klinik düzen(acil servis, yoğun bakım üniteleri, post-operatif hasta grubu, travma olguları gibi)
- infeksiyöz odağın yerleşimi ve etkisinin genişliği (menenjit, intraabdominal sepsis, ventilatörle ilişkili pnömoni gibi)
- ko-morbiditeler(bağışıklık baskılanması gibi)
- klinik hedefler(tanı, prognoz, antibiyotik planı gibi)

Bu nedenlerden ötürü Prokalsitonin ölçümleri diğer klinik bulgular ve ölçümlerle birlikte her bir özgün problem için ayrı ele alınmalıdır(83,84).

6- Sitokinler ve Prokalsitonin

Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı PCT yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrasındaki PCT artışı, TNF-a ve IL-6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF-a 90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. PCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır.PCT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra PCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF-a ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir(86,87).

Ayrıca nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte TNF, IL-1, IL-2 ve IL-6 verilmesi de PCT düzeyinde bir artışa yol açmaktadır. Kanser tedavisi için TNF ya da IL-2 uygulanan hastalarda da PCT'nin önemli miktarda salınımı gözlenmektedir(88,87).

TNF-a ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; PCT'nin aksine bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. PCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir(86,87).

IL-6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak PCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir(39).

IL-8 plazma konsantrasyonları enfeksiyon dışı etiyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır. Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile enfeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, PCT'ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir(86).

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş PCT de görülmemektedir. PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir(86).

CRP karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteinidir. PCT'ye benzer şekilde enfeksiyonlarda ve özellikle de bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir. CRP, enfeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilir bir belirteçtir. Ancak, PCT'den farklı olarak hafif inflamatuvar reaksiyonlar da CRP'yi uyarabilir. CRP plazma düzeyleri viral enfeksiyonlar, transplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda yükselebilmektedir(86).

Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı PCT'den yüksek, ancak özgüllüğü daha düşük bulunmaktadır. Bu yüksek duyarlılık bazı klinik durumlarda yararlı olabilse de yoğun bakım hastalarında bir sakınca olarak yorumlanmaktadır. Bunun nedeni, enfeksiyon düzeldiği ya da septik tablo gerilediği halde CRP düzeylerinin hala yüksek değerlerde ölçülebilmesidir. Ayrıca akut bakteriyel enfeksiyon bulunmadığı durumlarda da patolojik CRP değerleri saptanmıştır(86,89).

Sonuçta, CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyarılarla da indüklenmekte, PCT'den daha yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanmakta, bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. PCT bu nedenlerden CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir(86).

2.9. Akut faz reaktanları

Karaciğer hücrelerinin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden akut faz reaktanlarının artması için belirli bir süre geçmesi gerekir. Özellikle IL-1 beta, IL-6 ve TNF-a vasıtası ile sentezlenmektedir. 4-5. haftadan itibaren fetus tarafından yapılmaya başlanır(90,91).

Akut faz reaktanları enfeksiyon travma veya hucre sel hasar sonucu karaciğerden sentezlenen proteinlerdir. Bunlar arasında C-Reaktif protein(CRP), fibrinojen, fibronektin, haptoglobulin, prokalsitonin(PCT), Serum Amiloid A (SAA), alfa 1 asit glikoprotein, C3 kompleman sayılabilir.

Yukarıda sayılan her bir akut faz reaktanının plazma yarılanma omurleri ve enflamasyona yanıt hızları birbirinden farklıdır. Serum duzeyi ilk artan akut faz reaktanları CRP ve serum amiloid A'dır. Ancak bulunan yuksek değerlerin enfeksiyoz veya nonenfeksiyoz nedenlere bağlı olup olmadığının tespit edilmesi zordur(92,93).

1- Sitokinler

Çeşitli yaş gruplarında sepsisin etiopatogenezeine yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girmesinden itibaren immun mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin ve enflamasyon mediyatörlerinin rol aldığı gösterilmiştir(94). Artmış sitokin seviyesi inflamatuvar procese karşı oluşan primer konakçı cevabıdır. Sitokinler makrofajlar, lenfosit ve endotelial hücrelerden salınan glikoproteinlerdir. Yarılanma ömürleri kısadır. Sistemik inflamatuvar yanıt(SIRS) gelişiminde proinflamatuvar sitokinler(IL-6, TNF-a, IFN- γ) ile antiinflamatuvar sitokinler(IL-4,IL-10) arasındaki denge, klinik belirtilerin ortaya çıkmasında çok önemlidir. Proinflamatuvar sitokinler, eksojen patojenlere karşı etkili bir savunma yapmakla görevlidirler. Ancak aşırı üretimleri zararlı olabilir ve doku hasarı yapabilir. Antiinflamatuvar sitokinler ise, inflamatuvar sureci azaltıcı ve homeostasisi tekrar sağlayıcı özelliklere sahiptir ancak fazla üretilmeleri, immun fonksiyonların bozulmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle, IL-10'un sürekli yüksek bulunması veya IL- 10/TNF-a oranının yüksek olması, kötü prognoz işareti olarak kabul edilebilir. IL- 6/IL-10 oranının yüksek olması da kötü prognoz işaretidir ve şok, multiorgan yetersizliği ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur (95). Sitokinlerin (ozellikle IL-1, IL-6, TNF-a, IL-8) ve bunlarla ilişkili reseptörlerin artışı ile sepsis arasında ilişki tam olarak kurulamamış ve bu sitokinlerin sepsis dışı birçok hastalıkta ciddi olarak artış gösterdiği belirlenmiştir(96,97). TNF-a, IL-1, IL- 6 sepsiste akut faz cevabının major mediatorleridir.

2- Tümör nekroz faktör-alfa(TNF-a)

Kaşektin olarak bilinen TNF-a T hücresi, makrofaj, naturel killer hücrelerinin lipopolisakkaritle uyarılması ile salgılanmakta. İnflamatuar cevabın önemli bir mediatörü olmakla beraber diğer mediatörleride uyarır. IL-2 yi uyararak T hücrelerinin proliferasyonunu artırır (98,99). Yapılan birçok hayvan deneylerinde hipotansiyon, asidoz, kapiller sızıntı, akciğer odemi, akciğer ve böbrekte hemorajik lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir(100). TNF-a antikorlarının ise oluşan bu etkilere karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. TNF-a'nın sepsis ve septik şoktaki rolünü araştıran bir çok çalışma yapılmıştır.

3- İnterlökin-6(IL-6)

Doku hasarı ve inflamasyona cevap olarak monosit, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi hücreler tarafından salınan bir sitokindir. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen, SAA gibi akut faz reaktanların sentezinde, T hücre proliferasyonunda ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynar. IL-6'nın en önemli biyolojik etkinliği, B lenfosit maturasyonunu stimule etmesidir. IL-6'nın etkisiyle B lenfositler, immunglobulin sentezleyebilen olgun plazma hücrelerine farklılaşırlar(101,102,104). Kandaki IL-6 seviyesinin 1000 pg/ml'den yüksek olması organ disfonksiyonu ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir(103).

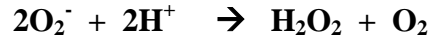
C-Reaktif Protein'nin sentezini uyardığı için, bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'den önce yukselebileceği ve daha erken tanı imkanı sağlayacağı ileri sürülmüştür(102). Ancak kan düzeylerinin hemen zirveye ulaşmasına rağmen yarı omru kısa olduğu için dolaşımda erken kaybolmaktadır(95). Klinik olarak sepsis düşünülen hastalarda ilk 48 saatte IL-6 ile birlikte CRP'de bakılması, her birinin tek tek bakılmasından daha duyarlı olacağı görüşü ağırlık kazanmıştır. Yapılan bir çok çalışmada sepsis vakalarında %64 ile %100'e varan oranlarda IL-6 seviyesinin plazmada yükseldiği saptanmıştır(104,105,106).

2.10. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya fazla sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan güçlü reaktif metabolitlerdir, fizyolojik metabolizmada sentezlenebildikleri gibi eksojen olarak da alınabilirler. Süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi moleküller serbest radikallere örnek olarak verilebilirler(107,108).

Enerji metabolizmasında ürün olarak şekillenebildikleri gibi fagositozu takiben bakterisid amaçlı olarak da sentezlenebilirler. Elektron transport zincirinde moleküler oksijene tek elektron transferiyle oluşan superoksit anyonu, superoksid dismutaz(SOD) katalizörlü şekilde hidrojen perokside, bu da katalaz ve selenoenzim olan Glutasyon peroksidaz(GSH-Px) katalizörlüğünde suya redüklenerek detoksifiye edilir(109).

SOD



Serbest radikallerin zararlı etkisine karşı organizmadaki koruyucu sisteme antioksidan savunma sistemi adı verilir. Endojen-eksojen, enzimatik-enzimatik olmayan şekilde değişik sınıflandırmalara tabi tutulabilen antioksidan sistem sağlıklı şartlarda serbest radikal üretimiyle denge halinde bulunur. Stres, yaşlılık, beslenme bozukluğu, sigara gibi birçok faktörün etkisi altında serbest radikal üretimindeki artış ve/veya antioksidan sistem aktivitesindeki azalma sonucu zararlı etkiler ortaya çıkar(110,111).

Süperoksid anyonunun detoksifikasyonunu katalize eden superoksit dismutaz(SOD), hidrojen peroksidin suya redüklenmesini katalize eden katalaz ve selenoenzim olan glutasyon peroksidaz enzimlerini enzimatik sisteme, A, C ve E gibi vitaminler ve glutasyon(GSH) gibi tripeptidler ve nonenzimatik antioksidan sisteme örnek olarak verilebilir(107,108,112).

