

TC
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA HİPERTONİK SOLÜSYON,
ASKORBİK ASİT VE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL

HEPARİN'İN

AKUT NEKROTİZAN PANKREATİTE ETKİLERİ

124256
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

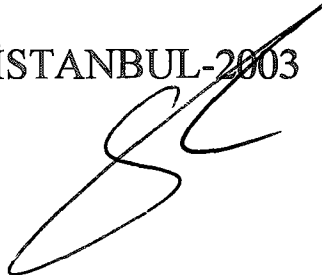
TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

(Uzmanlık Tezi)

124256

Dr. Eryiğit EREN

İSTANBUL-2003



ÖNSÖZ

Eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli desteklerini esirgemeyen tez yönetmenim sayın Prof. Dr. Cemalettin Ertekin'e, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Akyüz'e ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm değerli ğretim üyelerine, başasistanlarıma, asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tezimin gerçekleşmesi sırasındaki emek ve desteklerinden dolayı Patoloji Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Mine Güllüoğlu'na, Biyokimya Anabilim Dalı ğretim yeleri Doç. Dr. Ümit Türkoğlu ve Doç. Dr. Sema Genç'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	4
TARİHÇE	6
GENEL BİLGİLER	8
Pankreas bezi anatomisi	8
Pankreas bezi fizyolojisi	9
Akut Pankreatit	11
Etyoloji	11
Fizyopatoloji	14
Klinik ve tanı yöntemleri	15
Tedavi	21
DeneySEL akut pankreatit modelleri	28
GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
SONUÇLAR	34
GRAFİKLER	50
TARTIŞMA	57
ÖZET	65
KAYNAKLAR	67

GİRİŞ

Akut pankreatit, pankreasın geri dönüşebilir, inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu hastalık morfolojik olarak ödemden nekroza kadar çeşitlilik gösterir.

Akut pankreatitli hastaların çoğunluğunda, pankreasın interstisyel ödemi ile karakterize hafif formu vardır. Bu hastalarda pankreas, ödeme bağlı olarak boyutları artmış olarak görülür, nekroz ise sadece mikroskopik düzeyde ve hafiftir. Pankreatik veya peripankreatik belirgin nekroz gelişen hastalar ise ağır hastalardır (1,2,3).

Yaklaşık 100 yıl önce tanımlanan bu hastalık, günümüze kadar olan süre içinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda elde edilmiş geniş bilgi birikimine rağmen etyolojisi, patogenezi ve tedavisi açısından halen tartışma konusudur (4,5).

Akut pankreatitte etyolojik faktör ne olursa olsun ortaya çıkan tablo, pankreas enzimlerinin aktivasyonu sonucu, dokunun kendi kendini sindirmesi (otodijesyon) ve buna bağlı olarak gelişen inflamasyondur (6,7).

İnflamasyon ve sitokinlerin, hastalığın fizyopatogenezindeki rolleri ortaya konulduktan sonra, özellikle son 20 yılda, çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır. Alkol, safra taşları, ilaçlar, enfeksiyon gibi patogenezdeki birçok faktörün, asiner hücreleri aynı şekilde etkilediği ve proteolitik enzimleri aktive ettiği düşünülmektedir (8,9).

Proenzim halinden aktif enzim haline dönüşen pankreatik enzimler, daha sonra asiner hücreleri harap etmekte ve sitokinlerin salınımıyla kompleman sistemi uyarılmaktadır. Böylece inflamatuvar hücreler, özellikle nötrofiller aktive olup daha fazla sitokin , serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) gibi ajanlar salgılamaktadır. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu, pankreasın damar yapısını ve asiner intrasellüler olayları kapsayan birçok mekanizma , akut intersitisyel ve nekrotizan pankreatitin başlangıcından sorumlu tutulur (10,11,12,13).

Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının % 80'inden sorumludur. Tüm bu nedenler içinde kolelitiyaz primer nedendir. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) işlemi uygulanmış hastaların % 2-5'inde de işlemin kendisi, akut pankreatite neden olmaktadır. Diğer pankreatit nedenleri; hiperlipidemi, ilaçlar (örn. diüretikler, steroidler, sülfanomid, azotahioprin, tetrasiklin, östrojen, antikolinesterazlar, anti-AİDS ilaçlar), travma, hiperparatiroidizm, açık kalp cerrahisi, kabakulak virüsü, solid organ transplantasyonu, pankreas divisium, gebelik ve kanserdir (2).

Klinik görünüm; bulantı ve kusmanın eşlik ettiği sırta yayılan üst karın ağrısı şeklinden, hipotansiyon, metabolik düzensizlikler, sepsis ve ölümlü seyredabilen ağır bir hastalık şekline kadar değişiklik gösterebilir.

Ayırıcı tanıda safra yolu hastalıklarının akut komplikasyonları, intestinal obstrüksiyon veya iskemi, içi boş organ perforasyonu ve peptik ülser hastalığı unutulmamalıdır.

Akut pankreatitli hastaların % 95'inde artmış serum amilaz düzeyleri görülür. 1000 IU/L' den yüksek amilaz düzeyleri safra taşı pankreatiti için karakteristiktir. Serum lipaz düzeyi ise hastalığın seyri sırasında 4-8 saat sonra artar (2).

Akut pankreatitte gelişen damar permeabilite artışı nedeniyle üçüncü boşluklara önemli miktarda sıvı kaybı olur ve bu pankreasa kan akımını azaltır. Bu yüzden akut pankreatitin medikal tedavisinde yoğun sıvı resüsitasyonu en önemli ve tek terapötik girişimdir. Bugün için öncelikle kristaloid sıvılara güvenmekteyiz.

Birçok deneysel çalışmada hipertonic-hiperonkotik sıvıların kalp kontraktilitesi ve pulmoner fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Hipertonik solüsyonlar damar endotelial permeabilitesini azaltarak, nötrofil göçünü engellemekte ve hedef organda gelişecek inflamasyonu azaltmaktadır. Hipertonik solüsyonların bu etkilerinden bu çalışmalarda, immünomodülatör etki olarak söz edilmiştir. Bu çalışmalarda hipertonic solüsyonların akut pankreatitte, pankreas ve uç organ hasarına etkisi gösterilmiş olsa da, şu anda klinik pratikte kullanımları henüz yoktur (2,14, 15).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler anti-inflamatuvar , mikrotrombüsleri önleyici ve mikrosirkülasyonu artırıcı etkiye sahiptir. Bu etkileri , kapiller vazodilatasyon, permeabilite artırıcı ve platelet agregasyonunu inhibe edici etkisinden kaynaklanmakta ve ayrıca antikoagulan etkisi de buna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin ortamdan uzaklaştırılmasında da etkili olmaktadır. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda akut pankreatitte heparinin pankreatik doku ve plazmadaki pankreatik proteazlara direkt inhibitör etki gösterdiği ve pankreatik mikrosirkülasyonu artırdığı gösterilmiştir. Bir klinik çalışmada da endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) öncesinde heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanmak zorunda kalan hastalarda ERCP'ye bağlı pankreatit gelişimi oldukça düşük saptanmıştır (2,16).

Vitamin C kaynaklı vucutta bulunan askorbik asit ise insan kanındaki en güçlü antioksidan maddedir. Diyetle alınan vitamin C barsakta askorbik asit olarak emilir. Tüm vücuttaki askorbik asitin % 25'i plazmada bulunur. Askorbik asit aynı zamanda bir başka antioksidan madde olan

vitamin E'nin geri dönüşümünde de yardımcıdır. İnsan vücudunda askorbik asit ile vitamin C belli bir oranda bulunur. Yapılan araştırmalarda vitamin C ile askorbik asit arasındaki oran birçok akut karın durumlarında bile değişmezken, akut pankreatitte askorbik asit/ vitamin C oranı azalmaktadır. Askorbik asitin azlığı pankreasın serbest oksijen radikallerine olan duyarlılığını arttırır (17).

Mevcut olan çalışmaların ışığında bu çalışmamızda hipertonic solüsyon, vitamin C kaynaklı askorbik asit ve düşük molekül ağırlıklı heparin'in akut pankreatitte nekroz gelişimini azalttığını göstermeyi amaçladık.

TARİHÇE

19. yy'ın ortalarına kadar pankreatik fizyoloji tam olarak çözülememiştir. 1886 yılında Nicholas Senn, Amerikan Cerrahi Birliğinden önce pankreasla ilgili deneysel ve klinik çalışmalarını yayınlamıştır.

Aynı yıllarda Claude Bernard pankreas sıvısını ve sindirici özelliklerini keşfetmiştir. Claude Bernard pankreasın künt ve penetran travmalarını, akut ve kronik pankreatiti , pankreas nekroz ve absesini , pankreatik kist ve karsinomları tanımlamıştır.

1889 yılında Reginald Fitz akut pankreatit ve komplikasyonlarının patofizyolojisini yayınlamıştır.

1901 yılında Opie safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Ampulla , koledok ve Wirsung anotomisini ve bunların obstrüksiyonun pankreatite neden olduğunu göstermiştir.

Bundan sonraki gelişmeler 20. yy'a sarmaktadır. Merlin K. Duval 1954'de pankreatik kanal obstrüksiyonuna bağlı kronik pankreatit tedavisinde kaudal pankreatikojejunostomi tekniğini uygulamıştır. Bu diğer cerrahi girişimlerin önünü açmıştır.

1958 yılında Puostow, Duval'in çalışmasını geliştirerek bir grup kronik pankreatitli hastada longütudinal pankreatikojejunostomi yapmıştır.

Charles Fry ve arkadaşları % 95 distal pankreatektomi yaptıkları bir grup hastayı yayınlamışlardır. Bu hastalarda ağrı belirgin oranda gerilerken , hastaların tamamında insüline bağlı diyabet gelişmiştir (18).

Akut pankreatit tedavisinde 20. yy'ın ilk yarısında cerrahi tedavi öne çıkmıştır. Bu yıllarda akut pankreatitin tanısı primer klinik bulgulara dayandığı için ağır vakalarda cerrahi tanı ve eksplorasyon uygulanmaktaydı. Bu vakaların yaşam süreleri oldukça kısa olmaktaydı.

İkinci yarıda cerrahi yaklaşım terk edildi. İlk olarak amilaz bu dönemde tanı amaçlı kullanılmaya başlandı.

1960'dan itibaren Hollander'in başında olduğu bir grup cerrah sadece nekrotizan pankreatitte nekrotik dokuları uzaklaştırmak amacıyla cerrahi yöntemleri kullanmıştır.

1980'lerin ortalarında dinamik bilgisayarlı tomografi ve CRP ile nekrotizan pankreatitin cerrahi eksplorasyon olmadan tanımlanması gerçekleşti. Bu dönemde Beger ve arkadaşları tarafından yeni bir cerrahi yaklaşım geliştirildi. Berger geniş rezeksiyondan ziyade sadece nekrotik dokuların debridmanı yöntemini uyguladı (19).

1989' dan başlayarak uzun prospektif çalışmalar yapılmaya başlandı. Ödematöz pankreatitli ve steril nekrotizan pankreatitli hastalar cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edildi. Sadece igne aspirasyonunda bakteri (+) olanlar ameliyat edildi. Bu çalışmalarda pankreatik nekrozun kesin cerrahi endikasyon olmadığı anlaşıldı. Bu şekilde % 90- 95 başarı elde edildi (19).

1992 Atlanta sempozyumunda pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu, pankreas absesi, pankreatik sepsis, pankreas çevresi sıvı birikimleri, pseudokist ayrı ve özgül kavramlar olarak son bir kez tanımlanmıştır(2).

GENEL BİLGİLER

PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90 gr. ağırlığında, ortalama 15-20 cm. uzunluğunda, 3 cm. eninde ve 1-1,5 cm. kalınlığındadır. Pankreas, sağda duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers uzanır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir (2,21).

Pankreas başlıca; baş, unsinat proses, boyun, gövde ve kuyruk olarak beş bölümde incelenir.

Ana pankreatik kanal (Wirsung), pankreasın kuyruğundan doğar. Kanal pankreasın kuyruk ve korusu boyunca üst ve alt kenarların ortasından ve biraz arka taraftan uzanır. Ana pankreas kanalı ve yardımcı kanal (Santorini) major pankreas damarlarının önünde bulunur. Ana kanal kolumna vertebralis onikinci torasik ve ikinci lomber vertebra arasında çaprazlar. Pankreasın korusu ve kuyruğunda, onbeş-yirmi kısa kanalcık dik açılarla ana kanala katılır. Bazen yardımcı pankreas kanalı (Santorini) ana pankreas kanalı içine boşalır . Pankreas başındaki kanalcıklar ana safra kanalının intrapancreatik bölümüne doğrudan katılabilir. Ana kanal, pankreas başına ulaşınca ikinci lomber vertebra hizasında major papilla seviyesinde duodenuma açılır.Yardımcı pankreas kanalı (Santorini) minör papilla ile duodenuma açılır (2, 21).

Arteriyel sistem: A. pankreatikoduodenalis, superior gastroduodenal arterin bir dalıdır. İnferior pankreatikoduodenal arter, superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter pankreasın üst kenarı boyunca uzanır ve beze pek çok sayıda küçük dallar verir.

Venöz sistem: Venler arterlerle paralel seyrederek. Baş kısmının anterior ve posterior bölümünden gelen kan akımı pankreatikoduodenal venede toplanır. Anteriosuperior pankreatikoduodenal ven ve superior mezenterik venede boşalır. Posterior pankreatikoduodenal venede direkt portal venede dökülür.

Pankreasın Sinirleri: Sempatik inervasyon splanknik sinirlerden sağlanır. Motor ve ağrı (t5-12) duyusundan sorumludur. Parasempatik lifler posterior vagustan gelir (22, 23)

SIÇANLARDA PANKREAS ANATOMİSİ

Siçanlarda pankreas, dalak ile mide büyük kurvaturunun alt bölümü, duodenumun kavsi ve ileumun üst kısmı arasında mezenter içine yayılmış loblar halinde yer alır. Safra kanalı duodenuma açılmadan önce bir süre pankreas içinde yol alır ve bezden gelen kanalcıklar safra kanalı içine açılır. Daha sonra tek bir kanal halinde duodenuma dökülür. Bu kanal bileşik biliopankreatik kanal olarak adlandırılır (24).

PANKREAS FİZYOLOJİSİ:

Pankreas hem egzokrin, hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (insülin,glukagon ve somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur.

BETA hücreleri: adacıkların % 60-80' ini oluşturur ve insülin salgılarlar.

ALFA hücreleri: adacıkların % 10-20' sini oluşturur ve glukagon salgılarlar.

DELTA Hücreleri: adacıkların yaklaşık % 10'unu oluşturur ve somatostatin salgılarlar (2,21,22,25).

Pankreasın temel egzokrin salgı ünitesi asinustur ve günde ortalama 1500-2000 ml. berrak, izotonik ve alkali (Ph 8.0-8.3) egzokrin salgısı vardır. Bu salgı 20 den çok sindirim enzimini içinde bulundurur. Egzokrin salgıdaki başlıca katyonlar Na ve K olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyonlar ise Cl ve Mg' dur. Egzokrin salgının akım hızı arttıkça HCO₃ konsantrasyonu artarken, Cl azalır. Pankreastan salgılanan bu egzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan asitli kimusun nötralize edilmesinde de önemli rol oynar.

Egzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0,3 mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin % 90'ını enzimler ve proenzimler oluşturur.

Pankreasın egzokrin salgısı temel üç besin maddesinin sindirimini sağlayan enzimleri içerir: protein, karbonhidrat ve yağların sindirimi. Proteolitik enzimler ; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleoz' dan ibarettir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsindir. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipolipeptidaz ise peptidleri karboksi uçundan ayırarak aminoasitlere parçalar. Nükleazlar

ise nükleik asitleri parçalar. Karbonhidratları parçalayan enzim ise pankreatik amilazdır. Bu enzim karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzim ise pankreatik lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır.

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini sindirebilir. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen bir maddeyi de salgırlar. Öteki proteolitik enzimlerin de aktivasyonu tripsinle olduğu için , tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa , pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta akut pankreatit gelişir (26, 27).

Akut pankreatitte daha etkin mekanizmanın aktive olmuş pankreatik enzimlerden çok aktif hale geçmiş PNL lökositlerden salınan oksidan moleküller olduğu düşünülmektedir.

Lökositlerden ortaya çıkan mediyatörler ve sitokinler tahrip edicidir. Sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Normal dokularda bulunmaz. Dış kaynaklı bir uyarı hücreyi sitokin üretmeye teşvik eder. Ortaya çıkan sitokin kendisinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimini artırır. Akut pankreatitte rol oynadığı düşünülen sitokinler, İnterlökin-1 (IL-1) ve TNF alfadır (tümör nekroz faktör). Ayrıca IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, NO (nitrik oksit) ve serbest radikaller, akut pankreatitin ilerlemesinde rol alırlar. IL-1 ve TNF-alfa infeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak ortaya çıkar. Akut pankreatitte görülen ateş, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok gibi lokal ve sistemik bir çok bulgudan sorumludurlar. Bu lökosit ürünleri damar duvarına doğrudan etki ederek damar duvarı geçirgenliğini artırıp ödem ve trombüs oluşumuna yol açarlar. Bu da pankreas mikrosirkülasyonunu bozar. Pankreatitin derecesi ile mikrosirkülasyon bozukluğu arasında yakın ilişki vardır. Deneysel çalışmalarda pankreas mikrosirkülasyonunu düzeltmeye yönelik olarak dekstranla hemodilasyonun asinuslarda nekrozu azalttığı ileri sürülmüştür. Deneysel çalışmalarda pankreatitte bu sitokinlerin etkinliğinin azaltılması veya oluşumunun engellenmesi ile uzak organ işlev bozukluğu azaltılabilmiş, sağkalım uzamıştır (28).

Pankreasın egzokrin salgısı, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrol edilir. Sinirsel uyarılardan N. vagus sorumludur. Direkt vagal uyarı enzimden zengin düşük volümde pankreatik salgyıya neden olur. N.vagus aynı zamanda mideden asit salınımı yoluyla indirekt olarak egzokrin

salgı üzerine etki eder. Hormonal kontrolde, sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol alır. Bu iki hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer bazı hormonlar da az miktarda etkiye sahiptir.

AKUT PANKREATİT

İnterstisyel ödemden, şiddetli hemorajik gangren , pankreatik ve peripankreatik nekroza kadar değişen geniş bir patolojik spektruma sahiptir (1,2,8).

Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının % 80'inden sorumludur. Tüm bu nedenler içinde kolelitiaz en sık nedendir. ERCP işlemi uygulanmış hastaların % 2-5'inde de işlemin kendisi akut pankreatite neden olmaktadır. Hastalığın dağılımında cinsiyet farkı yoktur. Bugün için hastalığın insidansında artış bildirilmektedir (2,8).

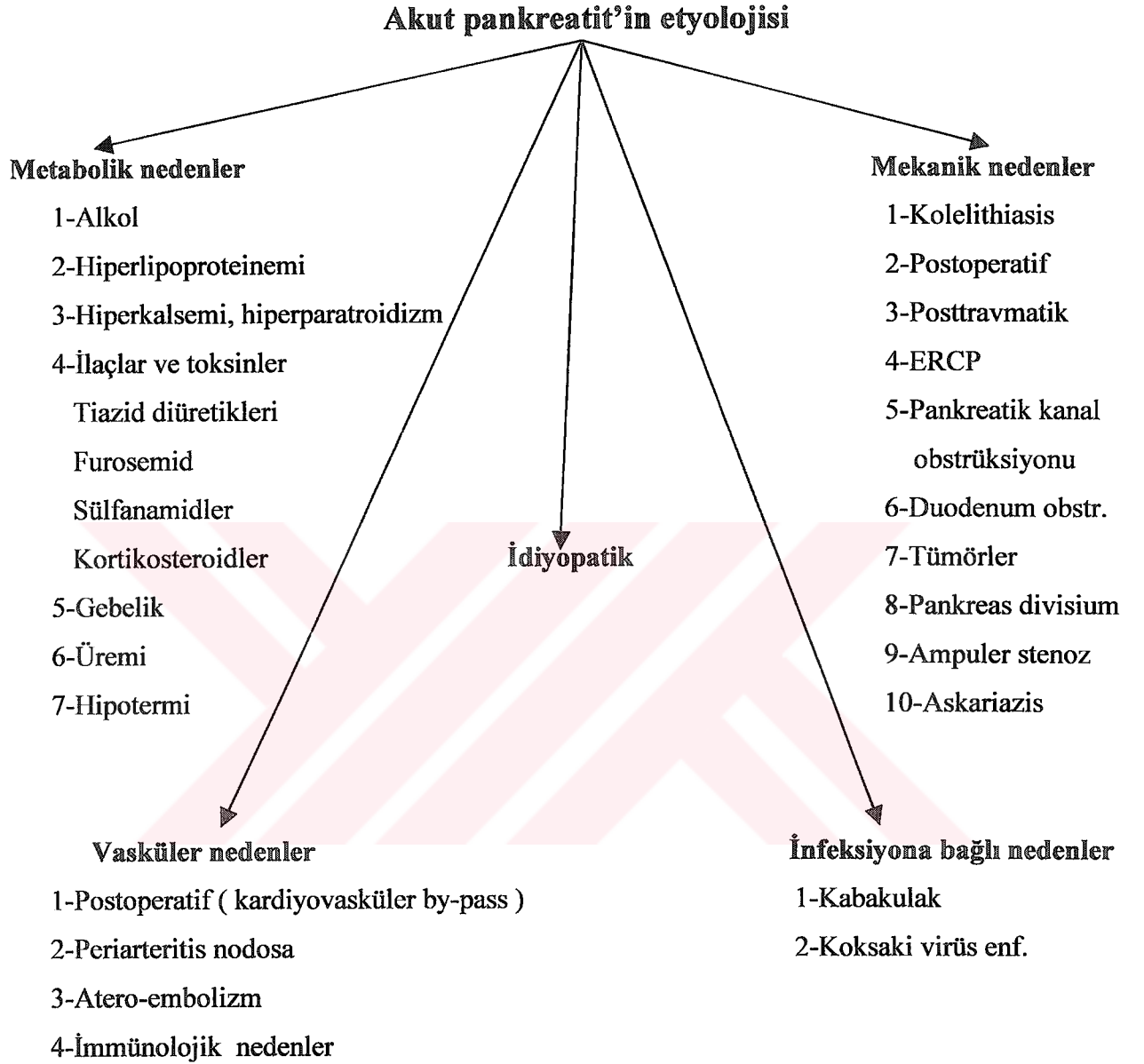
Akut pankreatit klinik olarak hafif ve ağır pankreatit olarak ayrılırken, morfolojik olarak ise ödematöz ve nekrotizan pankreatit olarak ayrılmaktadır.

Klinik tablo hafif bir karın ağrısından, hipotansiyon , metabolik düzensizlikler, sepsis ve ölüm gibi çok ağır komplikasyonları içeren tablolara kadar değişebilir. Hastalık % 90 vakada hafif ve orta şiddette seyreder. Bu hastalarda hastalık genelde kendini sınırlar ve destek tedavileri ile iyileşir. Hastaların % 10' unda ise hemorajik veya nekrotizan pankreatit gelişir. Bu grupta uygulanan tüm tedavilere rağmen morbidite ve mortalite yüksektir. Otopsi çalışmalarında erken dönem sayılan ilk yedi günde başlıca ölüm nedeni, % 95 pulmoner ödem ve konjesyon , geç dönem olarak sayılan yedi günden sonraki günlerde ise % 80 olguda sepsis ve multiorgan yetmezliği saptanmıştır. 1998 yılında yayınlanan bir postmortem çalışmada, şiddetli akut pankreatitte, pankreatik abse ve multisistemik organ yetmezliği gibi geç komplikasyonların ölüme sebep olduğu belirtilmiştir. Akut pankreatitte mortalite oranı % 10-15 olarak bildirilirken , bu oran nekrotizan olgularda % 20- 30 'lara çıkmaktadır (2).

ETYOLOJİ:

Ülkemizde konuyla ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte mevcut olan çalışmalar bilier pankreatitin daha sık olduğunu göstermektedir. ABD ve Avrupada vakaların % 90'ında alkol ve safra yolları hastalıkları sorumlu tutulmaktadır. Etyolojide rol oynayan sebepler tabloda verilmiştir (2, 29, 30, 31).

Tablo 1: Akut pankreatitin etyolojisinde rol alan faktörler



Bilier pankreatit:

Amerika Birleşik Devletlerinde akut pankreatitlerin yaklaşık % 40'ı safra kesesi ve koledok taşları ile birlikte görülmektedir. Ülkemizde ise bilier pankreatit daha sık görülmektedir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi Acil Cerrahi ünitesinde takip edilen akut pankreatitli hastaların

retrospektif olarak incelenmesi sonucunda ise, bilier pankreatit oranı % 80'nin üstünde bulunmuştur. Geri kalan akut pankreatitli hastaların çoğunluğunu alkol, idiyopatik ve ilaçlara bağlı gelişen vakalar oluşturmaktadır. Toplam bilier pankreatitli hastaların %85-94'ünde safra kesesinde taş saptanmıştır. Bu çalışmada akut pankreatit olarak takip edilen 175 hastanın 36 tanesinde şiddetli pankreatit formu gelişmiş (Ranson kriteri>3, organ hasarı, pankreatik nekroz , pseudokist ve abse gelişimi şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmiş) ve bu hastalara ERCP uygulanmıştır (32).

Distal koledoktaki taşların ampulla Vateri bölgesinde pankreatik kanalı geçici olarak tıkadıkları zaman pankreatite yol açtıkları düşünülmektedir. Bir teoriye göre taşın pankreas kanalını tıkaması ile kanal içi basınç artmakta , duktus ve asinuslarda yırtılmalar olmakta ve bunun sonucunda da pankreatik sıvı, paraasiner ve peripankreatik mesafeye sızmaktadır. Bu olaylar sonucunda otodijesyon olayı başlamaktadır (2,33,35). Bu mekanizmayı destekleyen çeşitli çalışmalarda da, akut pankreatitli hastaların % 90'ının gaitasında safra taşları gösterilmiştir. Bu çalışma idiyopatik olarak takip edilen pankreatitlerin büyük çoğunluğunun bilier nedenli olduğunu göstermiştir (33).

Alkolik pankreatit:

Alkol kullanımı ile kronik pankreatit gelişimi arasında logaritmik bir ilişki vardır. Kadınlarda 40 gr/gün, erkeklerde ise 80gr/gün alkol kullanımını takiben kronik pankreatit riski 5-15 yıl içinde artmaktadır. Puberte döneminde alkol kullanmaya başlayanlarda hastalık daha kısa sürede ortaya çıkmakta iken , erişkin yaşta alkole başlayanlarda ise bu süre 10-20 yıla kadar çıkmaktadır (21).

Alkolün hangi mekanizma ile kronik pankreatite yol açtığı tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda birçok varsayım mevcuttur. Yapılan çalışmalar kronik alkol kullanımının pankreas sıvısında bikarbonat ve su miktarını azalttığını, protein ve kalsiyum miktarını da arttırdığını göstermiştir. Bu değişiklikleri takiben de pankreas salgısının yoğunluğu artmakta, küçük kanallarda protein tıkaçları oluşmaktadır. Bir başka teoride alkolün hipertrigliseridemi etkisinin rol oynadığını göstermektedir. Havel ve Cameron'a göre pankreas lipazı pankreasın içinde ve çevresinde yüksek miktarlarda bulunan trigliseridleri serbest yağ asitlerine dönüştürür. Bu toksik maddeler asiner hücreleri, kapiller endoteli tahrip ederek pankreatit oluştururlar. Son mekanizma ise alkolün oksidasyon ürünü olan asetaldehidin toksik hasarıdır (2,36,37,38).

Ancak alkol alan hastalarda bilier nedenler başta olmak üzere diğer faktörlerinde pankreatit gelişimine neden olabileceği unutulmamalı ve etyolojiye yönelik ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Akut pankreatite yol açan nedenlerin çoğu bilinmekle beraber, parankimal hasarda rol oynayan hücresel mekanizmalar tam olarak ortaya konulamamıştır. Etyopatogeneizde rol oynayan

faktörlerin, pankreatik proenzimlerin aktivasyonu sonucunda asiner hücreleri etkilediği düşünülmektedir (8,9). Enzim aktivasyonu ve asiner hücrelerin tahrip olmasını takiben, sitokin salınımı ve hızla kompleman sistemi ve inflamatuvar hücrelerin uyarımı gerçekleşmektedir. Bu noktada serbest oksijen radikallerinin parankimal hasarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (4). Akut pankreatit çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilecek iskemi sonrasında gelişebilir. Serbest radikal tutucuları (süperoksit dismutaz ve katalaz) veya xanthine oksidaz inhibitörü (allopürinol) ile bu hasarın oluşmadan önlenebileceği, deneysel modellerde gösterilmiştir. Bu maddeler ile yapılan deneysel çalışmalar, oluşmuş pankreatitin tedavisinde etkisiz kaldıklarını göstermektedir (39). Ama bazı deneysel çalışmalarda vazodilatatör ajanların, iskemiye azaltarak , pankreatik hasarın oluşumu ve ilerlemesinde başarılı olduğunu göstermiştir (40).

FİZYO-PATOLOJİ

Akut pankreatit sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Hastaların % 20' sinde pulmoner, kardiyovasküler ve renal disfonksiyon başta olmak üzere ekstra pankreatik komplikasyonlar gelişir. Sıvı elektrolit değişiklikleri, damar içi volümde, özellikle plazma kaybı nedeni ile azalmanın olmasına bağlanmıştır. Akut pankreatitin başlaması ile birlikte, pankreasın çevresine ve retroperitoneal mesafeye sıvı sekestrasyonu oluşur (2,41).