1- Total Antioksidan Status/Seviye(TAS)

Normal şartlarda organizma, endojen ve/veya eksojen nedenlerle meydana gelen serbest radikaller ve bu radikallere bağımlı olarak gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı antioksidan savunma sistemlerinin çalışarak serbest radikallerin temizlenmesinde kan çok önemlidir. Antioksidanlar kan ile vücudun tamamına taşınır ve dağıtılır(113). Total antioksidan kapasitenin büyük bir kısmı plazmada bulunan antioksidan moleküllerle oluşturulur. Serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi antioksidanların yanında yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da plazmada bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit gibi antioksidanlar ise plazmadaki total antioksidan seviyenin % 85'inden fazlasını meydana getirir. Çünkü bu antioksidanlar bilirubin, a-tokoferol, flavinoidler, indirgenmiş glutatyon ve β -karoten gibi antioksidanlara oranla plazmada daha yüksek seviyelerde bulunur. Antioksidanlar plazmada kendi aralarında da etkileşim içindedirler. Bu etkileşimler sayesinde antioksidanlar tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla antioksidan etki gösterebilmektedir. Glutatyonun askorbati, askorbatın da a-tokoferolü yeniden aktive etmesi bu sinerjistik etkiye örnek olarak gösterilebilir. Bundan dolayıdır ki total antioksidan durumun belirlenmesi antioksidanların ayrı ayrı ölçülerek belirlenmesinden çok daha değerlidir(114,115).

2- Total Oksidatif Stres(TOS)

Vücudumuzda mevcut oksidan ve antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durum Oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stresin toplam değeri Total Oksidatif Stres(TOS) olarak ifade edilir. Bu durum, aşırı miktarda reaktif oksijen radikali ve/veya nitrojen radikallerinin oluşumu veya antioksidan tampon sisteminin yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin seviyelerindeki artış ise hücrelere toksik etki yapar ve hücrenin lipit, protein ve DNA benzeri moleküllerine zarar verir. Bu gibi durumlarda damar endotelini daha az oranda etkilenir.

3- Oksidatif Stres İndeksi(OSI)

Total oksidanların seviyelerinin, total antioksidanların seviyelerine bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir ve OSI değerinin yüksek olması oksidatif stresin arttığı durumlarda ortaya çıkar(116,117).

$$OSI = \frac{(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.})}{(TAS, \mu\text{mol trolox Equiv. / L.)} \times 10$$

2.11. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri

Kapalı Duodenal Loop Tekniği

Duodenunun, pankreatik kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının, intraduodenal basınç artışıyla pankreatik kanala reflü olmasıyla pankreatit oluşturulur(118,119).

Diyetle Oluşturulan Pankreatit

Etiyoninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile ratlarda pankreatit oluşturulabilir. Her ikisi de hücre düzeyinde fosfolipid metabolizması üzerine inhibitör etki yapar. Etiyonin pankreasın asiner hücrelerine karşı toksit etki göstermektedir(120,121).

Duktus Obstrüksiyonu

Pankreatik kanalın bağlanması pankreatite neden olmadan pankreas asiner hücrelerinin atrofisine neden olmaktadır(122,123,124). Ancak beraberinde sekretin ile stimülasyon olursa ileri düzeyde ödem ve yağ nekrozu görülmektedir(125).

Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi

Pankreas damarlarının bağlanması akut pankreatite yol açmaktadır(126,127).

Duktal Perfüzyon Modeli

Pankreatit kanalın enfekte safra, aspirin(pH: 2,3), HCl(pH: 2,3), etanol(%5-10), ve sekonder safra asitiyle(122,128,129) permeabilitesinin artırılması sonucu oluşur.

İmmun Modeller

Pankreas asinüs hücrelerine karşı antikor hazırlanıp verilerek akut pankreatit oluşturulur(130,131,132).

Sekresyonun Artırılması

Cerulein, karbakol ve organofosfat gibi bezin salgı fonksiyonunu uyaran sekretagog kullanımı ile pankreatitin oluşturulmasıdır(133,134,135).

Bir dekapeptid olan cerulein, Hyla caerulea isimli bir amfibinin(Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir(130,136). Kolesistokinin-pankrezozimin analogudur(137,138,139). Ratlarda i.p, i.v. ve subkutan şeklinde verildiğinde ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir(130,137,138,140,141,142).

Cerulein pankreastaki etkisi doza ve zamana bağlıdır. Oluşturulmak istenen pankreatit şekline göre doz ve uygulama süresi belirlenir(143,144,145). Ceruleinle indüklenen pankreatit modeli seçilmesinin nedeni lezyonların hızlı olarak meydana gelmesi, noninvaziv bir yöntem olması ve insan pankreatitine benzerlikleri nedeniyle(146,147).

Arjininle Oluşturulan Pankreatit

L-Arginin NO donörü olarak mikrosirkülasyona direkt etki göstermektedir(148).

Biyolojik Faktörlerin Kullanımı ile Oluşturulan Pankreatit

Fizyopatolojide yer alan fosfolipaz A2, siklooksijenaz 2, ısı şok proteinleri, substans P ve anjiotensin II gibi maddelerin kullanımı ile oluşturulan pankreatittir(149). Ayrıca deneysel pankreatit modeli olarak; "izole exvivo perfüzyon modeli", "retrograd infüzyon modeli", "exvivo duktal perfüzyon modeli", "intraparenkimal sodyum taurokolat enjeksiyonu" ve çeşitli infüzyon modelleri kullanılabilir. Bu modeller, yapılacak çalışmaya göre kombine de edilebilirler(130,150).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Yerel Etik Kurulu onayı(Hr.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 20.10.2011(1184) tarihli onay kararı) alındıktan sonra, Çevre ve Orman Bakanlığı tarafından Resmi Gazete'nin 6 Temmuz 2006 tarih ve 2622 sayılı nüshasında yayımlanan Hayvan Deneyleri Etik kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına dair Yönetmelik ile Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak gerçekleştirildi.

3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

Ratlar çalışma öncesinde oda sıcaklığında ve 12 saat ışık 12 saat karanlık ortamda tutuldu. Çalışmamızda ağırlıkları 140-150 gr arasında olan 30 adet Wistar-albino rat kullanıldı. Tüm ratlar standart koşullar altında şebeke suyu ve standart rat yemi ile beslendi. Girişimden 8 saat önce tüm ratların beslenmesi kesildi. Ratlar, hafif pankreatit grubu (1.Grup), ve ciddi pankreatit grubu(2.Grup), opere kontrol grubu(3.Grup) olarak eşit 3 gruba ayrıldı.

Birinci grupta bulunan ratlara 50 mikrogram/kg, ikinci grupta bulunan ratlara 80 mikrogram/kg cerulein birer saat arayla toplam beş kez intraperitoneal infüzyon şeklinde uygulandı. Üçüncü grupta bulunan ratlara 0.1 ml serum fizyolojik birer saat arayla toplam beş kez intraperitoneal infüzyon verildi.

Cerulein sonrası, 1. 5. ve 24 saat sonunda tüm ratlardan kan alınarak elde edilen serumlar biyokimyasal olarak analiz için alındı. Ratlardan alınan kan heparinli biyokimya tüplerine alınıp 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıştırıldı ve örnekler analize kadar -80 c° de saklamak üzere biyokimya labaratuvarına götürüldü.

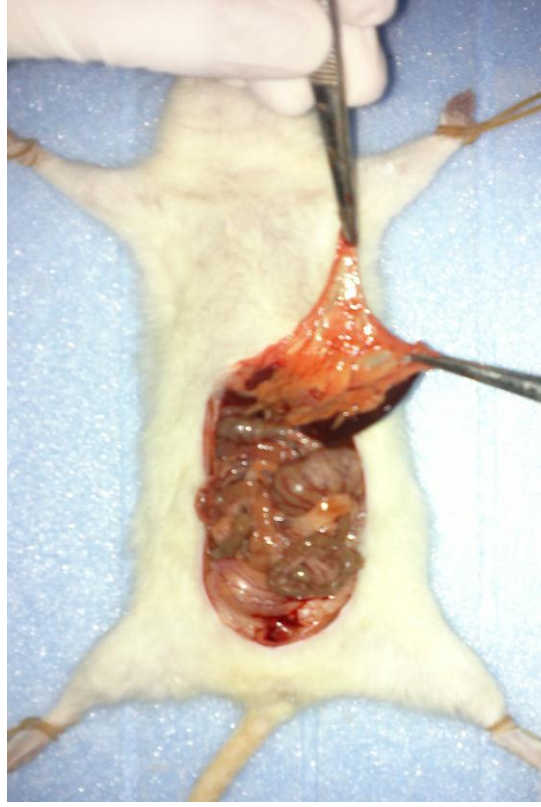
24 saatin sonunda ratlara anestezi uygulandı. Ratların anestezisinde Ketamin ve Xylazine kombine kullanıldı. Ketamin 87 mg/Kg intraperitoneal olarak (Ketalar; Parke Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve Xylazine 13 mg/kg (Rompun; Bayer AG, Leverkusen Germany) dozlarında yapıldı. Ratlara uygun pozisyon verildi(Şekil 10). Ratların karın bölgesi dezenfekte edildikten sonra laparotomi yapıldı(Şekil 11,12).



Şekil 10. Ratlara uygun pozisyon verilmesi ve tesbiti



Şekil 11. Ratlara laparotomi yapılması



Şekil 12. Mezenterin ortaya konulması

İşlem süresince ek doz anesteziye ihtiyaç duyulmadı. İşlemin sonunda tüm ratlardan pankreas dokusu ve kan örnekleme yapıldı.

Pankreas dokuları %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde konarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Hazırlanan parafin kesitlerden 4 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Bu kesitler deparafinizasyon işleminden sonra histopatolojik inceleme için Hematoksilen-Eozin(HE) boyası ile boyandı.

Ratlardan alınan kan örnekleri sanrifüj edilerek ve elde edilen serumlar çalışılmak üzere Biyokimya laboratuvarında -80 °C derin dondurucuda saklandı. Aynı ratlardan elde edilen doku örnekleri de -80 °C derin dondurucuda saklandı.

3.2. Dokuların homojenizasyonu

Doku örneklerinin analizinden önce, bütün doku örnekleri tartıldı ve boş çalışma tüplerine yerleştirildi. Daha sonra boş tüplerde bulunan doku örnekleri üzerine her bir gram doku için, dilüsyon 1/10 olacak şekilde 140 mM KCl solüsyonu eklendi. Daha sonra bütün dokular mekanik karıştırıcıda homojenize edildi. Homojenat 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatantın Toplam oksidatif seviyesi(TOS), Toplam Antioksidan Seviyesi(TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi(OSI), prokalsitonin, IL-6 ve diğer klinik testlerin ölçümü yapıldı. Sonuçlar gram protein cinsinden verildi(72).

3.3. Doku ve Kan Örneklerinin Hazırlanması

Cerulein öncesi, 1. saat sonunda, 5. saat sonunda ve 24 saat sonunda tüm ratlardan kuyruk kanı alınıp elde edilen serumlar biyokimyasal olarak analiz edildi. Serum amilaz(U/L), lipaz(U/L), AST(U/L), ALT(U/L), WBC($10^3/\mu\text{l}$), LDH(U/L), glukoz(mg/dL) aktivitesi ticari olarak elde edilmiş kitlerle(Boehringer, Mannheim, Almanya) hesaplanıp biyokimyasal olarak pankreatit tablosu izlendi.

Ratlardan alınan kan heparinli biyokimya tüplerine alınıp 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilip serumlar ayrıldı. Örnekler analize kadar - 80 °C’de saklandı. Pankreas dokusu tamamen çıkarıldı. İkiye ayrılarak bir kısmı biyokimyasal analizler için donduruldu, bir kısmı ise histopatolojik inceleme için saklandı. Histopatolojik inceleme için alınan spesmen %10’luk formaldehit içerisinde konularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Her bir pankreas dokusundan 4 micrometre kalınlığında kesitler elde edildi ve hemotoksileneosin ile boyandı. Pankreas dokusu ışık mikroskopunda incelendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizi Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) for Windows, version 16.0(SPSS Inc. Chicago, IL. USA) programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama + standard sapma olarak sunuldu. Verilerin dağılımının değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Her üç grupta da parametreler normal dağıldığı için grupların karşılaştırılmasında “Independent Samples t-test” kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Klinik Görünüş

24. saatin sonunda, tüm deney gruplarındaki ratlar anestezi ile uyutuldu. Orta hat insizyonla batınları açıldı. Eksplorasyon sonucunda cerulein verilen gruplarda omentum enflame olup çevre dokulara yapışık olduğu izlendi. Aynı zamanda karaciğer ve dalağın frajil olduğu görüldü.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Kan ve doku örnekleri biyokimyasal olarak çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Öncelikle pankreatit oluşup oluşmadığını değerlendirmek için kontrol grubuyla(grup 3), hafif pankreatit grubu(grup 1) karşılaştırıldı. OSİ, Amilaz, Lipaz, Pct, IL-6, AST, ALT, Glukoz, WBC, LDH ve TNF-a hafif pankreatit grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$)(Tablo 7). Bu sonuçlara göre deneysel olarak pankreatit oluşturulduğu görüldü. T.Bil ve D.Bil. değerlerinde hafif pankreatit grubunda kontrol grubuna göre artış izlenip istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$). TAS değerinde hafif pankreatit grubunda kontrol grubuna göre düşüş izlenip istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$)(Tablo 7).

OSİ, Amilaz, Lipaz, Pct, IL-6, AST, ALT, Glukoz, WBC, LDH ve Tnf-a değerlerinde hafif pankreatit grubu(grup 1) ve ağır pankreatit grubu(grup 3) kendi arasında karşılaştırıldı. Ağır pankreatit grubunda, hafif pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$)(Tablo 8,9). T.Bil, D.Bil, GGT ve ALP değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p>0.05$)(Tablo 8,9).

Hafif pankreatit grubu ile ağır pankreatit grubunun 24. saat serumlarının karşılaştırılmasında ağır pankreatit grubunda pankreatik enzimlerin ve oksidatif stres faktörlerinin hafif pankreatit grubuna göre anlamlı derecede arttığı görüldü($p<0.05$)(Tablo 9). Hafif pankreatit grubu ile ağır pankreatit grubunun karşılaştırılmasında GGT, ALP ve T.Bil, D.Bil. değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p>0.05$)(Tablo 9).

Pankreas dokusundan alınan örneklerdeki OSİ, Amilaz, Lipaz, Pct, IL-6, LDH, WBC ve TNF-a değerlerinde hafif pankreatit grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$). T.Bil, D.Bil. ve TOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p>0.05$)(Tablo 10).

Hafif pankreatit ve ağır pankreatit grubundaki doku biyokimyasal sonuçlarının karşılaştırılmasında T.Bil, D.Bil. ve TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p>0.05$), diğer biyokimyasal sonuçlarda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$)(Tablo 11).

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Lipaz	3	24,6670	17,31249	5,47469
	1	72,4840	16,31709	5,15992
TOS	3	27,9600	5,17825	1,63751
	1	38,0860	10,17385	3,21725
TAS	3	0,7810	,26347	,08332
	1	0,5958	,09681	,03062
PCT	3	27,1250	10,57020	3,34259
	1	52,7000	18,53555	5,86146
IL-6	3	,007630	,0015499	,0004901
	1	,044430	,0426725	,0134942
OSİ	3	2,7484	,89560	,28321
	1	6,4674	1,01820	,32198
Glukoz	3	95,2000	10,67500	3,37573
	1	1,2070E2	5,55878	1,75784
AST	3	42,5000	15,90423	5,02936
	1	79,0000	9,06765	2,86744
ALT	3	39,3000	10,38214	3,28312
	1	56,3000	8,76926	2,77308
GGT	3	4,0000	,47140	,14907
	1	29,8000	27,90380	8,82396
ALP	3	2,5880E2	36,43808	11,52273
	1	1,7500E2	59,86281	18,93028
T.bil.	3	,1800	,06325	,02020
	1	,2300	,08233	,02603
D.bil.	3	,1010	,00110	,01010
	1	,1200	,04216	,01333
LDH	3	1,2030E2	52,88152	16,72261
	1	2,5100E2	38,98148	12,32703
Amilaz	3	1,0640E2	16,89970	5,34416
	1	2,0490E2	56,13565	17,75165
WBC	3	2,9070	,53129	,16801
	1	6,4710	1,44599	,45726
Tnf-a	3	,05090	,012530	,003962
	1	,12740	,013418	,004243

Tablo 7 Hafif pankreatit grubu(grup 1) ile kontrol grubunun(grup 3) karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Lipaz	1	72,4840	16,31709	5,15992
	2	1,4935E2	88,60584	28,01963
TOS	1	27,9600	10,17385	3,21725
	2	28,3540	11,58930	3,66486
TAS	1	,5958	,09681	,03062
	2	,7613	,19497	,06165
PCT	1	52,7000	18,53555	5,86146
	2	1,0500E2	15,42725	4,87852
IL-6	1	,044430	,0426725	,0134942
	2	,215190	,0796807	,0251973
OSİ	1	6,4674	1,01820	,32198
	2	12,1900	1,05667	,33415
GLU	1	1,2070E2	5,55878	1,75784
	2	2,1820E2	41,33548	13,07143
AST	1	79,0000	9,06765	2,86744
	2	1,3380E2	19,01345	6,01258
ALT	1	56,3000	8,76926	2,77308
	2	1,1650E2	15,13091	4,78481
GGT	1	29,8000	27,90380	8,82396
	2	24,2000	11,91894	9,29059
ALP	1	1,7500E2	59,86281	18,93028
	2	1,8470E2	64,85548	20,50910
T.bil.	1	,2300	,08233	,02603
	2	,2270	,15166	,04796
D.bil.	1	,1200	,04216	,01333
	2	,1330	,05376	,01700
LDH	1	2,5100E2	38,98148	12,32703
	2	4,6000E2	45,94441	14,52890
Amilaz	1	2,0490E2	56,13565	17,75165
	2	4,6070E2	47,01785	14,86835
WBC	1	6,4710	1,44599	,45726
	2	17,2300	1,75376	,55459
Tnf	1	,12740	,013418	,004243
	2	,24140	,019901	,006293

Tablo 8 Hafif pankreatit grubu(grup 1) ile şiddetli pankreatit grubunun(grup 2) karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Lipaz	1	2,6050E2	131,14659	41,47219
	2	5,5067E2	159,28066	50,36897
TOS	1	24,4160	9,88123	3,12472
	2	1,0270E2	27,24804	8,61659
TAS	1	,7484	,15281	,04832
	2	,9283	,22184	,07015
PCT	1	1,4579E2	39,02762	12,34162
	2	3,5926E2	120,25901	38,02924
IL-6	1	,210040	,0433024	,0136934
	2	,487580	,0951576	,0300915
OSİ	1	11,1200	2,39388	,75701
	2	18,3700	,72885	,23048
GLU	1	2,6680E2	56,06108	17,72807
	2	4,0230E2	47,01312	14,86685
AST	1	1,4250E2	17,80917	5,63176
	2	2,2410E2	28,29389	8,94731
ALT	1	1,0330E2	23,67864	7,48784
	2	1,8640E2	33,10992	10,47028
GGT	1	6,9000	9,17061	2,90000
	2	4,0000	,00200	,00010
ALP	1	1,6520E2	33,04139	10,44860
	2	1,4680E2	40,36445	12,76436
T.bil.	1	,2000	,18779	,05939
	2	,1980	,13003	,04112
D.bil.	1	,1300	,06749	,02134
	2	,1200	,04216	,01333
LDH	1	2,6120E2	53,19315	16,82115
	2	6,3600E2	140,47617	44,42247
Amilaz	1	2,3660E2	75,29232	23,80952
	2	7,6840E2	211,58145	66,90793
WBC	1	15,3700	4,35636	1,37760
	2	27,2300	3,67939	1,16352
Tnf-a	1	,25170	,034814	,011009
	2	,46440	,056060	,017728

Tablo 9 Hafif pankreatit grubu(grup 1) ile ağır pankreatit grubunun(grup 2) 24. saat serumlarının karşılaştırılması