Kardiyovasküler cevap: Akut pankreatitteki sıvı kaybı ve inflamasyon sonucu hipotansiyon, total periferik dirençte azalma, kalp atım hacminde azalma şeklinde ortaya çıkar. EKG'de nonspesifik T ve ST dalga değişiklikleri, miyokard infarktını taklit edebilir (2).

Renal cevap: Hipovolemik şokun, böbrek fonksiyonlarındaki bozuklukların en önemli sebebi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca akut pankreatitte böbreğin albumin ve Ig G başta olmak üzere plazma proteinlerine geçirgenliği artar (2).

Pulmoner cevap: Akut pankreatitte erken bulgu olarak arteriyel hipoksemi gözlenir. Ventilasyon-perfüzyon bozukluğu yanında, hemoglobinin O₂ taşıma kapasitesindeki azalma gelişen hipoksemi-den sorumludur. Şiddetli ağrı nedeni ile sık, yüzeysel solunum ve atelettaziler gelişir. Plevral efüzyon ve ARDS gelişimi akut pankreatitte sık gözlenir (2).

Hematopoetik cevap: Akut pankreatitte damar permeabilite artışına bağlı olarak hemokonsantrasyon gelişir. Yüksek hematokrit değerleri görülür. İnflamasyona sekonder olarak

artan lökositoz ve enfekte nekroz gelişmesi halinde lökositozu takiben uç organ yetmezlikleri geliştiği ileri sepsis döneminde ise lökopeni oluşur.

Ek olarak pankreas bezinin endokrin fonksiyonlarının bozulması sonucu diabetik tablo ve bunun komplikasyonu olarak hiperglisemi ve diabetik ketoasidoz tabloları gelişir. Sistemik yetersizlikler sonucu dissemine intravasküler koagülasyon tablosu gelişebilir. Konfüzyondan, deliryuma kadar değişen santral sinir sistemi bulguları da görülebilir (2-42).

KLİNİK VE TANI

Ağrı, akut pankreatitin en önemli semptomudur . Üst batında ve daha sık epigastrik bölgede olan dolgunluk ve sırta vuran sürekli ağrı karakteristiktir. Beraberinde sıklıkla bulantı, kusma atakları görülür. Ağrının şiddeti genelde hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır. Pankreas dışı yağ nekrozunun retroperitoneal bölgede kompartmanlar halinde yayılması, ağrının karında yaygın hissedilmesine neden olur. Ağrı ani olarak başlar ve çok şiddetli oluşu nedeni ile içi boş organ perforasyonu ile karıştırılabilir. Ağrı hastaların % 40-70' inde sırta yayılır. Sırta ve belin iki yanına yayılması'' kuşak tarzı ağrı olarak'' ifade edilir. Barsak sesleri çoğunlukla azalmıştır veya yoktur. Hemorajik pankreatitli hastaların % 1-3'ünde göbek çevresinde ekimoz (Cullen belirtisi) veya lomber bölgede ekimoz (Grey-Turner belirtisi) görülebilir (1,2,21,43).

Laboratuvar bulguları:

Özellikle ağır akut pankreatitte lökosit sayısı yükselir.

Kan şekeri, AST, ALT, alkali fosfataz, bilirubin düzeyi yükselmiş olabilir.

Hipovolemi nedeniyle hematokrit anlamlı olarak yüksektir. % 50 'den fazla hematokrit değeri önemli miktarda sıvı kaybını gösterir ve acil sıvı resüsitasyonunu gerektirir.

Sıvı açığı sonucu prerrenal azotemiye yada akut böbrek yetersizliğine bağlı olarak, BUN ve kreatinin yükselebilir.

Serum kalsiyum düşüklüğü erken dönemlerde saptanabilir. Kalsiyum düşüklüğünün önemli nedeni albumin kaybıdır. Albumin yerine konulduğu takdirde serum kalsiyum düzeyi yükselir. İyonize kalsiyum kaybı daha geri plandadır. İyonize kalsiyum yağ nekrozu sahalarına kaybedilir.

Oksijen saturasyonu %90'dan azsa önemli bir hipoksemi var demektir ve arteriel kan gazlarına bakılmalıdır (2).

Amilaz , pankreatitli hastaların $\frac{3}{4}$ 'ünde başlangıçta yükselerek 7-10 gün süreyle yüksek kalır. Zirve değerine 12-72 saat arasında ulaşır. Hassasiyeti % 75-92 ve özgünlüğü % 20-60' dır. Amilaz değeri akut pankreatit yanında , gebelik, parotis bezi patolojileri, böbrek yetmezliği, diabetik ketoasidoz gibi sebeplerle de yükselebilir (9,44). Amilaz değeri tanı koydurucu olmasına rağmen prognostik bir kriter değildir. Hiperlipidemiye bağlı pankreatitlerde ve alkolik pankreatitin hecmelerinde yükselmeyebilir. Amilazın yüksekliği, pankreatitte kötü prognozu göstermek açısından bir anlam ifade etmediği gibi ağır veya ödemli pankreatit ayırıcı tanısında da bir önemi yoktur. Akut pankreatitte serum amilaz değeri normalin üç katından fazladır. Diğer yandan akut pankreatit atağı sırasında renal klirens çok yüksek veya hiperlipidemi ile birlikteyse serum amilazı normal çıkabilir. İdrarda ölçülen amilaz değeri de akut pankreatit tanısını göstermede etkilidir. İdrar amilazı serum amilaz değerine göre daha geç düşme eğilimindedir.

Serum amilaz düzeyi ölçümüne ek olarak, serum lipaz düzeyi ölçümü akut pankreatit tanısını güçlendirir (21,43).

Vücutta salgılanan tüm lipazın kaynağı pankreas dokusu olduğu için , lipaz daha spesifik olarak kabul edilir. Lipaz amilaza göre daha uzun süre yüksek kalır. Lipazın hassasiyetinin % 50-99, özgünlüğünün % 86-100 olduğunu savunan yayınlar vardır. Lipaz düzeyi septomların ortaya çıkışından 4-8 saat sonra artar ve 24. saate zirve yapar. Değerler 8-14 günde normal seviyeye döner. Özellikle alkolik pankreatit tanısında daha önemlidir (21).

Serum amilazına göre tripsin ve elastaz düzeyleri daha geç düşüş gösterir . Özellikle pankreatik elastaz düzeyi tayini akut pankreatit tanısını doğrulayabilir. Ancak tripsin ve pankreatik elastaz düzeyi tayinleri zor, zaman alıcı ve pahalıdır (21, 43).

Akut pankreatitin ciddiyetini ortaya koymada ve hastalığın klinik seyrini takipte, C-reaktif protein (CRP), methemalbumin, alfa-2 makroglobulin, fosfolipaz A-2, interlökin-6 gibi sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynayan akut faz reaktanları da oldukça değerlidir. Bunlardan CRP klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (2,45,46).

Ayrıca klinikte gerek etyolojinin araştırılmasında, gerekse hastalığın seyrinin takibinde; tam kan sayımı, AST, ALT, alkalen fosfataz, bilirubinler, LDH, Ca, kan şekeri, serum üre, kreatinin ve

elektrolit seviyeleri ölçümü yapılır. Transaminazlar genellikle normal veya artmıştır. Subikter olabilir (total bilirubin <3) (2).

Akut pankreatitte prognoz değerlendirme açısından en yaygın şekilde kullanılan klinik kriterler Ranson kriterleridir. Bu ilk skorlama sistemi 1974’de Ranson tarafından ileri sürülmüş, daha sonra Glasgow tarafından ikinci bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Glasgow skorlama sistemi de geliştirilerek modifiye Glasgow skorlama sistemi oluşturulmuştur.. Ranson skoru yükseldikçe prognoz kötüleşmektedir. Örnek olarak 2’den az Ranson kriteri pozitif olan hastalarda mortalite % 5’in altında, 6’dan fazla pozitif olanlarda ise % 60’ın üstündedir. Yüksek skorlu hastalarda infekte nekroz ve sistemik komplikasyon sıklığı da fazladır. Ranson kriterlerinin 48 saatten sonra bir değeri yoktur.

Ranson kriterleri dışında, bu kriterleri 8 risk faktörüyle sınırlayarak değerlendirmeyi kolaylaştıran modifiye Glasgow kriterleri ve hastanın geçmiş sağlık durumu, yaşı ve 12 fizyolojik ölçümünün değerlendirmeye alındığı APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation - akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesi) kriterleri de, akut pankreatitin prognozunu belirlemede kullanılmaktadır (2,44).

Akut ödematöz pankreatit ile nekrotizan pankreatitin ayırımında kullanılan kriterler ise (2)

1- Nekroz belirteçleri;

* CRP>120 mg/L

*Elastaz>120 mg/L

*PLA>150 Ü/L

*PLA2>3.5 Ü/L

*ALFA2-Makroglobulin seviyelerinde azalma

*ALFA1-Proteaz inhibitör seviyesinde yükselme

*TAP (Tripsinojen aktive eden peptid) düzeyinde

artma

2-Dinamik BT

3-İğne aspirasyon biopsisi (Enfekte nekrotizan pankreatiti göstermek için)

Tablo 2:

Ranson prognostik kriterleri

İlk gelişte	48 saat içinde
Yaş.....>55	Htc'de düşme.....>%10
Lökosit.....>16000/mm ³	BUN'de artış.....>8mg/dl
Glukoz.....>200mg/dl	Ca<8g/dl
LDH.....>350U/L	PaO ₂<60mmHg
AST.....>250U/L	Baz açığı.....>4mEq/L
	Sıvı açığı.....>6000ml

Tablo 3:

Modifiye Glasgow kriterleri

Yaş.....>55
48 saat içinde
Lökosit.....>15000/mm ³
BUN.....>45mg/dl
Glukoz>180mg/dl
Ca.....<8g/dl
Albumin<3.2 g/dl
Arter Po ₂<60 mmHg

Radyolojik bulgular:

Klinik ve labaratuvar bulgularını desteklemek amacıyla yapılır.

Direkt karın grafisi; Pankreasa komşu jejenum anslarında ileusu gösteren hava sıvı seviyesi (nöbetçi barsak ansı-sentinal loop) görülebilir. Ayrıca kolonda "cut off" belirtisi ve psoas kası sınırlarında silikleşme görülebilir.

Akciğer grafisi; Plevral efüzyon görülebilir.

USG; Pankreas ultrasonografik incelemede gaz gölgeleri arasında kaldığı için gözlenemez, bu nedenle tanı değeri sınırlıdır. Ancak safra taşları, peripankreatik koleksiyon ve psödotist gibi komplikasyonların saptanmasında yardımcıdır.

Dinamik bilgisayarlı tomografi (BT); Akut pankreatitin tanısında ve özellikle nekrozun görüntülenmesinde en yararlı yöntemdir. Normal pankreasın BT'de yoğunluğu 30-40 HU'dur. Bir pompa yardımıyla 100-150 ml kontrast ajan i.v. olarak bolus tarzında verilir. Kontrast maddenin verimesiyle , pankreasın yoğunluğu 100-150 HU'ya kadar yükselir. Nekrotik bölgeler kontrastı tutmayan iyi sınırlı sahalar halinde görülür.

Akut ödemli pankreatitte organ değişik derecelerde büyüme gösterebilir. İntravenöz kontrast verildiğinde, organ homojen olarak görülür ve karaciğerin kontrast tutuşuna eşit bir durum gösterir. Pankreas dışı bulgular olarak Gerota fasyasında belirginleşme saptanır. Dinamik BT'nin akut pankreatit tanısında önemi büyüktür. Akut karın sendromu ayırıcı tanısında , akut nekrotizan pankreatit ağırlığının derecesinin tayininde , yakın organ hasarını göstermekte en yararlı tanı aracıdır. Dinamik BT'de kontrast tutan defektler ile hastalığın kliniği arasında anlamlı bir ilişki vardır. Perfüzyon defekti varsa , komplikasyon oranı artmaktadır. (2, 47)

Akut pankreatitli her hastada BT endikasyonu yoktur. BT tanı kriteri olarak amilazdan daha değerli değildir. Bilgisayarlı tomografi şok, hipoksi , akut karın bulguları veren , prognoz unsurları ağır hastalığı gösterenlerde (Ranson kriterleri>3), üç yada dört günlük konservatif tedaviden fayda görmeyenlerde , tedaviden sonra genel durumu bozulanlarda gereklidir.

Bilgisayarlı tomografiyi değerlendirme ve sınıflamada Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma mevcuttur. Balthazar'ın önerdiği şiddet skorlamasının (tablo 4), gerek pankreasın radyolojik görünümü, gerekse enflamasyonun ve nekrozun şiddetini içermesi dolayısıyla kullanılabilirliği yüksektir. Böylelikle klinisyen sık BT değerlendirmeleriyle hastalığın gidişini izleyebilecek ve şiddet indeks skoru yükselmeye başlayınca, diğer faktörleri de değerlendirerek cerrahi girişim açısından uygun zamanlamayı yapabilecektir . Pankreasın enfekte nekrozunu, hastada sepsis tablosu ortaya çıkmadan saptayabilmek için dinamik kontrastlı BT rehberliğinde

ince iğne doku örneklerinden patojen izolasyonu dışında yaygın ve güvenilir bir yöntem bulunmamaktadır. Kalfarentzos ve arkadaşları bu şekilde tekrarlayan iğne aspirasyonları ve enfekte nekroz saptananlarda açık debridman ve postoperatif lavajla kontrol grubundaki % 26'lık mortaliteyi % 8 dolayına indirebilmişlerdir (47).

Tablo 4: Akut pankreatitte Balthazar'ın dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi ölçütleri

Enflamatuvar süreç:	PUAN
Grade A-Normal pankreas	0
Grade B-Pankreasın fokal yada diffüz büyümesi	1
Grade C-Peripankreatik enflamasyonla birlikte bezin anormal görünüşte oluşu	2
Grade D-Tek yerleşimde sıvı birikintisi	3
Grade E-Pankreas bitişiğinde iki yada daha fazla sıvı birikinti odağı ve/veya pankreas içinde yada dolayında gaz varlığı	4
Nekroz:	
Yok	0
%30'dan az	2
%30-50 arası	4
%50'den çok	6
(BT şiddet indeksi = Enflamatuvar süreç+ nekroz puanı)	

MRI(Manyetik rezonans görüntüleme): MRI ile BT'nin verdiği bulgular saptanabilir. BT'ye bir üstünlüğü yoktur.

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP): ERCP'nin akut pankreatitin değerlendirilmesinden çok, bilier pankreatitte safra yolu patolojisinin ortadan kaldırılması açısından önemi vardır.