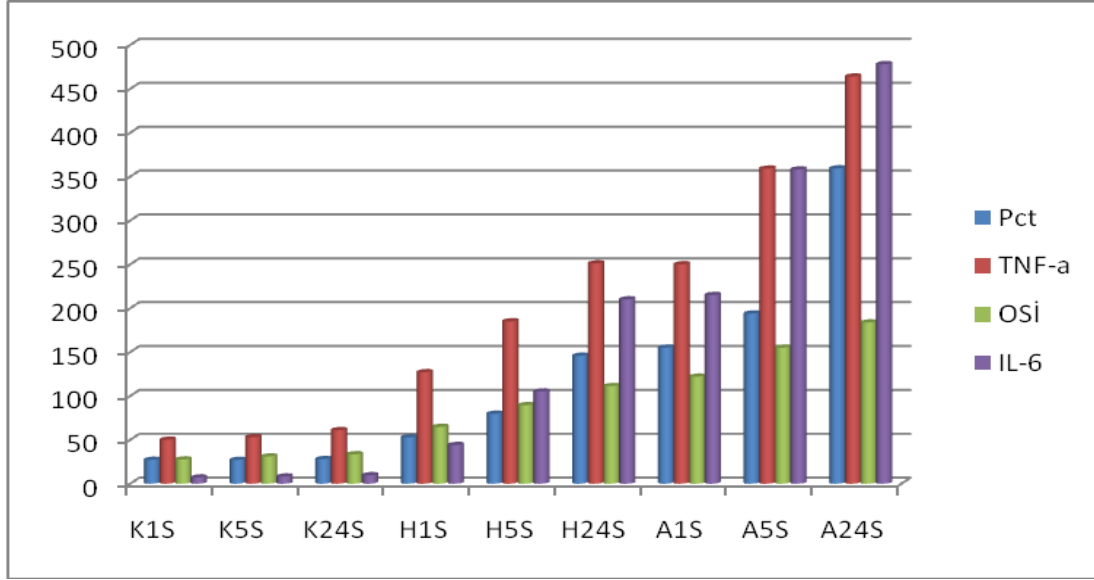
	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Lipaz	3	3,0381E2	289,00338	91,39089
	1	5,8550E2	227,91947	72,07446
TOS	3	5,2429	,91492	,28932
	1	6,3502	2,31219	,73118
TAS	3	,1779	,04463	,01411
	1	,2629	,09107	,02880
PCT	3	56,3491	20,45452	6,46829
	1	1,9860E2	74,32541	23,50376
IL-6	3	,032598	,0043378	,0013717
	1	,178190	,0511985	,0161904
OSİ	3	3,1810	,92911	,29381
	1	6,9900	2,57831	,81533
GLU	3	28,2000	4,36654	1,38082
	1	51,9000	14,20055	4,49061
AST	3	1,4960E2	26,48354	8,37483
	1	2,3820E2	36,63574	11,58524
ALT	3	1,1140E2	23,04681	7,28804
	1	1,6620E2	19,81470	6,26596
GGT	3	1,5530E2	205,46157	64,97265
	1	7,3990E2	839,96739	265,62101
ALP	3	23,4000	6,34560	2,00666
	1	1,0570E2	104,66778	33,09886
T.bil.	3	,1590	,10949	,03462
	1	,1440	,09276	,02933
D.bil.	3	,1000	,00020	,00500
	1	,1000	,00200	,04000
LDH	3	1,4640E2	36,82451	11,64493
	1	3,6190E2	107,00826	33,83898
Amilaz	3	47,8000	15,32464	4,84608
	1	1,6130E2	58,89737	18,62498
WBC	3	3,0300	1,13730	,35964
	1	6,8600	1,77213	,56040
Tnf-a	3	,04550	,022540	,007128
	1	,14640	,033364	,010551

Tablo 10 Kontrol(grup 3) ve hafif pankreatit grubundaki(grup 1) doku biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Lipaz	1	5,8550E2	227,91947	72,07446
	2	9,8150E2	217,53104	68,78935
TOS	1	6,3502	2,31219	,73118
	2	10,7380	3,33156	1,05353
TAS	1	,2629	,09107	,02880
	2	,2608	,04788	,01514
PCT	1	1,9860E2	74,32541	23,50376
	2	3,9592E2	71,27229	22,53828
IL-6	1	,178190	,0511985	,0161904
	2	,399720	,0805540	,0254734
OSİ	1	6,9900	2,57831	,81533
	2	12,2700	1,31491	,41581
GLU	1	51,9000	14,20055	4,49061
	2	83,4000	9,21593	2,91433
AST	1	2,3820E2	36,63574	11,58524
	2	3,6610E2	37,68421	11,91679
ALT	1	1,6620E2	19,81470	6,26596
	2	2,6990E2	31,23904	9,87865
GGT	1	7,3990E2	839,96739	265,62101
	2	74,5000	90,08175	28,48635
ALP	1	1,0570E2	104,66778	33,09886
	2	21,3000	7,22726	2,28546
Tbil	1	,1440	,09276	,02933
	2	,1690	,13788	,04360
Dbil	1	,1000	,00200	,00200
	2	,1000	,01000	,00040
LDH	1	3,6190E2	107,00826	33,83898
	2	6,0600E2	27,16616	8,59069
Amilaz	1	1,6130E2	58,89737	18,62498
	2	4,7860E2	129,34038	40,90102
WBC	1	6,8600	1,77213	,56040
	2	13,0200	1,29168	,40847
Tnf	1	,14640	,033364	,010551
	2	,30720	,062412	,019736

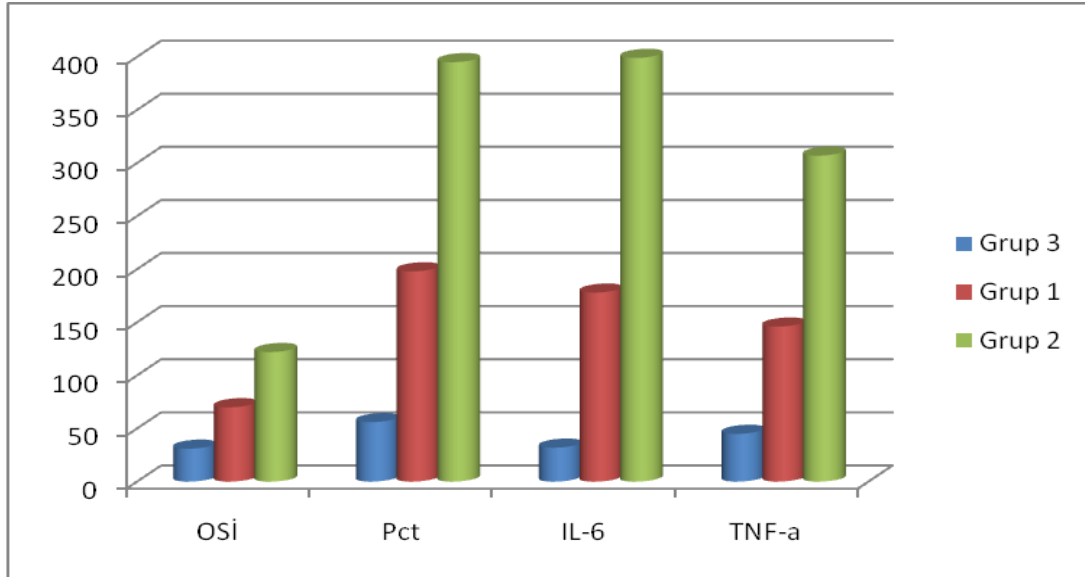
Tablo 11 Hafif pankreatit(grup 1) ve ağır pankreatit grubundaki(grup 2) doku biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması

Kontrol grubu, hafif ve ağır pankreatit grubunun Pct, TNF-a, OSİ, IL-6 düzeylerinin 1, 5 ve 24. saatlerdeki değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$)(Grafik 1).



Grafik 1 Kontrol grubu, hafif ve ağır pankreatit grubunda Pct, TNF-a, OSİ, IL-6 düzeylerinin 1, 5 ve 24. saatlerdeki düzeyleri.

Kontrol grubu, hafif ve ağır pankreatit grubu OSİ, Pct, IL-6 ve Tnf-a değerlerinin doku düzeyi karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$)(Grafik 2).

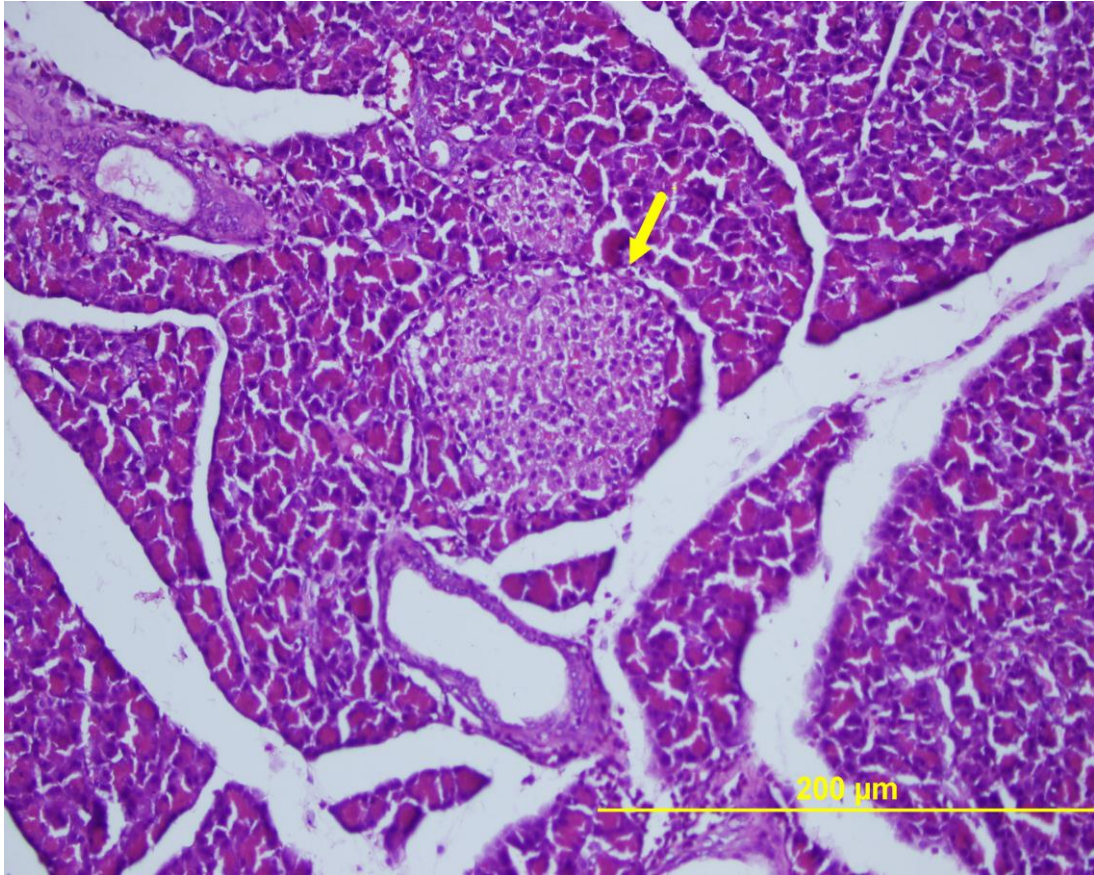


Grafik 2 Kontrol grubu, hafif ve ağır pankreatit grubunda OSİ, Pct, IL-6 ve Tnf-a değerlerinin pankreas dokusundaki düzeylerinin karşılaştırması.

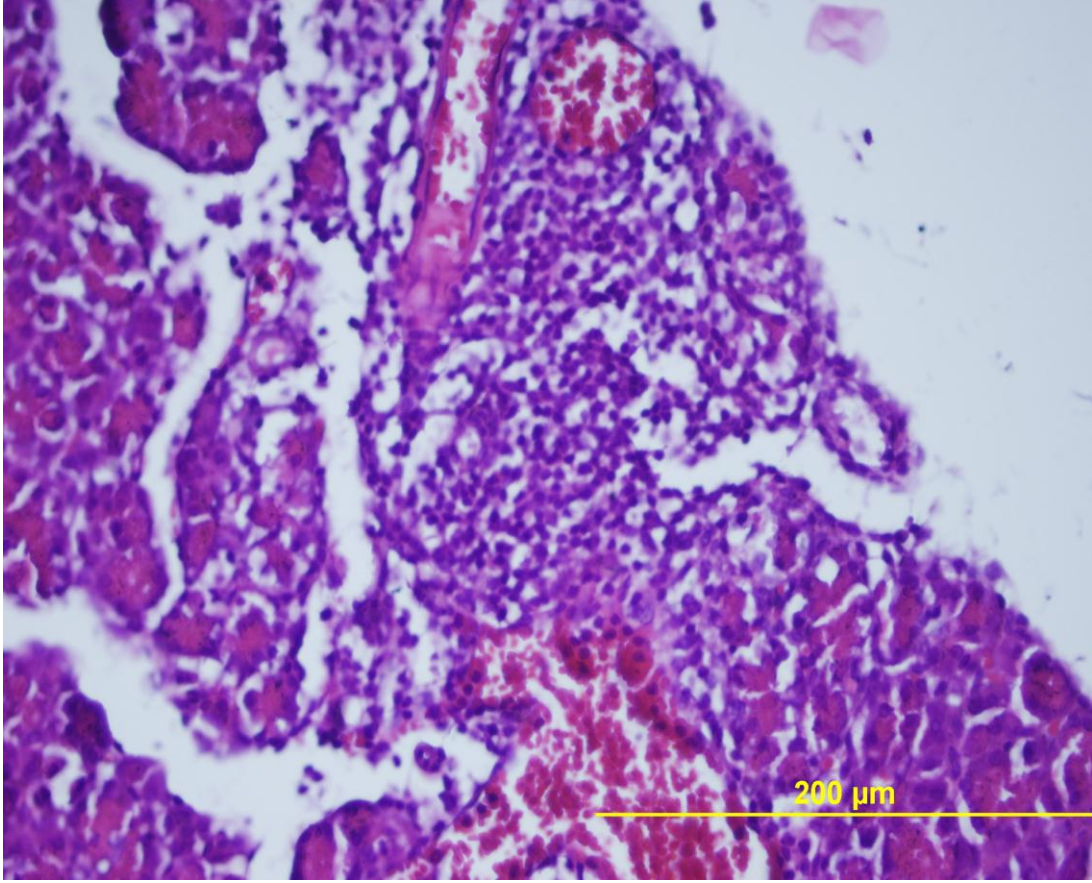
Mikroskopik İnceleme Bulguları

Tüm gruplardan alınan pankreas dokusu %10'luk formaldehit içerisinde konularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Materyallerin tamamı histopatolojik inceleme için doku takibine alındı. Daha sonra parafin bloklar oluşturuldu. Bu parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Bu kesitler histopatolojik inceleme için Hematoksilen-Eozin ile boyandı.

Histopatolojik değerlendirmede pankreas dokusu akut inflamasyon bulguları açısından incelendi. Yapılan değerlendirmede kontrol grubuna ait pankreas dokularında patolojik bulgu saptanmadı(Şekil 13). Hafif pankreatit grubunda ise pankreas dokularının tamamında hafif derecede pankreatit saptandı(Şekil 14). Şiddetli pankreatit oluşturulan grupta ise tüm pankreas dokusunda orta şiddette pankreatit görüldü.



Şekil 13. Kontrol grubunda düzenli yapıda pankreas ekzokrin yapıları ve endokrin pankreası temsil eden langerhans adacığı(ok) izlenmektedir(Hematoksilen-Eozinx200)



Şekil 14:Hafif pankreatit olgusunda iltihabi elemanlar görülmektedir(Hematoksilen-Eozinx400)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut pankreatit baslangıç olarak pankreasta lokalize bir inflamasyon olup lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilir. Şiddetli akut pankreatit gelişiminde patofizyolojik olaylar içinde sistemik inflamatuvar cevap, sitokinler ve oksidatif stress majör komponentleri oluşturmaktadır. Ancak akut pankreatit epizodunun neden hafif geçtiği veya şiddetli hal aldığı hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Akut pankreatitte inflamatuvar cevap gelişiminde proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stress arasında bir sinerji mevcuttur. Proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stress benzer sinyal transdüksiyon yollarını tetikleyerek inflamatuvar kaskadı uyarır. Bu uyarı temel olarak mitojenle aktive olan protein kinazlar, ve nükleer faktör kapa beta aktivasyonu ile gerçekleşir. Bununla birlikte proinflamatuvar sitokinler özellikle TNF-a ve oksidatif stress birbirini tetikleyerek akut pankreatitte kısır bir döngü oluşmasına neden olur(151).

Hastalığın oluşması ve komplikasyon gelişmesinde proinflamatuvar araçların etkisi olduğu bilinmektedir. Pankreatitte aktif rol oynayan pek çok sitokin, kemokin ve nöropeptid bulunmaktadır. Bunlar proinflamatuvar veya antiinflamatuvar fonksiyon göstermektedir. Proinflamatuvar fonksiyon gösterenler interlökin(IL-1, IL-6), tümör nekroz faktörü(TNF-a), platelet aktive edici faktör(PAF), MIP1- α ; antiinflamatuvar fonksiyon gösterenler ise C5a, IL-10 ve IL-11'dir. TNF- a'nın sepsiste merkezi bir rol oynadığı bilinmekte ancak, akut pankreatitteki etkisi tam olarak açıklanamamaktadır. Bununla birlikte, sistemik komplikasyonların geliştiği hastalarda TNF- a sekresyonu artmaktadır. IL-1, IL-6 ve IL-8'in akut pankreatitli hastalarda serum düzeyleri belirgin olarak artmaktadır. Mevcut inflamatuvar cevap indikatörlerinden farklı yeni bir diagnostik parametre prokalsitonindir(PCT). PCT'in indiklenme miktarı ve plazma seviyesi inflamatuvar reaksiyon ile orantılıdır.

Akut pankreatitin fizyopatolojisinde pek çok teori ileri sürülmüştür. Beger ve ark. akut pankreatitin erken ve geç dönemlerinde reaktif O₂ radikallerinin lipid ve proteinler üzerinde direkt etkiyle hücre membranı ve fonksiyonlarında bozulmaya, lizozomal enzimlerin serbestleşmesiyle de pankreas hücrelerinde hasara yol açtığını bildirmişlerdir(152,153). Bizim çalışmamızda pankreatik enzimlerin ve oksidatif stress faktörlerinin ağır pankreatit grubunda hafif pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını tespit ettik.

Alhan ve ark. pankreas sekresyonlarının interstisyel alana ekstrevasyonu sonrasında proteolitik enzimlerin aktive olarak dokunun kendi kendini sindirme süreci baslatmış olduğunu ve sonuçta dokuda ödem, mikrodolaşımda bozulma ve hücre düzeyinde iskemi geliştiğini saptamışlardır. Lerch ve ark. ise, pankreatik kanal ligasyonu sonrası 3 saat içerisinde asiner hücre nekrozu, 12 saat içerisinde yağ nekrozu, hemoraji ve inflamasyonun geliştiğini göstermişlerdir(154). Çalışmamızda ratlardan alınan pankreas dokularının histopatolojik incelemesi sonucunda ağır pankreatit grubunda, hafif pankreatit grubuna göre daha yoğun inflamasyon ve ödem izlendi.

Zilvinas ve ark. yaptığı çalışmada, Şiddetli akut pankreatit, pro-inflamatuar sitokinlerin [interleukin-6, interleukin-8, macrophage migration inhibitory factor(MIF)] yükselmesiyle ilişkili bulunmuş. Serum IL-6 ve MIF konsantrasyonları, şiddetli ve nekrotizan Akut Pankreatit'in erken döneminde en ayırt edici göstergedir. interleukin-6 ve macrophage migration inhibitory factor(MIF) komplikasyonların erken belirleyicileri olarak kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır(155). Biz de IL-6 değerlerini ağır pankreatit grubunda hafif pankreatit grubuna göre anlamlı derecede arttığını tespit ettik.