Akut pankreatitte klinik görünüm hastalığın tanısına yardımcı olsa ve labaratuvar bulguları bunu desteklese , akılda tutulması gereken nokta: akut pankreatit tanısının aslında ayırıcı tanı mantığıyla konulması gerektiğidir. Her hastada perfore peptik ülser, akut kolesistit atağı, gangrene ince barsak tıkanması gibi üst batın patolojileri göz önünde tutulmalıdır. Bütün bu yöntemlere rağmen hastaların % 5'inde tanı konulamayabilir ve laparotomi eksploratris veya tanısız laparoskopi yapılmak zorunda kalınabilir (2,20,42).

TEDAVİ

Non-operatif tedavi:

Klinik ve labaratuvar değerlendirmesi ile tanının konulmasını takiben , akut pankreatitli hastalarda uygulanacak en önemli tedavi, medikal tedavidir.

Ağır akut pankreatitli hastalar, multiorgan yetmezliğine yol açan şok ve organ hipoperfüzyonu açısından risk altındadır. Mikrovasküler kaçak nedeni ile üçüncü boşluklara sıvı kaybı olur, bu pankreas kanlanmasını azaltır. Bu yüzden akut pankreatitli hastada hızlı sıvı replasmanı en önemli terapötik girişimdir. Öncelikle kristaloid sıvıların kullanımına güvenmekteyiz. 2400 mOsm NaCl, % 6 Dextran-70 solüsyonu gibi hipertonic-hiperonkotik solüsyonlar deney hayvanlarında kalp kontraktilesi ve pulmoner fonksiyonlarda iyileşme sağlamışlarsada klinik pratikte henüz kullanımları yoktur (39, 40). İlk 2-3 günde 10 L/gün gibi yüksek bir pozitif sıvı dengesi kabul edilebilir. İleri yaşta olan akut pankreatitli hastaların bu çoğunluğunda kardiak problemler olması nedeni ile sıvı resüsitasyonunda dikkatli olmak gereklidir. Bunun tersine yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmadığında da bu hastalar hipovoleminin getirdiği şok ve sonuçlarını tolere etmek konusunda oldukça riskli hastalardır (2,48,49).

Ağır pankreatit tedavisinde diüretik tedaviden kaçınılmalıdır. Dolaşım düzeldiğinde ağır akut pankreatitli hastaların çoğunda inatçı kapiller geçirgenlik artması ve doku ödemi ile karakterize reperfüzyon hasarı görülür. Pankreatitin hiperdinamik fazı genellikle 4- 10 gün sürer. Bundan sonra eğer enfeksiyon gelişmezse mikrovasküler bütünlük tekrar oluşur ve hastanın diüresi kendiliğinden gelişir (2).

Ağır akut pankreatitli hastaların % 50-70'inde önemli solunum komplikasyonu gelişir. Plevral efüzyon, ileus, batın distansiyonu, diafragma irritasyonuna bağlı ağrı ve subdiafragmatik inflamasyon gelişmesi pulmoner uyumu kısıtlar. Akut pankreatitin oluşturduğu mikrovasküler geçirgenlik te, pulmoner endotel hasarı ve surfaktan kaybı ile solunum disfonksiyonuna katkıda bulunur. Eğer maksimum oksijen tedavisine rağmen hipoksi (PaO₂<60mmHg) devam ediyorsa veya solunum hızı 30'dan fazlaysa entübasyon ve pozitif end-ekspiratuvar basınç ile mekanik ventilasyon gereklidir. Enfekte pankreas nekrozlu hastalarda erişkin respiratuvar distres sendromu sık görülür (2,50,51).

Araştırmalar orta yada hafif şiddetteki pankreatitte nazogastrik dekompresyonun hastalığın seyri değiştirmede önemli olmadığını göstermiştir. Ancak şiddetli veya nekrotizan pankreatitli hastalarda nazogastrik dekompresyon kusmayı gidermede gereklidir. Ayrıca bu tür ağır hastalarda staz ülseri ve kanamayı önlemek için H2 bloker tedavi uygulanmalıdır (2,48,49).

Hastalığın seyri sırasında hipokloremi, hipokalemi ve hipokalsemi gibi hızla düzeltilmesi gereken elektrolit düzensizlikleri oldukça sık görülür. KCl, NaCl ve Ca replasmanları uygun şekilde yapılmalıdır. Ca seviyesi takiplerinde , hipoalbuminemi olup olmadığı dikkate alınmalı ve iyonize Ca seviyesi düşük ise replasman yapılmalıdır. Sıvı tedavisi ile düzelebilen hiperglisemi sıktır (2,48,49).

Analjezik seçiminde de dikkatli olunmalı ve Oddi sfinkter spazmına yol açabilen morfin türevlerinden sakınılmalıdır (48).

Nekrotizan pankreatitli hastalar sepsiste olduğu gibi katabolik fazdadır. Total parenteral nutrisyonun böyle ağır hastalarda erken dönemde başlanması en etkin ve en uygun yoldur. Yağlar kalori kaynağı olarak değil , esansiyel yağ asitlerinin eksikliğinin önlenmesi için kullanılmalıdır. Akut pankreatitin hiperdinamik fazı düzeldiğinde hastaların çoğunda barsak fonksiyonları düzelir, buna rağmen bazıları oral beslenmeyi tolere edemeyebilir. Bu hastalarda pilor altına geçen beslenme tüpü yerleştirilerek enteral beslenmeye en kısa sürede geçilmelidir. Enfekte nekrotizan pankreatit için laparotomi gereken hastalarda besleyici jejunostomi yapılmalıdır. Bu tip enteral beslenme pankreatik salgıları uyarmaz. Eğer son 48 saat içinde hastanın ateşi, lökositozu, karın ağrısı veya hassasiyeti ortadan kalkmışsa düşük yağ içerikli oral beslenmeye geçilebilir (2,48,49).

Pankreas egzokrin salgısının azaltılması da medikal tedavinin amaçlarındanadır. Antikolinergikler, kolesistokinin reseptör antagonistleri, glukagon, kalsitonin, somatostatin, peptid YY gibi ajanlarla pankreas egzokrin salgısının azaltılması önerilir (9).

Süperoksit dismutaz ve katalaz gibi serbest oksijen radikal yakalayıcıları ile allopürinol gibi xantin oksidaz inhibitörleri deneysel aşamada pankreatit seyri üzerinde etkili oldukları gösterilen diğer moleküllerdir (44).

Yüzyirmibir ağır bilier pankreatitli hastayı kapsayan randomize çalışmada, Neoptoluleos ve arkadaşları konvansiyonel tıbbi tedavi grubunda ERCP ve endoskopik sfinkterotomi'nin morbiditeyi %61'den %24'e indirdiğini göstermişlerdir. Daha yakın zamanda Fan ve arkadaşları hastalarda semptomların başlamasından itibaren ilk 72 saat içinde ERCP/ES yapıldığında bilier sepsis insidansının düştüğünü göstermişlerdir. Fakat bu girişimlerin pankreas nekrozunu önlediği veya seyri düzelittiğine dair kanıtlar yoktur. Ayrıca ERCP retrograd enjeksiyonu sırasında

enfeksiyona neden olur. Büyük miktarda nekrozu olan hastalarda steril nekrozun ERCP sonrasında enfekte nekroza dönüşmesi ciddi bir risktir. ERCP/ES şiddetli pankreatit olan hastalarda (Ranson>3, pankreasta nekroz, pseudokist ve abse gibi lokal komplikasyonlar gelişen), sarılık ve kolanjit gelişen hastalarda acil dekompresyon amacıyla kullanılmalıdır (2).

Pankreasta veya çevresinde nekroz yoksa enfeksiyon nadiren görülür. Tüm akut pankreatitli hastaların %5'inden daha azında pankreas enfeksiyonu riski olmasına rağmen , pankreatite bağlı ölümlerin %80'i bu enfeksiyonlar sonucunda olur. Antibiyotik profilaksisi yapıldığı zaman pankreaslarında %30'dan fazla nekrozu olan hastaların enfekte olma şansları %40-70 arasındadır. Bu vakalarda en sık tesbit edilen organizmalar intestinal gram negatif bakterilerdir ki hastaların %25-35'inde Escherichia Coli izole edilmiştir. Enfeksiyon insidansı ilk üç haftada arttıktan sonra en yüksek noktaya ulaşır ve daha sonra hızla düşer. Hastalığın erken döneminde enfekte olanlarının mortalitesi oldukça yüksektir. Akut batın gelişen veya pankreatitin başlangıcında 1 hafta yada daha uzun süredir ateşi olan veya lökositoz , trombositopeni, metabolik asidoz, artmış insülin ihtiyacı, şok, taşikardi, pozitif sıvı dengesi, böbrek ve akciğer fonksiyonlarında bozulma, koagülasyon anomalileri, inatçı ileus veya inatçı ateş mevcut olan hastalarda enfekte nekroz olasılığı akılda tutulmalıdır (2,5,11).

Antibiyotik kullanımının mortaliteyi düşürdüğü konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. İtalyada İmipenem kullanılan çok merkezli bir çalışmada enfeksiyon insidansı istatistiksel olarak anlamlı olarak azalırken, mortalitede anlamlı bir düşüş görülemedi (54)

Sonuçta pankreatik veya peripankreatik nekrozu olan hastalarda peripankreatik enfeksiyon, abse ve sepsis oluşumunu önlemede en etkin olduğu düşünülen antibiyotik İmipenemdir. İmipenemin pankreas dokusuna nüfuzu oldukça iyidir ve pankreatik enfeksiyon etkenlerine karşı etkinliği yüksektir (2,7,54).

Cerrahi tedavi:

Akut pankreatitli olgularda cerrahi girişimler tanı, tedavi ve koruyucu amaçlarla yapılabilir. Ayırıcı tanının yapılamadığı % 5 hastada tanısal amaçlı laparotomi veya laparoskopi uygulanır (2,49). Cerrahi tedavi için endikasyonlar aşağıdaki gibi sıralanabilir.

A-Etyolojiye yönelik endikasyonlar

- 1-Akut karın sendromu gelişen hastalar
- 2-Birlikteki safra yolu patolojisinin tedavisi

B-Akut pankreatitli hastada cerrahi endikasyonlar

1-Akut pankreatit komplikasyonlarının tedavisi

- Enfekte pankreatik nekroz,
- Komplikasyonlar (Peripankreatik organ fistülü, psödokist, abse)

2-Medikal tedaviye rağmen genel durumda kötüleşme

Ağır pankreatitli olgularda bu girişimler nonoperatif girişimlere göre daha yüksek mortalite riski taşır (55).

Girişimsel radyoloji ve perkütan kateter drenajı: BT altında yapılan aspirasyon sonucu gram boyama ve kültür analizinde bakteri pozitif olan hastalar cerrahi tedavi için adaydır. Tanı amacıyla peripankreatik sıvılar perkütan kateterle aspire edilmesine rağmen steril nekroz varlığı açısından bu alana drenaj kateteri bırakmak çok önerilmeyen bir yaklaşımdır. Çünkü primer olarak sıvı içeren bu birikimlerin %30-40'ı kendiliğinden rezorbe olur ve pankreas fistülü tedavisi , psödokist tedavisinden çok daha güçtür. Dahada önemlisi steril nekrozu enfekte etme riski yüksektir ve enfekte nekrozun mortalitesi çok daha yüksektir. Nekrozlu dokunun çıkarılmasından sonra gelişen peripankreatik sıvı birikimleri için ise perkütan drenaj kateteri kullanılabilir. Ek olarak cerrahi girişimi tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda enfekte nekrozlar için kalıcı perkütan drenaj kateteri yerleştirilebilir (2).

Nekroze dokuların cerrahi olarak çıkarılması: Enfekte nekrozun varlığı cerrahi endikasyon olarak kabul edilmektedir. BT'de aşırı nekrozu olan , CRP'si yüksek bulunan , Ranson veya APACHE skoru yüksek, 72 saat içinde yoğun tedaviye cevap vermeyen hastaların ameliyat edilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Diğer bazı gruplar ise erken dönemde pankreasın nekroze olduğu yada şiddetli kanama, organ nekrozu gibi bazı nadir komplikasyonların geliştiği hastalarda cerrahi girişim gerektiğini savunmaktadır (2,3).

Ağır akut pankreatitli hastalarda nekrozektomi için üç temel yol bulunmakla birlikte, tümünde geçerli ortak özellikler vardır. Öncelikle pankreas hasarına katkıda bulunmamak için keskin diseksiyondan kaçınılmalı, nisbeten kolaylıkla ayrılan ölü dokular uzaklaştırılmalıdır. Hastalığın başlangıç evrelerinde nekrotik dokular oldukça sert olup , çevre dokulardan demarkasyonu belirgin olmayabilir. Zamanla (optimum 3-4 hafta içinde) kıvamlı ve sınırları netleşmiş bir nekroz gelişir. İkinci olarak , her hastada nekrozun istenen kıvama gelmesini beklemek mümkün olmayacağına göre görünürde tam bir nekrozektomi yapılmasına karşın, cerrahi girişimden sonrada nekroz

gelişmeye devam edebileceği, ve bu nedenlerle tekrar nekrozektomilere gerek olacağı daha en başından hesaplanmalıdır. Üçüncü olarak da, pankreas nekrozu kadar , belki ondan da önemlisi her iki parakolik olukta ve retroperitoneal yumuşak dokuda gelişen nekrozun mortaliteye katkısıdırki bu, kalın barsağın geniş olarak mobilizasyonunu ve retroperitoneal geniş debridmanı ve drenaj/lavajı gerekli kılar. Cerrahi seçenekler;

1-Nekrozektomi lojunun Jackson-Pratt tipte drenler ile karın kapatılarak drenajı

2-Nekrozektomi lojuna çok sayıda dren konulup batın kapatılarak lojdaki debrisin sürekli yıkamalarla alınması (Beger yöntemi)

3-Nekrozektomi sonrasında batın açık bırakılıp” Bogota bag” uygulanarak planlı relaparatomiler uygulanması (STAR prosedürü)

İlk debridmanda planlı relaparatomilermi (STAR prosedürü), yoksa kapalı drenaj mı? yapılacağına karar verilmelidir. Aşağıdaki kriterlerin varlığında planlı relaparatomiler önerilmektedir:

1-Yapılan preoperatif BT’de pankreasın % 50’den fazlasında nekroz veya geniş peripankreatik nekroz varsa ve cerrahi işlemde hepsinin temizlenemediği şüphesi varsa.

2-İlk debridmanda çok miktarda nekrotik pankreas veya peripankreatik doku (200gr’dan fazla) çıkartılmışsa ve daha da bulunduğu şüphesi varsa.

3-Pankreas, semptomlar başladıktan sonra canlı dokunun, cansız dokudan zor ayırtedileceği erken dönemde enfekte ise(2).

Yapılan çalışmalarda , % 40-50 hastada nekroz alanları kaldığı ve enfeksiyon olduğu görülerek, debridman ve kapalı drenaj sonrası tekrar operasyon gerekmiştir. Günümüzde daha az olarak planlı relaparatomiler uygulanmaktadır, çünkü artık ilk debridmanda tüm nekrotik dokuların temizlenmesi daha iyi yapıp daha düşük enfeksiyon oranı nedeniyle daha az erken girişim uygulanmaktadır.