Byung Kyu ve ark. yaptığı çalışmada, akut pankreatit'li hastaların, lipid peroksidasyon üretimi artmış ve C vitamini düzeyi azalmıştır. Oksidatif stres ve akut pankreatit şiddeti arasında doğrudan bir korelasyon bildirilmiştir. Interstisyel ödem, asiner hücre hasarı, kanama ve nekroz değişik derecelerde akut Pankreatit'e neden olur. Çeşitli faktörlerin(kompleman aktivasyonu, sitokinler, serbest oksijen radikalleri, iskemi ve pankreas enzimleri) akut pankreatit patogenezinde rolü bilinmektedir. Ancak bu faktörlerin rolü halen belirsizliğini koruyor. Çeşitli deneysel modellerde ve akut pankreatit'li hastalarda, serbest oksijen radikallerinin hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. Sonuç olarak, oksijen kaynaklı serbest radikaller inflamatuvar süreç ve akut pankreatit şiddeti ile yakından ilişkili ve lipid peroksid(LPO) plazma seviyesi, hastalığın şiddetini belirlemek için anlamlı bir indeksi olabileceğini göstermiştir(156).

Nurullah ve ark. yaptığı çalışmada, sistemik enflamasyon belirleyicisi prokalsitoninin, ödematöz ve şiddetli akut pankreatit ayırıcı tanısındaki önemi gösterilerek, parenkimal hücrelerin (karaciğer, akciğer, böbrekler, yağ ve kas dokusunun hücreleri) dolaşımdaki artmış Prokalsitonin

oranlarından birinci derecede sorumlu bulunmuştur. Prokalsitonin, şiddetli akut pankreatitin erken tanısı ve klinik prognozunun takibinde kullanılabilen basit ve pratik bir belirteçtir(157).

Anna ve ark. yaptığı çalışmada, prokalsitonin konsantrasyonu şiddetli pankreatit olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve rutin olarak ölçülen parametreler (toplam kalsiyum konsantrasyonu, laktik dehidrogenaz aktivitesi ve glukoz konsantrasyonu) arasında prognostik değerler olduğu bulunmuştur(158).

Reza ve ark. yaptığı çalışmada, artmış olan Prokalsitonin (PCT) düzeylerinin , mikrobik enfeksiyonlara karşı konağın inflamatuvar yanıtı ile yakından ilişkili olduğu, prokalsitonin (PCT) seviyesinin şiddeti ve organ yetmezliği olan akut pankreatit hastalarında erken bir belirteç olduğu tespit edilmiştir(159).

Caroline ve ark. yaptığı çalışmada, intraperitoneal cerulein sonrasında ratlarda akut pankreatiti indükleyerek biyokimyasal ve hisrolojik parametrelerde değişiklik göstermiş. Cerulein, amilaz düzeyi ve pankreas ağırlığı/vücut ağırlığı oranında(5.944 ± 0.227 mg/g) yükselttiği gösterilmiş. Ceruleinin indüklediği pankreatitte TNF-a ve IL-6 önemli düzeyde yüksek bulunmuş(160).

Ceranowicz ve ark. yaptığı çalışmada, intraperitoneal cerulein verilen ratlarda akut ödematöz pankreatit geliştiği gözlenmiş. Işık mikroskobu düzeyinde perivasküler diffüz lökosit inflamasyonunun eşlik ettiği, interlobuler ve intralobuler ödem olduğu gözlenmiş(161).

Literatürde cerulein ile oluşturulmuş pek çok deneysel akut pankreatit çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda cerulein sıçan veya farelere 5,0-7,5 gr/kg/saat olmak üzere infüzyon veya i.p. olarak verilmekte ve interstisyel pankreatit oluşturmaktadır. Sonuçta cerulein ile indüklenen pankreatit, insanlardaki akut ödematöz pankreatitin erken dönemini taklit etmektedir(162).

Bir dekapeptid olan cerulein, Hyla caerulea isimli bir amfibinin(Avustralya kurbağası) derisinden izole edilen kolesistokinin-pankrezimin analogudur(163,164,165,166,167). Ratlarda i.p, i.v. ve subkutan (50 µg/kg) şeklinde verildiğinde ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada

gösterilmiştir. Literatürde ceruleinle indüklenen pankreatit modellerinin seçilmesinin nedenleri olarak, lezyonların hızlı olarak meydana gelmesi, noninvaziv bir yöntem olması ve insan pankreatitine benzerlik göstermesi bildirilmiş olup, çalışmamızda bu model kullanıldı.

Grupların mikroskopik incelemesinde grup I de normal pankreas dokusu izlendi. Grup II de duktus çevresinde nötrofil polimorf ve lenfositlerden oluşan akut inflamasyon ve ödem izlendi. Grup III te pankreas dokusu içerisinde inflamasyon ve fokal bir alanda asiner hücrelerde nekroz izlendi.

Gruplararası serum biyokimyasal parametrelerin 1, 5, 24. saat değerlendirilmesi sonucunda, grup II(hafif pankreatit) ve grup III(ciddi pankreatit) amilaz(U/L), lipaz(U/L) değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi($p < 0,05$). Hafif pankreatit ve ağır pankreatit grubundaki doku biyokimyasal sonuçlarının karşılaştırılmasında T.Bil, D.Bil. ve TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p > 0,05$), diğer biyokimyasal sonuçlarda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p < 0,05$). OSİ, Amilaz, Lipaz, Pct, IL-6, WBC ve TNF-a değerlerinin pankreas dokusundan alınan örneklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p < 0,05$). T.Bil, D.Bil. ve TOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p > 0,05$). Bilindiği gibi akut pankreatit etiyopatogenizinden sorumlu tutulan (safra taşı, alkol ve travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, metabolik sebepler ile serbest oksijen radikalleri) nedenler; pankreas dokusunda şiddetli asiner hücre hasarı, yoğun interstisyel ödem ve kanama meydana getirmekte ve bunun sonucunda dokuda enflamasyon meydana gelmektedir. Çalışmamızda grup II ve grup III' teki 1, 5, 24. saatteki serum ve doku Pct, OSİ, IL-6, TNF-a değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanması bu veriyi destekler görünmektedir.

Pankreatitlerde dokuda ödem, likefaksiyon, nekroz ve kanama meydana gelmekte, bu süreçte elastaz, kallikrein, fosfolipaz A, amilaz ve lipaz gibi pek çok enzim aktivitesi artmaktadır. Amilaz(U/L) aktif formda salınmakta ve karbonhidratları parçalamaktadır. Lipaz(U/L) ise safra asitleri ile aktive olarak yağları yıkmakta ve nekroza yol açmakta olup tanıda bu enzimlerin artısından faydalanılmaktadır. Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır. Akut pankreatit tanısında amilaza göre lipazın daha sensitiv ve spesifik olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır(168,169,170).

Akut pankreatitte en önemli nokta hastalığın seyrinin ne şekilde ilerleyeceğidir. Hafif pankreatitler destek tedavisi ile gerileyebilirken şiddetli nekrotizan pankreatit sıklıkla fatal seyrlidir.

Bu çalışmada, hafif ve şiddetli pankreatit oluşturulan ratlarda TNF-a, prokalsitonin, IL-6 ve OSİ değerlerinin akut pankreatit ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma sonucunda akut pankreatitin enflamasyonunun patofizyolojik süreçlerinde prokalsitonin, sitokin ve oksidatif stres indeksi kan ve doku düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi($p<0.05$). Akut pankreatitli hastaların morbidite, klinik seyir ve mortalitede bir gösterge olarak kullanılmasına yön vermekle birlikte, enflamasyonun patofizyolojik süreçlere müdahale ve anlaşılması açısından da olanak sağlayabilecektir.

Prognozun belirlenmesi amacıyla pek çok faktör incelenmiş ve bunlar doğrultusunda çeşitli skorlama sistemleri oluşturulmuştur, ancak hiçbiri prognoz açısından tam ve kesin bir sonuç verememiştir. Akut pankreatitinde oksidatif stres faktörleri, prokalsitonin ve enflamatuvar belirteçlerin yararlı bir diğer erken prognostik faktör olabileceği görüşü ile konu ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

- 1) Schwartz's principles of surgery, eighth edition 2008; 1266-1267.
- 2) Bockman DE. Pancreas. In: Yeo CJ editor. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2007; 1287-1295.
- 3) 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.
- 4) Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. Ed: Sabiston DC, Lyerly HK. Textbook of Surgery, 15th ed. W.B. Saunders Company 1997, 1156-65.
- 5) Snell R. The Gastrointestinal Tract. Ed: Snell R. Clinical Anatomy, 4 m ed. Little, Brown 1992; 254-5.
- 6) Moore KL. The Abdomen. Ed: Gardner J. Clinically Oriented Anatomy, 2nd ed. Williams & Wilkins 1985, 220-24.
- 7) Chiasson, R.B.: Laboratory Anatomy of the White Rat, 4. Edition, 1980, 55.
- 8) Schwartz's principles of surgery, eighth edition 2008; 1270-1271.
- 9) Steer ML. Exocrine Pancreas. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004; 1643-1678
- 10) Guyton AC. Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006. S: 799-802.
- 11) Guyton AC. The Secretory Function Of The Alimentary Tract. Ed: Dreifelbis D. Textbook of Medical Physiology, 6 th ed. W.B. Saunders Company 1996, 778-81. 20.
- 12) Reber HA. Pancreas. Ed: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC . Principles of Surgery, 7th ed. McGraw-Hill 1994, 1401-48.
- 13) Schwartz's principles of surgery, eighth edition 2008; 1274-1275.
- 14) 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.
- 15) Triester SL, Kowdley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2002; 34: 167-176.

- 16)** Lerch, M.M., Gorelick, F.S.: Early Trypsinogen Activation in Acute Pancreatitis. *Med. Clin. North Am.* 84: 549-563,2000.
- 17)** Hofbauer, B., Saluja, A.K., Lerch, M.M., Bhagat, L., Bhatia, M., Lee, H.S., Frossard, JX., Adler, G., and Steer, M.L.: Intra Acinar Celi Activation of Trypsinogen During Caerulein Induced Pancreatitis in Rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, 275: G352-G362,1998.
- 18)** Nagar, A., Gorelick, F.S.: Acute Pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*, 18: 552-557, 2002.
- 19)** Weber, C., Adler, G.: Acine Pancreatitis. *Currerit Opinion in Gastroenterology*. 17: 426-429, 2001.
- 20)** Lerch, M.M., Gorelick, F.S.: Early Trypsinogen Activation in Acute Pancreatitis. *Med. Clin. North Am.* 84: 549-563,2000.
- 21)** Gündogdu RH. Akut Pankreatit Ve Beslenme Destegi. *T Klin Cerrahi* 1999;4:114-118.
- 22)** Figarella C, Miszczuk-Jamska B, Barret A: Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens: Activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid activation of human trypsinogen 1. *Biol Chem Hoppe Seyler* 369:293-8, 1988.
- 23)** Steer ML: The early intraacinar cell events that occur during acute pancreatitis. *Pancreas* 17:31-7, 1998.
- 24)** Schwartz's principles of surgery, eighth edition 2008; 1278-1279.
- 25)** Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pankreatitis. The role of lysosomes. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 934-8.
- 26)** Sevinç Mahsuni M. Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen-2 kalitatif ölçümünün değeri. Uzmanlık tezi, İstanbul 2006.
- 27)** İşler M. Sıçanlarda serülein'le uyarılan akut pankreatit'e trimetazidin'in etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, İzmir 1994.
- 28)** Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, et al. Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46: 2757-2763.
- 29)** John D.Vogel, Charles J. Yeo. Acute pancreatitis. In George D Zuidema ed. Shackelford's *Surgery of the Alimentary Tract: Fifth edition*. W.B. Saunders Company Vol III; 2002;9-25.
- 30)** Lerch MM, Weidenbach H, Hernandez CA, Preclik G, Adler G. Pancreatic outflow obstruction as the critical event for human gall stone induced pancreatitis. *Gut*. 1994 Oct;35(10):1501-3.
- 31)** Chetty U, Gilmour HM, Taylor TV. Experimental acute pancreatitis in the rat-a new model. *Gut*. 1980 Feb;21(2):115.

- 32) Harvey MH, Cates MC, Reber HA. Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol. *Am J Surg*. 1988 Jan;155(1):49-56.
- 33) Morgenroth K, Kozuschek W. Etiology of pancreatitis. In: *Pancreatitis* Eds: Morgenroth K, Kozuschek W. Solvay Pharm. New York 1991,s:30-33.
- 34) Korsten MA, Haber PS, Wilson JS, et al: The effect of chronic alcohol administration on cerulein-induced pancreatitis. *Int J Pancreatol* 18:25, 1995.
- 35) Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al: Alcohol selectively impairs oxygenation of the pancreas. *Arch Surg* 130:357, 1995.
- 36) Glueck CJ, Lang J, Hamer T, et al: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med* 123:18, 1994.
- 37) Bank S. Acute pancreatitis. In: *Clinical practice of Gastroenterology*. Ed: Brandt LJ. Current Medicine Inc. Philadelphia, Vol:2, 1999, pp:1159-1169.
- 38) Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd: Clinical assesment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 90:2134, 1995.
- 39) Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW: Acute hypercalcemia sauses acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 109:23, 1995.
- 40) Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA. Et al: Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet* 346:1016, 1995.
- 41) Fernández-del Castillo C, Harrienger W, Warshew AL, et al: risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 325:100, 1996.
- 42) Ruenzy M, Layer P: Drug-associated pancreatitis: Fact and fision. *Pancreas* 13:100, 1996.
- 43) McArthur KE: Review article: Drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 10:23, 1996.
- 44) Lankisch PG, Droege M, Gottebleben F: Drug-induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut* 37:565, 1995.
- 45) DiMagno EP, Chari S. Acute pancreatitis. Acute pancreatitis. In: *Gastrointestinal and liver disease*. Eds: Sleisenger M, Friedman LS Saunders, New York, 2002, s:551-671.
- 46) Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003 Jan;9(1):1-4.
- 47) Lehman GA, Sherman S. Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995 Jan;5(1):145-70.
- 48) Karne S, Gorelick FS: Etiopatogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999;79:699-709.

- 49)** Fisher EW. Andersen DK. Bell RH Jr. Saluja AK. Brunicaardi FC. Pancreas. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2005;1221-1297.
- 50)** Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993;104(3):853-61.
- 51)** Fisher EW. Andersen DK. Bell RH Jr. Saluja AK. Brunicaardi FC. Pancreas. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2005;1221-1297.
- 52)** Bostancı H. ratlarda akut nekrotizan pankreatit modelinde candesartan'ın pankreas mikrodolaşım bozukluklarına etkisi. Uzmanlık tezi, Ankara 2007.
- 53)** Ster ML: Exocrine pancreas: Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Townsend CM (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2004, S. 1643-1678.
- 54)** Güner A. Sıçanlarda deneysel ercp modelinde pankreatik kanal kanülasyonu, pankreatik kanal içi basınç artışı ve uygulanan kontrast maddenin pankreatit oluşumu üzerine etkileri. Uzmanlık tezi, İstanbul 2008.
- 55)** Bostancı H. ratlarda akut nekrotizan pankreatit modelinde candesartan'ın pankreas mikrodolaşım bozukluklarına etkisi. Uzmanlık tezi, Ankara 2007.
- 56)** Sevinç Mahsuni M. Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen-2 kalitatif ölçümünün değeri. Uzmanlık tezi, İstanbul 2006.
- 57)** Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. *Eur J Radiol* 2001; 38: 120-132.
- 58)** Tenner S, Banks PA, Acute pancreatitis: Nonsurgical management. *World J Surg* 1997; 21:143-8.
- 59)** Çelik F, Bozkurt S. Akut pankreatitte nütrisyon. *Klinik Gelişim* 2003; 16: 1-8.
- 60)** Brunicaardi FC (ed). Schwartz's Principle of Surgery. 8th edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2005.
- 61)** Dragonetti GC, Licht H, Ruban W. Pancreatitis, evaluation and treatment. *Primary Care* 1996; 23: 1993-7.
- 62)** Tenner S, Banks PA, Acute pancreatitis: Nonsurgical management. *World J Surg* 1997; 21:143-8.

- 63)** Mithöfar K, Fernadez- Del Castillo C, Ferraro MJ. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 232-40.
- 64)** Jenkins SA, Berein A. Review article: the relative effectiveness of somatostatin and octreotide therapy in pancreatic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 349-61.
- 65)** Brunicaudi FC (ed). *Schwartz's Principle of Surgery*. 8th edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2005.
- 66)** Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. *Surgey Basic Science and Clinic* 1990. 517-584. Springer-Verlag 1st ed.
- 67)** Sevinç Mahsuni M. Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen-2 kalitatif ölçümünün değeri. Uzmanlık tezi, İstanbul 2006.
- 68)** Rau B, Uhl W, Buchler MW, et al. Surgical treatment of infected necrosis *World J. Surg*, 21: 155-161, 1997.
- 69)** Bradley EL. Operative management of acute pancreatitis: Ventral open packing. *Hepato gastroenterol* 1991; 38: 134-8.
- 70)** John D.Vogel, Charles J. Yeo. Acute pancreatitis. In George D Zuidema ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract: Fifth edition*. W.B. Saunders Company Vol III; 2002;9-25.
- 71)** Banks PA: infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepato gastroenterology* 38: 116-119,1991.
- 72)** Ster ML: Exocrine pancreas: *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th ed. Townsend CM (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2004, S. 1643-1678.
- 73)** Renner LG, Savage WT, Pantoja JL. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 30;1005,1985.
- 74)** Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
- 75)** Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*. 2001 Sep;38(Pt 5):483-93.
- 76)** Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scan* 46:398-404, 2002.

- 77)** Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000.
- 78)** Meisner M., Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects, Thieme Stuttgart, New York 2000.
- 79)** Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998 Aug;24(8):888-9.
- 80)** Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5578-84.
- 81)** Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med.* 2000 Oct;38(10):989-95.
- 82)** Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jul 1;174(1):84-93.
- 83)** American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun;20(6):864-74.
- 84)** Kocabaş E, Sarikçioğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2007 Jan-Mar;49(1):7-20.
- 85)** American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun;20(6):864-74.
- 86)** Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000.
- 87)** Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 49 (1): 57-S61, 2000.
- 88)** Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 19:679-688, 2000.

- 89)** Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 4: 151-155, 1999.
- 90)** Ainbender E, Cabatu F, Kuzman DN: Serum C- reactive protein and problems of newborn infants. *J Pediatr* 101: 3438-3442, 1982.
- 91)** Damas P, Canivet JL, de Groot D: Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 25: 405-412, 1997.
- 92)** Ovalı F. Bakteriyel enfeksiyonlar. In: Dağoğlu T, ed. *Neonatoloji*. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri Ltd., 2000: 679-707.
- 93)** Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to Creactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*. 1983;34:141-212.
- 94)** Sanchez PJ, Siegel JD. Sepsis Neonatorum. In:Mcmillan JA, De Angelis CD, Freigin RD, Warshaw JB(eds). *Oski's Pediatrics*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott 96v Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Suppl 1) : S10- S32.
- 95)** Dağoğlu T: Yenidoğan sepsisi: *Neonatoloji*. Birinci baskı. Nobel Tıp Kitabevleri ltd, İstanbul 2000, 657-673.
- 96)** Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Suppl 1) : S10- S32.
- 97)** Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis : an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004 ; 32(Suppl.) : S466-S494.
- 98)** Beutler B, Milsark JW, Cerami A: Cachectin / tumor necrosis factor production, distribution, and metabolic rate in vivo. *J Immunol* 135:3972-3977, 1985.
- 99)** Callandra T, Baumgartner JD, Gran GE: Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 161:982-987, 1990.
- 100)** Delgado M, Pozo D, Martinez C etl. Vazoactive polypeptide inhibit endotoxin induced TNF a production by macrohager:in vitro and in vivo studies. *J Immunol* 1999; 162: 2358-67.