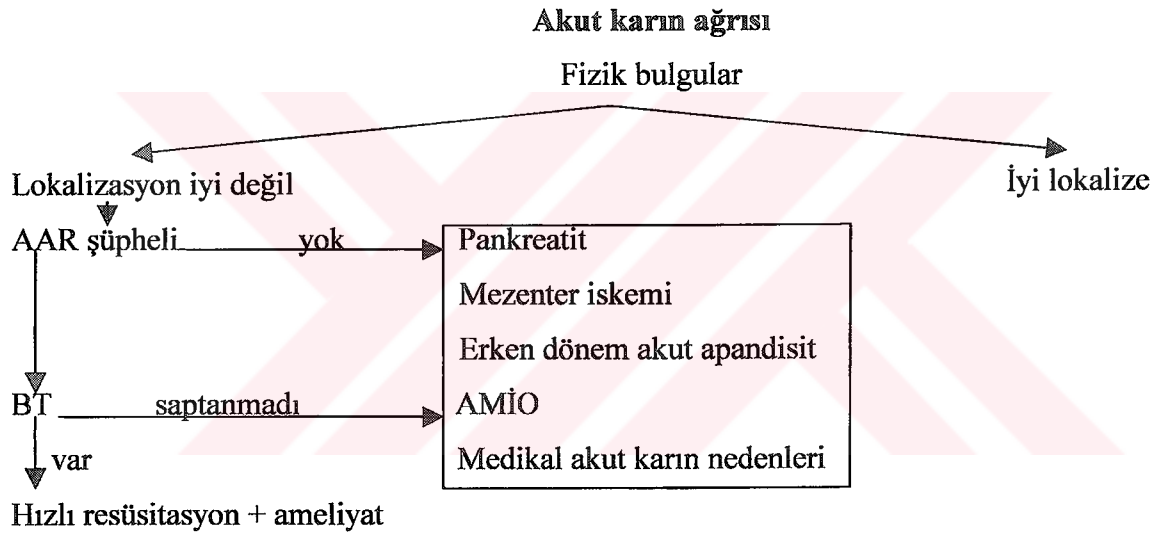
Buğün için en geçerli yöntem enfekte ölü dokuların ortadan kaldırılmasıdır. İkinci haftadan sonra yapılan nekrozektomilerde sağlam doku ile nekroze doku arasındaki sınır belirgin olmakta ve künt diseksiyon ile nekrozektomiye olanak sağlamaktadır. Nekrozektomi ile beraber değişik yöntemler tarif edilmiştir. Bazı cerrahlar nekrozektomi sonrasında karın boşluğunu yıkayıp daha sonra tekrar açarak aynı işlemleri birkaç kez tekrarlamayı tercih etmektedir.(STAR prosedürü) Nekrozektomi sonrasında lojun yapışmayan gaz tamponlarla doldurularak 48 saatte bir anestezi altında pansumanlarında değiştirilmesi tavsiye edilmektedir. Bu yöntemlerin sakıncası karının sık açılmasına bağlı olarak ileus, fistül gibi komplikasyonların ortaya çıkabilmesi ve yoğun bakımda

daha uzun süre kalmaya neden olmalıdır. Başka bir yöntemde ise batin ameliyat sonrasında kapatılarak, ameliyat sırasında geniş drenler yerleştirilip, gastrokoloik ve duodenokolik ligamanların kapatılması ile oluşan kapalı alanın drenler vasıtasıyla yıkanmasıdır. (Beger yöntemi) Klinik duruma göre yıkama miktarı azaltılır ve drenler 2-3 hafta sonra çekilir.

Nekrozektomi yöntemlerinde mortalite % 15-20 arasındadır (2).

Sonuç olarak akut karın ağrısı ifadesi ile gelen hastada ağrının lokalizasyonu tanı konulmasında önemlidir, ancak birçok hastada akut batin bulguları olmasına rağmen fizik muayene bulguları ile tam belirgin bir tanı konulamamaktadır. Akut karın ağrısı ile gelen hastada aşağıdaki algoritma izlenmelidir.

Tablo 5: Akut karın ağrısı ile gelen ve fizik muayene bulgularının tanıda yetersiz olduğu hastada izlenecek algoritma.

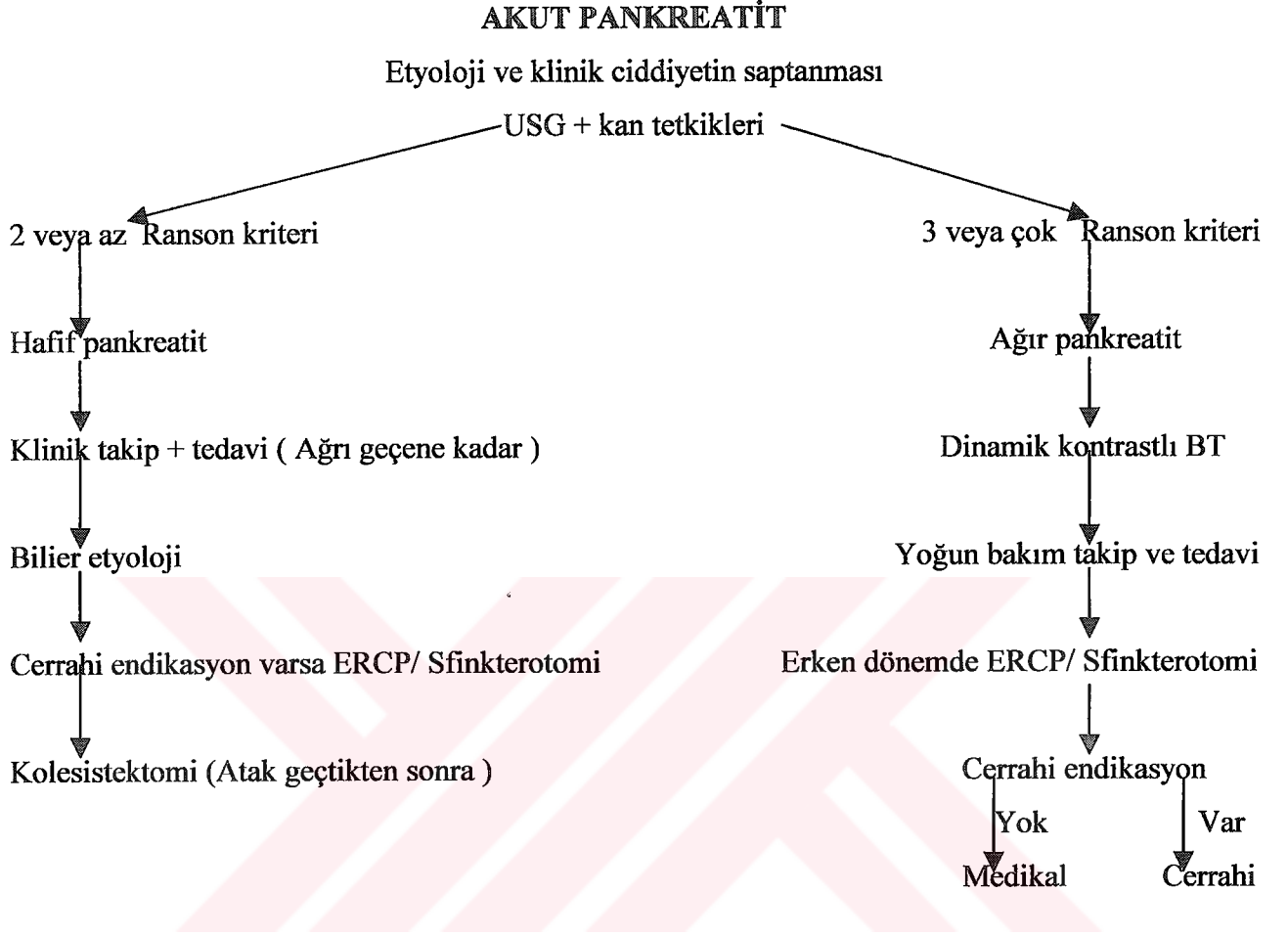


AAR: Abdominal aort rüptürü,

AMİO: Akut mekanik intestinal obstrüksiyon

Akut pankreatit tanısı konulan hastada ise izlenecek yol aşağıdaki algoritmada gösterilmiştir.

Tablo 6: Akut pankreatit tanısı alan hastada izlenmesi gereken algoritma



Tablo 7: ERCP endikasyonları

ERCP endikasyonları
1-Total Bilirubin>3mg/dl
2-Serum Alkalen fosfataz > normal değer 2 katı
3-USG'de safra yollarında dilatasyon
4-Şiddetli pankreatit

DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELLERİ

Deneysel olarak akut pankreatit oluşturmada pek çok değişik yöntem tarif edilmiştir. İntravenöz cerulein injeksiyonu, hastalığa eşlik eden karaciğer ve pankreastaki mikrovasküler değişiklikleri görmek için kullanılmıştır (56). Bu modelde ödematöz pankreatit oluşmaktadır. Ortak safra kanalına retrograd taurocholate infüzyonu, hem pankreatik duktus obstrüksiyonu hemde safra reflüsü sebebiyle pankreatit oluşturmak için idealdir (57). Bu yöntemle şiddetli hemorajik pankreatit oluşturulur. Bunların dışında iskemi, pankreatik duktusun bağlanması, kapalı duodenal loop yöntemi ve alkol perfüzyonu da sık kullanılan yöntemlerdir (58).

Deneysel akut pankreatit modeli oluşturmada kullandığımız, intraperitoneal L-arginin injeksiyonu yöntemi ile akut nekrotizan pankreatit oluşturulmaktadır.Yüksek doz L-arginin'in nükleik asit ve protein sentezini baskıladığı gösterilmiştir. Pankreasın asiner hücreleri , yoğun protein sentezi nedeniyle, yüksek doz L-arginin injeksiyonundan olumsuz yönde etkilenmektedir.Yöntemin avantajı noninvaziv olması ve kolay tekrarlanabilir olmasıdır. Böylece hastalığın patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili araştırmalarda kolaylık sağlamaktadır (59,60).

Hücrel ve mikrovasküler seviyede her bir metodun benzer tablo oluşturması , doku hasarı oluşumunda ortak bir yol olduğunu düşündürmektedir. Oksijen kaynaklı serbest radikallerin kapiller geçirgenliği arttırabileceği ve ortak yolun radikaller üzerinde etki edebileceği öne sürülmüştür (61, 62).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi DETAE (Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü) laboratuvarından elde edilen, ağırlıkları 200-300gr (ortalama 250 gr) arasında değişen, toplam 48 adet Sprag-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele seçimle 6 gruba ayrıldı, oda sıcaklığında, standart kafeslerde 8'erli gruplar halinde bulunduruldu. Çalışma süresince standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu verildi.

Grup 1 (n=8)	Normal laboratuvar değerlerinin saptandığı grup	(Başlangıçta sakrifiye)
Grup 2 (n=8)	Pankreatit grubu	(24 saatte sakrifiye)
Grup 3 (n=8)	Pankreatit + IV. İzotonik verilen kontrol grubu	(72 saatte sakrifiye)
Grup 4 (n=8)	Pankreatit + IV. Vitamin C verilen grup	(72 saatte sakrifiye)
Grup 5 (n=8)	Pankreatit + SC. DMAH verilen grup	(72 saatte sakrifiye)
Grup 6 (n=8)	Pankreatit + IV. Hipertonik solüsyon verilen grup	(72 saatte sakrifiye)

(DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin)

Grup (1) de, çalışmanın başlangıcında 8 sıçanın eter ile ağır anestezi altında göğsü açılarak kalplerinden 4 ml kan alındı. Biyokimya parametreleri olan serum amilaz, lökosit sayısı, AST, LDH, kan şekeri, kan gazı, iyonize Ca, askorbik asit ve CRP düzeylerinin normal değerleri belirlendi.

Grup (2) deki 8 adet sıçana intraperitoneal L-arginin (500mg/100gr) verilerek akut nekrotizan pankreatitin geliştiği 24. saatte kan alındı., biyokimya parametreleri olan serum amilaz, lökosit sayısı, AST, LDH, kan şekeri, kan gazı, iyonize Ca, askorbik asit ve CRP düzeylerinin, L-arginin uygulanması sonrası 24. saatte pankreatitin geliştiği andaki değerleri belirlendi.

Grup (3),(4), (5),(6) daki 8'er adet sıçana intraperitoneal L-arginin (500mg/100gr) verilerek , 24. saatte serum amilaz ve CRP düzeyleri ölçüldü. Akut nekrotizan pankreatit oluşumunun kanıtlanması ile 24. ve 48. saatlerde grup(3)'e izotonik solüsyon (%0.9 NaCl) 0.2 ml/100gr, grup(4)'e vitamin C (Redoxon amp) 0.2 ml/100gr, grup (6)'ya hipertonik solüsyon (%7.5 NaCl) 0.2ml/100gr, , penil ven kullanılarak intravenöz olarak, grup(5)'e ise DMAH (enoksaparine) 0.1ml/100gr subkutan olarak verildi. 72 saatte sıçanların, eter ile ağır anestezi altında göğüsleri

açılarak kalplerinden 4 ml kan alındı. Biyokimya parametreleri olan serum amilaz, nötrofil sayısı, AST, LDH, kan şekeri, kan gazı, Ca, askorbik asit ve CRP düzeyleri belirlendi.

Tüm gruptaki sıçanlar, kan alındıktan sonra dekapite edilerek histopatolojik değerlendirmeler için akciğer ve pankreas dokuları çıkartılarak % 10 formaline konuldu ve Patoloji Anabilim Dalında parafin kesitler alınarak histopatolojik incelemeleri yapıldı.

24. saatte serum amilaz ve nötrofil sayısı bakılarak amilaz ve CRP değerleri yükselmeyen sıçanlar pankreatit olmadığı düşünülerek deney dışı bırakıldı.

Pankreas ve akciğer uç organ zararı açısından yapılacak histopatolojik inceleme, patoloji uzmanı tarafından tek taraflı körlemesine yapıldı.

Biyokimyasal değerlendirmeler:

Tüm biyokimyasal değerlendirmeler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Acil Biyokimya laboratuvarı ve Merkez Biyokimya laboratuvarında yapıldı. Deneklerden alınan kan örneklerinden biyokimyasal parametreler çalışılacak olanlar +4 c'de 4000rpm/dk.'da 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıştırıldı. Elde edilen plazmalardan serum amilazı, SGOT, LDH, CRP düzeyleri bakıldı. Heparinli enjektöre alınan kandan ise kan gazı, iyonize kalsiyum düzeyi çalışıldı. Plazmanın bir kısmı ise -70 derecede çalışma gününe kadar saklanarak askorbik asit düzeyi ölçüldü. Biyokimyasal analizler dds (diasis diagnostic systems) hazır kitleri kullanılarak Olympus Au-800 otoanalizatörde çalışıldı. Sonuçlar serum amilaz, AST, LDH U/L, lökosit ve lökosit sayısı 10³/UI, Ca değeri mmol/L , kan şekeri ve askorbik asit düzeyi mg/dl, CRP düzeyi mg/L olarak verildi.

Histopatolojik inceleme:

Histopatolojik değerlendirmeler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı. Pankreas ve akciğerden alınan dokular % 10 konsantrasyondaki formaldehitte fiksasyona alındıktan sonra kesitler hazırlandı. H-E ile boyanan örnekler ışık mikroskobu altında akut pankreatitin şiddetini belirleyen skor oluşturularak değerlendirildi.

SKORLAMA SİSTEMİ (55)

Pankreas hasarı skorlaması;

Ödem: 0-Yok

- 1- Lobüller arasında fokal ,yaygın olarak artmış
- 2- Asinuslar ayrılmış, parçalanmış

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu:

0-Yok

- 1-Lobüllerin <%50'sinde parankim içinde
- 2-Lobüllerin >%50'sinde parankim içinde

Parankimal nekroz

0-Yok

- 1-Fokal nekroz (%5-20)
- 2-Yaygın parankimal nekroz (%20-50)

Peripankreatik nekroz ve inflamasyon

0-Yok

- 1-Preduktal nekroz (%5)
- 2-Fokal nekroz (% 5-20)
- 3-Yaygın peripankreatik nekroz(% 20)

Akciğer hasar skorlaması:

Atelektazi, amfizem;

0-Yok

- 1-Üç, dört alan belirgin
- 2-Diffüz

Alveolar kanama;

0-Yok

- 1-Fokal az + yaygın septal
- 2-Yaygın alveolleri dolduran

Konjesyon;

- 0-Yok
- 1-Fokal az , belirgin
- 3-Yaygın belirgin, damarları genişletmiş

Alveol içi hücre;

- 0-Yok
- 1-Fokal seyrek
- 2-Yaygın ,tüm alveolleri dolduran

İnterstisyum PNL;

- 0-Yok
- 1-Fokal seyrek
- 2-Yaygın ,tüm alanlarda çok hücre

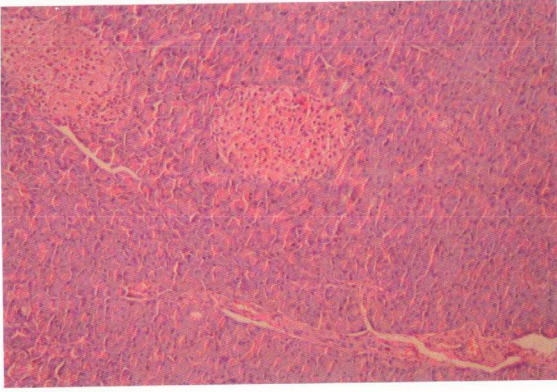
Hyalen membran;

- 0-Yok
- 1-Fokal 1-2 alan
- 2-Yaygın

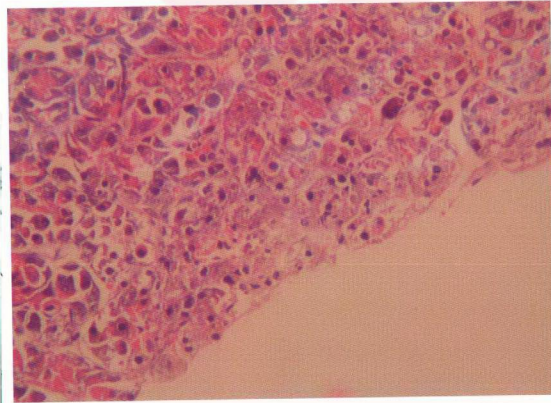
Biyostatiksel değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların tekrarlayan ölçümlerinde (24 saat-72 Saat) Wilcoxon testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.



Resim 1: Normal pankreas dokusu. Hematoksilen eosin(HE), 10X



Resim 2: 72. saate nekroz gelişmiş pankreas dokusu. Hematoksilen eosin(HE), 10X

BULGULAR

Tablo 8: Sıçanlarda değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerin normal değerleri

Normal Grup	
WBC	9933,33±3351,22
PH	7,17±0,08
PO2	34,20±21,18
PCO2	77,58±20,52
SO2	30,95±14,05
HCO3	19,92±2,27
BASE	-0,97±2,95
Ca	0,98±0,21
AST	203,50±39,73
LDH	990,83±267,38
ASKORBİK ASİT	1,25±0,16
AMILAZ	884,17±184,81
CRP	0,13±0,07

Tablo 9: 24 saatte amilaz ve CRP değerlerinin grup 2,3,4,5,6 için ortalama ve standart sapmaları

Amilaz	24 Saat	CRP	24 Saat
	Pankreatit		Pankreatit
	1495,75±414,17 <0,01		0,11±0,05 >0,05
	İzotonik		İzotonik
	1667,13±658,97 <0,05		0,10±0,03 >0,05
	Vitamin C		Vitamin C
	1342,65±347,2 <0,05		0,09±0,05 >0,05
	DMAH		DMAH
	1606,17±439,7 <0,05		0,14±0,06 >0,05
	Hipertonik		Hipertonik
			>0,05
Normal		Normal	
884,17±184,81	1647,57±356,57 <0,01	0,13±0,07	0,14±0,05

Deneklerden 24. saatte alınan kan örneklerinde 24 saatte kan örneklerinde çalışılan amilaz ve CRP değerlerinin ortalama ve standart sapmaları yukarıdaki tablolarda verilmiştir. Grup 2,3,4,5,6 da görülen amilaz değerleri ile normal sıçanlarda (grup 1) bakılan amilaz değerleri arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0,05$). Grup 2,3,4,5,6 daki amilaz değerleri, pankreatit induksiyonu yapılmayan sıçanlara göre(grup 1) belirgin artmış olup bu artış grup 2,3,4,5,6 'da pankreatit geliştiğini göstermektedir.

CRP için ise, pankreatit induksiyonu yapılmayan sıçanlarda (grup 1) saptanan CRP değeri ile grup 2,3,4,5,6 de saptanan CRP değeri arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).

Tablo 10:24. saattaki amilaz ortalama değerlerinin, uygulanan tedavi sonrasında 72 saatteki ortalama değerleri ile kıyaslanması

	Amilaz		W	p
	24 Saat	72 Saat		
İzotonik Grubu (n=8)	1667,13±658,97	651,63±81,09	-2,52	<0,05
Vitamin C Grubu (n=6)	1254,5±505,47	557,5±90,80	-2,20	<0,05
DMAH Grubu (n=6)	1606,17±439,7	769±229,71	-2,21	<0,05
Hipertonik sls. Grubu (n=6)	1647,57±356,57	484,83±127,21	-2,21	<0,05
KW	2,72	18,48		
P	>0,05	<0,001		

72 saatte bakılan serum amilaz düzeylerinin grup 3,4,5,6 da , 24 saat serum amilaz düzeylerine göre belirgin olarak düştüğü gözlenmektedir. Serum amilaz düzeylerindeki bu düşüş tedavi uygulanan tüm gruplar (grup 3,4,5,6) için anlamlıdır ($p < 0,05$).

Tablo 11:24. saattaki CRP ortalama değerlerinin, uygulanan tedavi sonrasında 72 saattaki ortalama değerleri ile kıyaslanması

CRP				
	24 Saat	72 Saat	W	p
İzotonik Grubu (n=8)	0,10±0,03	0,13±0,03	-1,1	>0,05
Vitamin C Grubu (n=6)	0,09±0,05	0,09±0,05	-0,21	>0,05
DMAH Grubu (n=6)	0,14±0,06	0,08±0,02	-1,57	>0,05
Hipertonik sls. Grubu (n=6)	0,14±0,05	0,12±0,05	-1,23	>0,05
KW	4,88	9,01		
p	>0,05	<0,05		

72 saatte bakılan serum CRP düzeylerinin grup 3,4,5,6 da , 24 saat serum CRP düzeylerine göre değişmediği gözlenmektedir. Serum CRP düzeylerindeki bu düşüş tedavi uygulanan tüm gruplar (grup 3,4,5,6) için anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 12:72 saate serum amilaz ve CRP değerlerinin ortalama ve standart sapmaları

72 Saat	Amilaz	CRP
İzotonik Grubu (n=8)	651,63±81,09	0,13±0,03
Vitamin C Grubu (n=6)	557,5±90,80	0,09±0,05
DMAH Grubu (n=6)	769±229,71	0,08±0,02
Hipertonik sls. Grubu (n=6)	484,83±127,21	0,12±0,05
KW	18,48	9,01
p	<0,001	<0,05

72 saatte serum amilaz ve CRP düzeyi sonuçları tedavi uygulanan gruplar (grup3,4,5,6) arasında değerlendirildiğinde,serum amilaz için gruplar arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,001$) .CRP için değerlendirildiğinde ise CRP düzeyinin gruplar arasındaki farkıda anlamlı bulunmuştur.($p<0,05$)

Tablo 13: 72 saat serum ailaz ve CRP düzeylerinin tedavi uygulanan gruplar(grup 3,4,5,6) için gruplar arasında Dunn's Multiple Comprasion testi ile karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi

	Amilaz (72 Saat)	CRP (72 Saat)
Izotonik Gr / Vitamin C Gr	P > 0.05	P < 0.05
Izotonik Gr / DMAH Gr	P > 0.05	P < 0.05
Izotonik Gr / Hipertonik sls. Gr	P < 0.05	P > 0.05
Vitamin C Gr / DMAH Gr	P > 0.05	P > 0.05
Vitamin C Gr / Hipertonik sls. Gr	P < 0.001	P > 0.05
DMAH Gr / Hipertonik sls. Gr	P > 0.05	P > 0.05

72 saat serum amilaz düzeylerinin tedavi uygulanan gruplar (grup3,4,5,6) arasında Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldığında izotonik uygulanan grup (grup 3) ile hipertonik solüsyon uygulanan grup (grup 6) arasındaki fark ve vitamin C uygulanan grup (grup 4) arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.Hipertonik solüsyon uygulanan grup (grup 6)'daki amilaz seviyesindeki düşüş belirgindir.

72 saat serum CRP düzeylerinin tedavi uygulanan gruplar (grup3,4,5,6) arasında Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldığında izotonik uygulanan grup(grup 3) ile Vitamin C uygulanan grup (grup 4) arasındaki fark ve izotonik uygulanan grup (grup 3) ile düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan grup (grup 5) arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Vitamin C uygulanan grup (grup 4) ve düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan grupta (grup 5) CRP seviyesindeki düşüş belirgindir.

Tablo 14:72. 72. saat lökosit, HCO₃, baz açığı ve Ca düzeylerinin tedavi uygulanan gruptaki ortalamaları ve standart sapmaları

	WBC	HCO ₃	Base	Ca
İzotonik Grubu (n=8)	19225±5330,17	27,83±3,26	6,18±3,48	1,02±0,14
Vitamin C				
Grubu (n=6)	9633,33±1076,41	24,12±1,96	-1,68±9,47	0,99±0,13
DMAH Grubu (n=6)	17466,67±2265,98	28,77±3,13	4,88±3,66	1,04±0,12
Hipertonik sls. Grubu				
(n=6)	10916,67±1566,42	28,03±3,52	8,92±5,16	1,21±0,05
KW	18,56	6,54	8,52	12,13
p	<0,001	>0,05	<0,05	<0,01

72. saat lökosit sonuçlarına bakıldığında , tedavi verilen gruptaki (grup 3, 4, 5, 6) lökosit değerinin 24.saat pankreatit grubuna (grup 2) grubuna göre gerileme gösterdiği ve aynı zamanda bu gruplar arasındaki farkların anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Tüm gruplarda, grup 2 'deki lökosit düzeyi esas alındığında tedavi sonrası gerileme görülsede hipertonik solüsyon grubu (grup 6) ve Vitamin C verilen grup (grup 4) daki gerileme daha belirgin olup, lökosit sayısı daha düşüktür.

HCO₃ seviyesinde tedavi verilen gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tedavi uygulanmamış olan ve pankreatit oluşturularak 24.saatte serum değerleri bakılan grupla karşılaştırıldığında HCO₃ seviyesinin tüm gruplarda arttığı ve PH'nın asidozdan alkaloza döndüğü görülmektedir.

Kan gazı baz açığı seviyesinde, tedavi verilen gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Baz açığı en belirgin olan grup eksi değeri ile vitamin C grubu (grup 4) olurken, baz açığı en az olan grup pozitif olarak en yüksek değere sahip olan grup olan hipertonik solüsyon grubu (grup 6) olmaktadır.

İyonize Ca seviyesinde tedavi verilen gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0.01$) Ca değeri en belirgin düşük olan grup vitamin C grubu (grup 4) olurken, en yüksek Ca değerine sahip olan grup ise hipertonik solüsyon grubu (grup 6) olarak saptanmıştır.

Tablo 15: 72. saat lökosit, HCO₃, baz açığı ve Ca düzeylerinin tedavi uygulanan gruplar arasında Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi

	WBC	Base	Ca
Izotonik Gr / Vitamin C Gr	P < 0.01	P > 0.05	P > 0.05
Izotonik Gr / DMAH Gr	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Izotonik Gr / Hipertonik sls. Gr	P < 0.05	P > 0.05	P < 0.05
Vitamin C Gr / DMAH Gr	P < 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Vitamin C Gr / Hipertonik sls. Gr	P > 0.05	P < 0.05	P < 0.05
DMAH Gr / Hipertonik sls. Gr	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05

72 saatte bakılan lökosit düzeylerinde hipertonik solüsyon verilen grup (grup 6) ile izotonik solüsyon verilen grup (grup3) arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca izotonik solüsyon verilen grup (grup 3) ile Vitamin C verilen grup (grup 4) arasındaki farkta anlamlıdır ($p<0,01.$) Vitamin C verilen grup (grup 4) ile düşük molekül ağırlıklı heparin verilen grup (grup 5) arasında da anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Tablo 16: 72. saat AST, LDH, Askorbik asit düzeylerinin tedavi uygulanan gruplardaki ortalamaları, standart sapmaları

	AST	LDH	Askorbik asit
İzotonik Grubu (n=8)	435,25±197,70	1100,75±453,83	0,68±0,16
Vitamin C Grubu (n=6)	549,50±232,00	1170,83±508,08	1,16±0,18
DMAH Grubu (n=6)	494,83±377,63	1100,17±621,37	0,73±0,21
Hipertonik sls. Grubu (n=6)	340,17±208,82	850±272,61	0,96±0,14
KW	2,56	1,29	16,34
P	>0,05	>0,05	<0,01

72. saat AST değerlerine bakıldığında , 24 saatte serum biyokimya değerlerini gördüğümüz grup 2 ye göre tüm tedavi verilen gruplarda belirgin gerileme saptanmıştır. En düşük AST değerleri hipertonic solüsyon verilen grupta (grup 6) saptanmasına rağmen tedavi verilen gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

LDH değerlerine bakıldığında , 24 saatte serum biyokimya değerlerini gördüğümüz grup 2 ye göre tüm gruplarda belirgin gerileme saptanmıştır. En düşük LDH değerleri hipertonic solüsyon verilen grupta (grup 6) saptanmasına rağmen tedavi verilen gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Askorbik asit seviyeleri değerlendirildiğinde en düşük askorbik asit seviyesine sahip olan grubun izotonik solüsyon verilen tedavi kontrol grubu (grup3) olduğu, en yüksek askorbik asit seviyesinin ise tedavi olarak vitamin C verilen grupta (grup 4) olduğu görülmektedir.Tedavi verilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$).