- 101)** Damas P, Canivet JL, de Groot D: Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 25: 405-412, 1997.
- 102)** Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohiandt F: Interleukin-6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 93:54-58, 1994.
- 103)** Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebocontrolled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996; 24:733-42.
- 104)** Friedland JS, Suputtamongkol Y, Remick DG: Prolonged elevation of interleukin-8 mRNA levels during septicemic and localized pseudomonas pseudomallei infection. *Infect Immun* 60:2402-2408, 1992.
- 105)** Kuster H, Weiss M, Wileither AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbrunger G: Interleukin-1 receptor antagonist and Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 352:1271-1277, 1998.
- 106)** Nudelman R, Kagan BM: C-reactive protein in pediatrics. *Adv pediatr* 30: 517- 520, 1983.
- 107)** Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimmoza Yayınları*, Konya, s.3-24, 1995.
- 108)** Nizamlioğlu M, Tiftik MA: Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin vitamin E ve selenyum ile ilişkisi. *Türk Vet Hek Derg* 1:10-13, 1992.
- 109)** Mason RP, Walter MF, Mason PE: Effect of oxidative stress on membran structure small angle X-ray diffraction analyses. *Free Radic Biol Med* 3:419-25, 1997.
- 110)** Delibaş N, Özcankaya R, Özgüner MF ve ark: Bilişsel durum değişiklikleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 1:46-52, 1996.
- 111)** Jane JD, Opara EC, Rosa JE, et al: Quitting smoking raises whole blood glutathione. *Physiol Behav* 5:1379-81, 1996.
- 112)** Mahadik SP, Mukherjee S: Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia. *Schizophr Res* 1:1-17, 1996.
- 113)** Yao JK, Reddy R, McElhinny LG. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998; 32: 1-8.
- 114)** Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004; 37: 112-119.
- 115)** Ghiselli A, Serafini M, Natella F. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29: 1106-1114.

- 116)** Harma M, Erel O: Oxidative stres in women with preeclapsia. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192: 656-657.
- 117)** Erol MK. Yoğun bakım hastalarında propofol, deksmedetomidin ve midazolam infüzyonlarının sedasyon, oksidan – antioksidan sistem üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi. Şanlıurfa 2011.
- 118)** Weber A, Friess H, Sill U, Buchler M: The closed duodenal loop technique. Eur Surg Res.24: 24-28, 1992
- 119)** McCutcheon AD. Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. Gut 1964; 5: 260-265.
- 120)** Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS: Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline- deficient diet. Am J Pathol 79: 465-480, 1975.
- 121)** Yoshino T, Yamaguchi I. Possible invos.vemeb of 5-HT2 receptore activation in aggrevation of diet induced acute pancreatitis in mice. J Parmacol Exp Ther 1997 Dec; 83: 1495-1502.
- 122)** Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Ster ML: Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. Am J Physiol 269: 1295-1304, 1995.
- 123)** Banerjee AK, Galloway SW, Kingnorth AN. Experimental models of acute pancreatitis. British J Surg 1994.
- 124)** 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.
- 125)** McCutcheon AD, Race D. Experimental pancreatitis: A possible ethiology of postoperative pancreaatitis. Ann Surg 1962; 155: 5233-5531.
- 126)** Waldner H: Vascular mechanisms to induce acute pancreatitis. Eur Surg Res 24: 6267, 1992
- 127)** Haas GS, Warshaw AL, Daget WM, Aretz HT. Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. Am J Surg 1985; 149: 508-515.
- 128)** Reber HA, Roberts C, Way LW. The pancreatic mucosal duct bariier. Am J Surg 1979; 137:128-134.
- 129)** Liu Q, Djuricin G, Nathan C, Gattuso P, Weinstein RA, Prinz RA. The effect of epidermal growth factor on septic complication aof acute pancreatitis. J Surg Res 1997; 69: 171-177.
- 130)** Akcakanat A, Hamaloglu E, Özenc A. Deneysel akut pankreatit modelleri. Klinik Deney Cerrahi Dergi 1997; 5: 185-198.

- 131)** Hansson K, Lundh G, Stenran U. The toxic effects of bile salts on the pancreas. *Acta Chir Scand* 1967; 375: 48-64.
- 132)** Balbaloğlu H. Deneysel akut pankreatitte oksidatif stress ve lipid peroksidasyon ürünlerinin incelenmesi. Uzmanlık tezi, Zonguldak 2006.
- 133)** Dabrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczynska-Siemiakowska U et al: Oxygen-derived free radicals in cerulein-induced acute pancreatitis *Scand J Gastroenterol* 23: 1245. 1988.
- 134)** Schoenberg MH, Buchler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 1994; 41: 313-319.
- 135)** Dabrowski A, Konturek SJ, Konturek JW, Gabryelewicz A: Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 377: 111, 1999.
- 136)** Anastasi A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active 45 decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experientia* 1967; 15: 699-704.
- 137)** Manuel A, Manso PD, Jose I, San R. Caerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci.* 1992, 37: 364-368.
- 138)** 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.
- 139)** Kern HF, Adler K, Scheele GA: Structural and Biochemical Characterization of Maximal and Supramaximal Hormonal Stimulation of Rat Exocrine Pancreas. *Scand. J. Gastroenterol*, 20 (Suppl.1 12): 20-29, 1985.
- 140)** Willemer S, Ellsasser HP, Adler G. Hormone induced pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992; 24: 29-39.
- 141)** Adler G, Kern HF, Scheele GA: Experimental models and concepts in acute pancreatitis VLW Go, FP Brooks, EP DiMagno. JD Gardner, E Lebenthal. GA Scheele (eds). *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology, and Diseases*. New York, 1986. Raven Press p. 407.
- 142)** Watanabe O, Baccino FM, Steer ML, et al: Supramaximal cerulein stimulation and ultra structure of rat pancreatic acinar cell: Early morphologic changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol* 246: G457, 1984.
- 143)** 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.
- 144)** Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med* 1987; 316: 144-150.

- 145)** 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, dimethyl sulfoxide and allopurinol. *Klin Wochenschr.* 1991; 69: 1012-1017.
- 146)** Robert A, Lum JT, Lancaster C, et al: Prevention by prostaglandins of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Laboratory investigation* 60: 677, 1989.
- 147)** Renner LG, Wisner JR: Protective Effects of Exogenous Secretine on Cerulein-Induced Acute Pancreatitis in the Rat. *J. Clin. Invest.* 72: 1081-1092, 1983.
- 148)** Saka M, Tuzun A, Ates Y, Bağcı S, Karaeren N, Dağalp K: Acute pancreatitis possibly due to arginine use: a case report. *Turk J Gastroenterol* 15: 56-58, 2004.
- 149)** Ip SP, Tsang SW, Wong TP, Che CT, Leung PS: Saralasin, a nonspecific angiotensin II receptor antagonist, attenuates oxidative stress and tissue injury in cerulein-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 26: 224-229, 2003.
- 150)** Sanfey H, Bulkey GB, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 1984; 200: 405-413 pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1992; 37(2): 274-9.
- 151)** Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Vina J, Lopez-Rodas G, Sastre J. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem.* 2006;13(23):2775-87.
- 152)** Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 5043-5051.
- 153)** Beutler E. Red Blood cell metabolism: A manual of biochemical methods. In Beutler E, Ed. 2nd Ed. New York: Grune&Stratton Inc, 1984; pp74-76.
- 154)** Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer ML. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology.* 1992; 103: 205-213.
- 155)** Zilvinas Dambrauskas, Nathalia Giese, Antanas Gulbinas, Thomas Giese, Pascal O Berberat, Juozas Pundzius, Giedrius Barauskas, Helmut Friess Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis *World J Gastroenterol* 2010 April 21; 16(15): 1845-1853.
- 156)** Byung Kyu Park, Jae Bock Chung, Jin Heon Lee, Jeong Hun Suh, Seung Woo Park, Si Young Song, Hyeyoung Kim, Kyung Hwan Kim, Jin Kyung Kang. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis *World J Gastroenterol* 2003;9(10):2266-2269 .

- 157)** Nurullah Bülbüller, Osman Doğru, Refik Ayten, Handan Akbulut, Yavuz Selim İlhan, Ziya Çetinkaya Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery 2006;12(2):115-120.
- 158)** Anna Gurda-Duda, MD, PhD, Beata Kus´nierz-Cabala, PhD,§ Wojciech Nowak, MD, PhD, Jerzy W. Naskalski, MD, PhD,§ and Jan Kulig, MD, PhD Assessment of the Prognostic Value of Certain Acute-Phase Proteins and Procalcitonin in the Prognosis of Acute Pancreatitis Volume 37, Number 4, November 2008 by Lippincott Williams & Wilkins.
- 159)** Reza Mofidi, MB, MCh,a Stuart A. Suttie, MB, BCh,b Pradeep V. Patil, MB, BS,b Simon Ogston, BA, MSc,c and Rowan W. Parks, MD,a Edinburgh, United Kingdom The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review J.Surgery 2009.02.013.
- 160)** Caroline M. Melo • Talita C. Morais • Adriana R. Tome Gerly Anne C. Brito • Mariana H. Chaves • Vietla S. Rao • Fla´via A. Santos Anti-inflammatory effect of a,b-amyrin, a triterpene from *Protium heptaphyllum*, on cerulein-induced acute pancreatitis in mice *Inflamm. Res.* (2011) 60:673–681.
- 161)** D. Ceranowicz,6, Z. Warzecha, A. Dembinski, Cieszkowski, B. Kusnierz-Cabala, R.Tomaszewska, A. Kuwahara, I. Kato Therapeutic Effect of Ghrelin in the Course of cerulein-induced Acute Pancreatitis *Journal of Physiology and Pharmacology* 2010, 61, 5, 599-606.
- 162)** Soybir GR. Serbest oksijen radikal temizleyici ajanların (mangan desferrioksamin ve verapamil) eksperimental meme kanserinde prevantif etkileri. Uzmanlık Tezi. Taksim Hastanesi, 1.Cerrahi Klinigi. İstanbul, 1994.
- 163)** Akcakanat A, Hamaloglu E, Özenc A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klinik Deney Cerrahi Dergi* 1997; 5: 185-198.
- 164)** Anastasi A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active 45 decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experimentia* 1967; 15: 699-704.
- 165)** Manuel A, Manso PD, Jose I, San R. Caerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci.* 1992, 37: 364-368.
- 166)** 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.
- 167)** Kern HF, Adler K, Scheele GA: Structural and Biochemical Characterization of Maximal and Supramaximal Hormonal Stimulation of Rat Exocrine Pancreas. *Scand. J. Gastroenterol*, 20 (Suppl.1 12): 20-29, 1985.

- 168)** Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 76: 1234-43.
- 169)** Eckfeldt J H, Levitt M D. Diagnostic enzymes for pancreatic disease. *Clin Lab Med* 1989; 9: 731-734.
- 170)** Gumaste VV, Reditis N, Metha D, Dave PB. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2051-2054.