Tablo 17: 72. saat AST, LDH, Askorbik asit düzeylerinin tedavi uygulanan gruplar arasında Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	
	Asc.Ast
Izotonik Gr / Vitamin C Gr	P < 0.01
Izotonik / DMAH Gr	P > 0.05
Izotonik / Hipertonik sls. Gr	P > 0.05
Vitamin C Gr / DMAH Gr	P < 0.05
Vitamin C Gr / Hipertonik sls. Gr	P > 0.05
DMAH Gr / Hipertonik sls. Gr	P > 0.05

72.saatte tedavi verilen gruplarda saptanan serum askorbik asit değerleri, Dunn's in çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildiğinde izotonik grubu (grup 3) ile Vitamin C grubu (grup 4) arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Ayrıca Vitamin C grubu (grup 4) ile DMAH grubu (grup 6) arasında fark anlamlıdır($p<0.05$).

Tablo 18: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 ‘nin pankreas dokusunun ödemi yönünden değerlendirilmesi

	ÖDEM		
	Yok	Fokal-Yaygın artmış	Asinuslar ayrılmış, parçalanmış
Normal Gr	1(%16,7)	5(%83,3)	0(%0)
Pankreatit Gr	0(%0)	4(%50)	4(%50)
İzotonik Gr	0(%0)	0(%0)	8(%100)
Vitamin C Gr	0(%0)	0(%0)	6(%100)
DMAH Gr	0(%0)	0(%0)	6(%100)
Hipertonik sls. Gr	0(%0)	2(%28,6)	5(%71,4)

72. saatte sakrifiye edilen tedavi gruplarında (grup 3,4,5,6) pankreasta en yüksek ödem skorunun , tedavi kontrol grubu olan izotonik solüsyon verilen grupta (grup 3) olduğu görülmektedir. Diğer yüksek skorlu gruplar ise vitamin C verilen grup (grup 4) ve düşük molekül ağırlıklı heparin verilen (grup 5) gruplardır. En az ödeme sahip olan ise hipertonik solüsyon verilen gruptur.(grup 6)

Tablo 19: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 ‘nin pankreas dokusunun inflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden değerlendirilmesi

	İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu		
	Yok	<% 50 içinde	>% 50 parankim içinde
Normal Gr	4(%66,7)	2(%33,3)	0(%0)
Pankreatit Gr	4(%50)	3(%37,5)	1(%12,5)
İzotonik Gr	0(%0)	0(%0)	8(%100)
Vitamin C Gr	0(%0)	0(%0)	6(%100)
DMAH Gr	0(%0)	1(%16,7)	5(%83,3)
Hipertonik sls. Gr	0(%0)	3(%42,9)	4(%57,1)

72.saatte sakrifiye edilen tedavi gruplarında (grup 3,4,5,6) pankreasta en yüksek hücre infiltrasyonu skoru, tedavi kontrol grubu olan izotonik solüsyon verilen grupta (grup 3) olduğu görülmektedir. Diğer yüksek skorlu gruplar ise vitamin C verilen grup (grup 4) ve düşük molekül

ağırlıklı heparin verilen (grup 5) gruplardır. En az hücre infiltrasyonuna sahip olan ise hipertonic solüsyon verilen gruptur. (grup 6)

Tablo 20: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 'nin pankreas dokusunun parankimal nekroz yönünden değerlendirilmesi

	Parankimal nekroz		
	Yok	Fokal Nekroz (%5-20)	Yaygın Parenkimal Nekroz (%20-50)
Normal Gr	6(%100)	0(%0)	0(%0)
Pankreatit Gr	3(%37,5)	5(%62,5)	0(%0)
İzotonik sls. Gr	4(%50)	3(%37,5)	1(%12,5)
Vitamin C Gr	3(%50)	3(%50)	0(%0)
DMAH Gr	0(%0)	1(%16,7)	5(%83,3)
Hipertonik sls. Gr	6(%85,7)	1(%14,3)	0(%0)

72.saatte sakrifiye edilen tedavi uygulanan gruplarda (grup 3,4,5,6) pankreasta en yüksek parankimal nekroz skorunun, düşük molekül ağırlıklı heparin verilen grupta (grup 6) olduğu görülmekte, diğer yüksek skorlu grup ise izotonik solüsyon verilen tedavi kontrol grubudur (grup 3).Vitamin C verilen grupta (grup 4) ise parankimal nekroz bunlara göre daha azdır. En az pankreasta parankimal nekroz görülen grup ise, hipertonic solüsyon verilen gruptur. (grup 6)

Tablo 21: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 'nin pankreas dokusunun peripankreatik inflamasyon ve nekroz yönünden değerlendirilmesi

	peripankreatik inf. Ve nekroz			
	Yok	Preduktal Nekroz (%5)	Fokal Nekroz (%5-20)	Yaygın Parenkimal Nekroz (%20-50)
Normal Gr	5(%83,3)	1(%16,7)	0(%0)	0(%0)
Pankreatit Gr	6(%75)	2(%25)	0(%0)	0(%0)
İzotonik Gr	0(%0)	0(%0)	4(%50)	4(%50)
Vitamin C Gr	1(%16,7)	0(%0)	5(%83,3)	0(%0)
DMAH Gr	0(%0)	0(%0)	3(%50)	3(%50)
Hiperonik sls. Gr	1(%14,3)	3(%42,9)	1(%14,3)	2(%28,6)

72. saatte sakrifiye edilen tedavi gruplarında (grup 3,4,5,6) pankreasta en yüksek peripankreatik inflamasyon ve nekroz skorunun, düşük molekül ağırlıklı heparin verilen grup (grup 6) ve izotonik solüsyon verilen grupta (grup 3) olduğu , vitamin C verilen grupta ise (grup 4) daha az derecede peripankreatik inflamasyon ve nekroz saptanmış olup, en az skora sahip olan grubun ise hipertonic solüsyon verilen grup (grup 6) olduğu görülmüştür.

Tablo 22: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6)'ın pankreas hasarlarının Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile kıyaslanması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi

	Ödem	İnflamasyon	Parenkimal Nek.	Peripank.İnf ve nekroz
Izotonik Gr / Vitamin C Gr	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Izotonik Gr / DMAH Gr	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Izotonik Gr / Hipertonik sls. Gr	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Vitamin C Gr / DMAH Gr	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Vitamin C Gr / Hipertonik sls. Gr	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
DMAH Gr / Hipertonik sls. Gr	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05
	χ^2 :6,17 p>0,05	χ^2 :3,42 p>0,05	χ^2 :36,82 p<0,0001	χ^2 :17,18 p<0,05

Akut pankreatit oluşturularak tedavi verilen grupların 72. saatte alınan pankreas dokularının yapılan patolojik değerlendirme ile elde edilen sonuçlarının, tedavi edilen gruplar arasında yapılan Dunn's in karşılaştırma testi sonucunda ödem yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05).

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu yönündende anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Pankreatik nekroz açısından izotonik grubu(grup 3) ile DMAH grubu (grup 5) arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05). Askorbik asit verilen grup (grup 4) ile DMAH verilen grup (grup 5) arasındada anlamlı fark vardır.(p<0.05) DMAH verilen grup (grup 5) ile hipertonic solüsyon verilen grup (grup 6) arasındada anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001).

Peripankreatik inflamasyon ve nekroz yönünden askorbik asit grubu (grup 4) ile hipertonic solüsyon grubu (grup 6) arasındada anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 23: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 'nin akciğer dokusunun atelettazi ve amfizem yönünden değerlendirilmesi

	Atelettazi, Amfizem		
	Yok	≤4 alan Belirgin	>4 alan Belirgin+ Diffüz
Normal Gr	1(%16,7)	5(%83,3)	0(%0)
Pankreatit Gr	0(%0)	0(%0)	8(%100)
İzotonik Gr	0(%0)	1(%12,5)	7(%87,5)
Vitamin C Gr	0(%0)	5(%83,3)	1(%16,7)
DMAH Gr	0(%0)	2(%33,3)	4(%66,7)
Hipertonik sls. Gr	0(%0)	0(%0)	7(%100)

72.saatte sakrifiye edilen tedavi gruplarından (grup 3,4,5,6) alınan akciğer doku örneklerinin histopatolojik skorlamasında atelettazi ve amfizem yönünden en yüksek atelettazi ve amfizem skoru , hipertonic solüsyon verilen grupta (grup 6) görülmüştür. İzotonik solüsyon verilen grup (grup 3) ve DMAH verilen grup bunu izlerken, en düşük skor vitamin C verilen grupta (grup 4) saptanmıştır.

Tablo 24: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 'nin akciğer dokusunun alveolar kanama yönünden değerlendirilmesi

	Alveolar kanama		
	Yok	Fokal az+ Yaygın Septal	Fokal ve Yaygın Alveoleri dolduran
Normal Gr	4(%66,7)	2(%33,3)	0(%0)
Pankreatit Gr	0(%0)	5(%62,5)	3(%37,5)
İzotonik Gr	0(%0)	5(%62,5)	3(%37,5)
Vitamin C Gr	0(%0)	2(%33,3)	4(%66,7)
DMAH Gr	0(%0)	2(%33,3)	4(%66,7)
Hipertonik sls. Gr	0(%0)	2(%28,6)	5(%71,4)

72.saatte sakrifiye edilen tedavi gruplarından (grup 3,4,5,6) alınan akciğer doku örneklerinin histopatolojik skorlamada alveolar kanama yönünden en yüksek alveolar kanama skoru , hipertonic solüsyon verilen grupta (grup 6) görülmüştür. Askorbik asit verilen grup (grup 4) ve DMAH verilen grup (grup 5) bunu izlerken, en düşük skor izotonik solüsyon verilen grupta (grup 4) saptanmıştır.

Tablo 25: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 'nin akciğer dokusunun konjesyon yönünden değerlendirilmesi

	Konjesyon		
	Yok	Fokal az+ Belirgin	Fokal Belirgin+Yaygın belirgin damarları genişletmiş
Normal Gr (grup 1)	3(%50)	3(%50)	0(%0)
Pankreatit Gr (grup 2)	0(%0)	2(%25)	6(%75)
İzotonik Gr (grup 3)	0(%0)	1(%12,5)	7(%87,5)
Vitamin C Gr (grup 4)	0(%0)	2(%33,3)	4(%66,7)
DMAH Gr (grup 6)	0(%0)	4(%66,7)	2(%33,3)
Hipertonik sls. Gr (grup 6)	0(%0)	0(%0)	7(%100)

72.saatte sakrifiye edilen tedavi gruplarından(grup 3,4,5,6) alınan akciğer doku örneklerinin histopatolojik skorlamasında, en yüksek konjesyon skoru , hipertonic solüsyon verilen grupta (grup 6) görülmüştür. İzotonik solüsyon verilen grup (grup 3) bunu izlerken, askorbik asit verilen grupta (grup 4) akciğer konjesyonu daha azdır. En düşük skor DMAH verilen grupta (grup 5) saptanmıştır.

Tablo 26: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 'nin akciğer dokusunun alveol içi hücre yönünden değerlendirilmesi

	Alveol içi hücre		
	Yok	Fokal Seyrek	Yaygın+ Tüm alveoller dolu
Normal Gr.	1(%16,7)	5(%83,3)	0(%0)
Pankreatit Gr.	0(%0)	3(%37,5)	5(%62,5)
İzotonik Gr.	0(%0)	5(%62,5)	3(%37,5)
Vitamin C Gr.	0(%0)	3(%50)	3(%50)
DMAH Gr.	0(%0)	4(%66,7)	2(%33,3)
Hipertonik sls. Gr.	0(%0)	5(%71,4)	2(%28,6)

72.saatte sakrifiye edilen tedavi gruplarından (grup 3,4,5,6) alınan akciğer doku örneklerinin histopatolojik skorlamasında alveol içi hücre yönünden en yüksek alveol içi hücre skoru , askorbik asit verilen grupta (grup 4) görülmüştür. İzotonik solüsyon verilen grup (grup 3) ve DMAH verilen grup (grup 5) bunu izlerken, en düşük skor hipertonik solüsyon verilen grupta (grup 6) saptanmıştır.

Tablo 27: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 'nin akciğer dokusunun interstisyel PNL yönünden değerlendirilmesi

	İnterstisyum PNL		
	Yok	Fokal Seyrek	Yaygın+ Tüm alanlarda çok hücre
Normal Gr	1(%16,7)	5(%83,3)	0(%0)
Pankreatit Gr	0(%0)	2(%25)	6(%75)
İzotonik Gr	0(%0)	4(%50)	4(%50)
Vitamin C Gr	0(%0)	0(%0)	6(%100)
DMAH Gr	0(%0)	0(%0)	6(%100)
Hipertonik sls. Gr	0(%0)	0(%0)	7(%100)

72.saatte sakrifiye edilen tedavi gruplarından (grup 3,4,5,6) alınan akciğer doku örneklerinin histopatolojik skorlamasında interstisyel PNL yönünden en yüksek interstisyel PNL skoru , viğtamin C , hipertonik solüsyon ve DMAH verilen gruplarda (grup 4,5,6) olup, bu tedaviler

uygulanan tüm deney hayvanlarında yaygın interstisyel PNL saptanmıştır. İzotonik solüsyon verilen grupta (grup 3) interstisyel PNL en azdır.

Tablo 28: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6) ve grup 1 ile grup 2 'nin akciğer dokusunun hyalen membran oluşumu yönünden değerlendirilmesi

	Hyalen membran		
	Yok	Fokal 1-2 Alan	>4 Alan+ Yaygın
Normal Gr (grup 1)	6(%100)	0(%0)	0(%0)
Pankreatit Gr (grup 2)	7(%87,5)	1(%12,5)	0(%0)
İzotonik Gr (grup 3)	6(%75)	2(%25)	0(%0)
Askorbik asit Gr (grup 4)	4(%66,7)	1(%16,7)	1(%16,7)
DMAH Gr (grup 5)	3(%42,9)	3(%42,9)	1(%14,3)
Hipertonik sls. Gr (grup 6)	2(%33,3)	1(%16,7)	3(%50)

72.saatte sakrifiye edilen tedavi gruplarından (grup 3,4,5,6) alınan akciğer doku örneklerinin histopatolojik skorlamasında hyalen membran oluşumu yönünden en yüksek hyalen membran oluşumu, DMAH verilen grup (grup 5) ve hipertonik solüsyon verilen grupta (grup 6)' da olup, bunu vitamin C verilen grup (grup 4) izlemektedir. İzotonik solüsyon verilen grupta (grup 3) ise en düşük skor elde edilmiştir.

Tablo 29: 72 saatte , tedavi verilen gruplar (grup 3,4,5,6)'ın akciğer hasarlarının Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile kıyaslanması

Dunn's çoklu karşılaştırma testi

	Atelektazi ve amfizem	Alveolar kanama	Konjesyon	Alveolar hücre	İnterstisyel PNL	Hyalen membran oluşumu
İzotonik gr/ Vitamin C gr.	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05
İzotonik gr/ DMAH gr	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05
İzotonik gr/ Hipertonik gr	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05
Vitamin C gr/ DMAH gr	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Vitamin C gr./ hipertonik gr	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
DMAH gr/ hipertonik gr	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

	X2:12,41 P<0.01	X2:2,27 P>0.05	X2:8,55 P<0.05	X2:0,05 P>0.05	X2:11,15 P<0.05	X2:7,35 P>0.05
--	------------------------------	-------------------	-----------------------------	-------------------	------------------------------	-------------------

Medikal tedavi uygulanan ve 72. saate sakrifiye edilerek akciğer dokularının histopatolojik incelemesi yapılan tedavi gruplarında (grup 3,4,5,6) akciğer hasarının Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması sonucunda;

Atelektazi ve amfizem açısından mevcut gruplar arasında Vitamin C uygulanan grup (grup 4) ile hipertonik solüsyon verilen grup (grup 6) arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.01).

Alveolar kanama açısından gruplar arasında fark görülmemiştir (p>0.05).

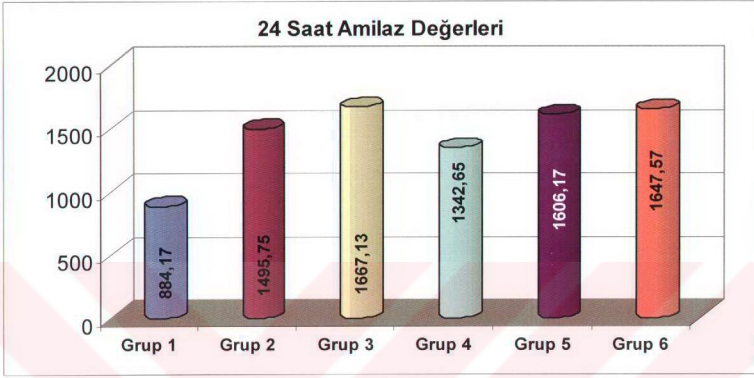
Akciğer konjesyonu açısından DMAH uygulanan grup (grup 5) ile Hipertonik solüsyon uygulanan grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$).

Alveolar hücre açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır($p>0.05$).

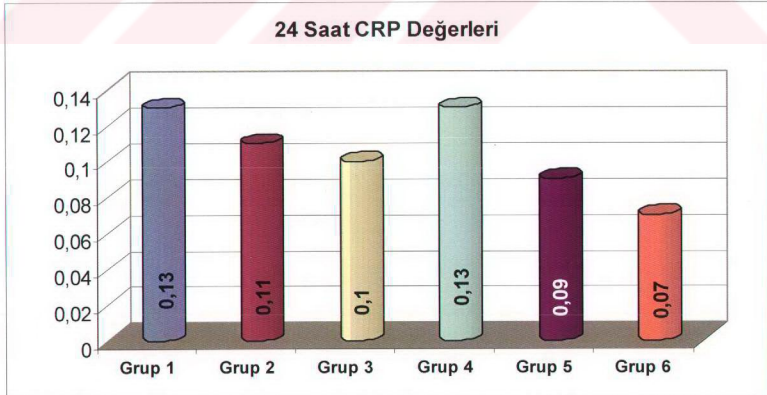
Akciğerde interstisyel PNL açısından izotonik solüsyon uygulanan grubu (grup 3) ile vitamin C uygulanan grup (grup 4) arasında, izotonik solüsyon uygulanan grup (grup 3) ile DMAH uygulanan grup (grup 5) arasında ve izotonik solüsyon uygulanan grup (grup 3) ile hipertonik solüsyon uygulanan grup (grup 6) arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Hyalen membran oluşumu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

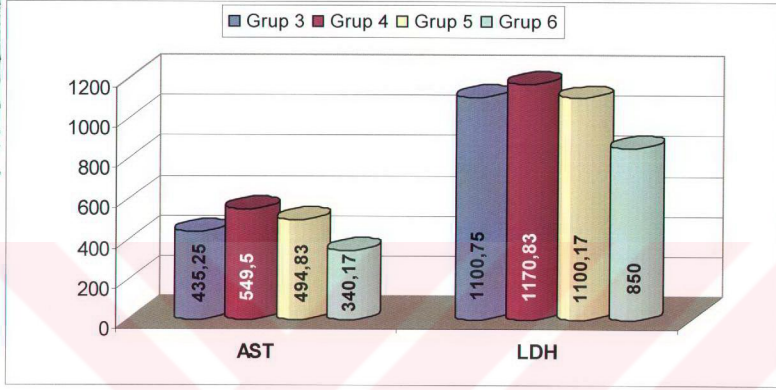
Grafik 1:24. saat amilaz değerlerinin ortalamaları



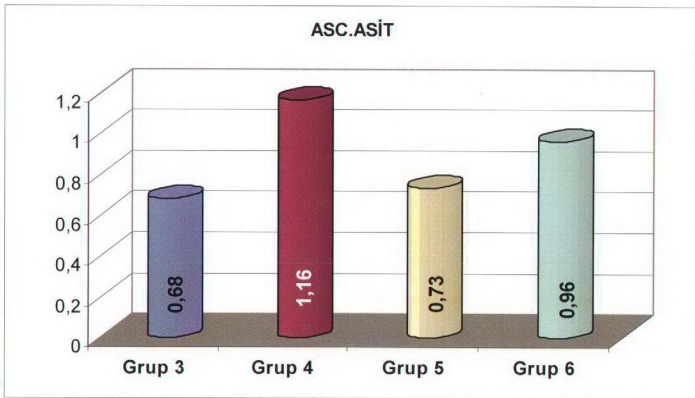
Grafik 2:24. saat serum CRP değerlerinin ortalamaları



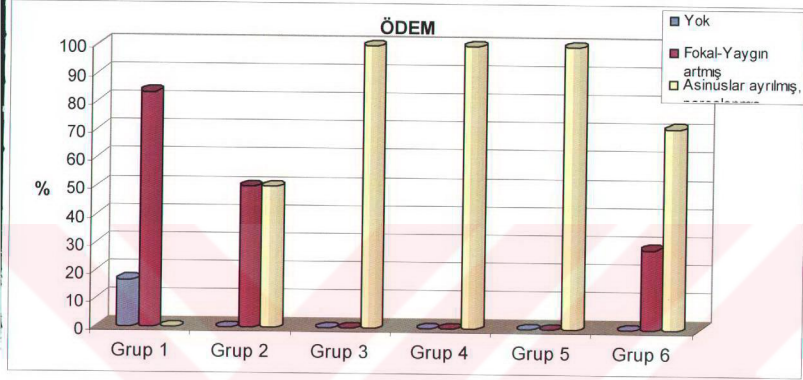
Grafik 3: Tedavi edilen gruplarda AST ve LDH değerlerinin ortalamaları



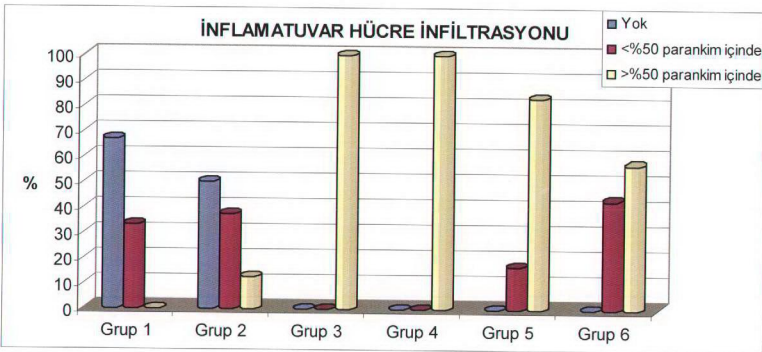
Grafik 4: Tedavi edilen gruplarda Askorbik asit değerinin ortalamaları



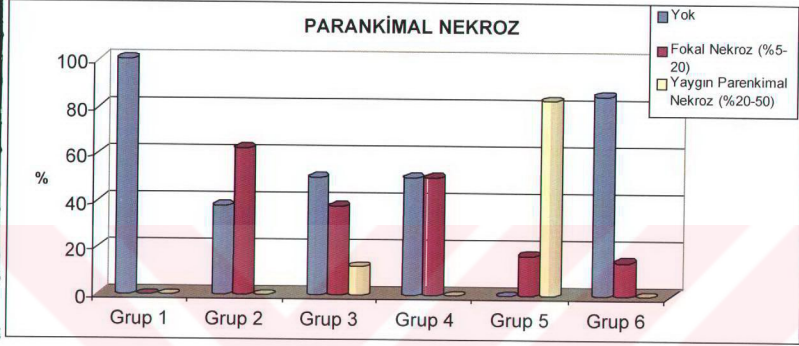
Grafik 5: 72. saat pankreasta ödem yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



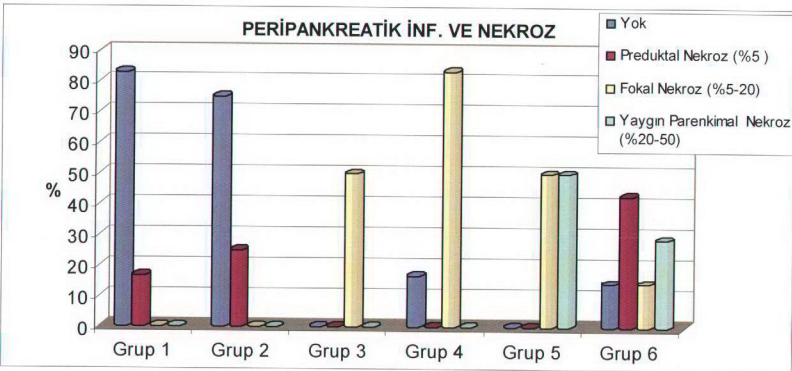
Grafik 6: 72. saat pankreasta inflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



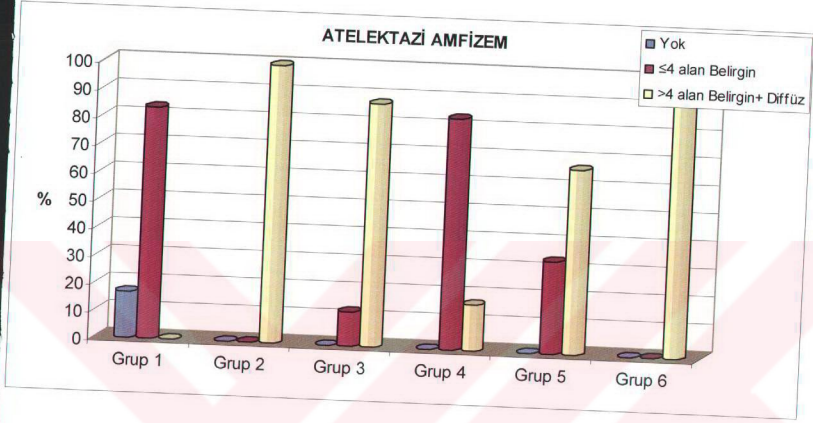
Grafik 7: 72. saat pankreasta parankimal nekroz yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



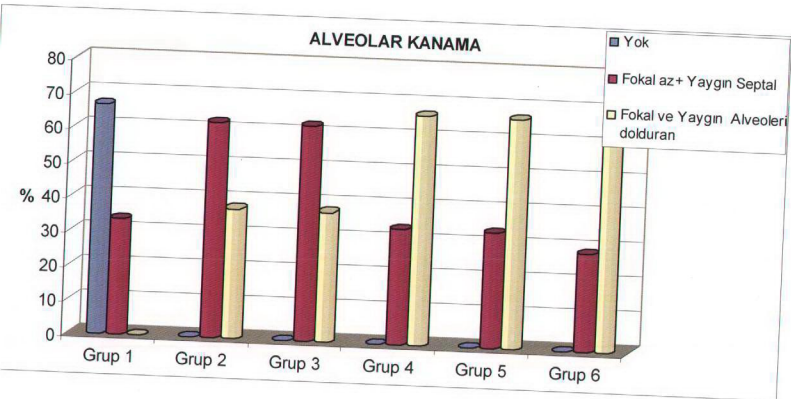
Grafik 8: 72. saat pankreasta peripankreatik nekroz ve inflamasyon yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



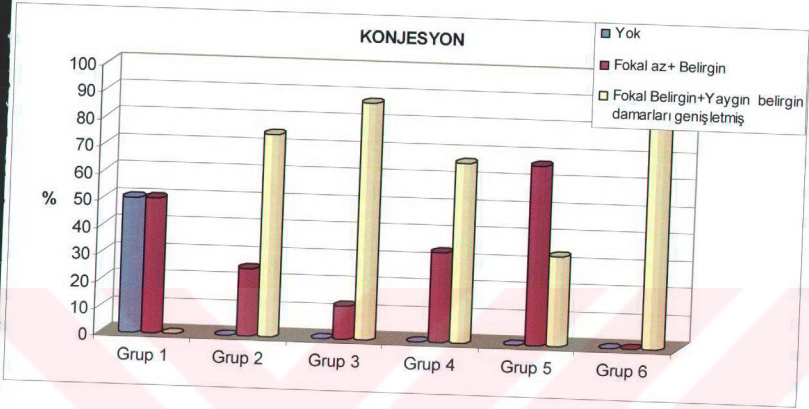
Grafik 9: 72. saate akciğerde atelektazi ve amfizem yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



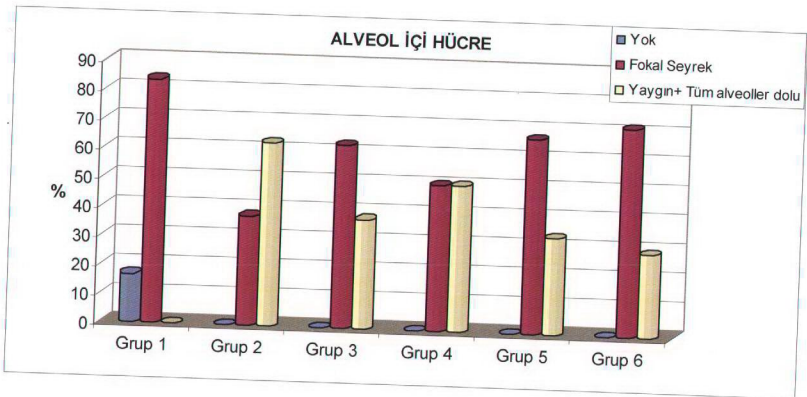
Grafik 10: 72. saate akciğerde alveolar kanama yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



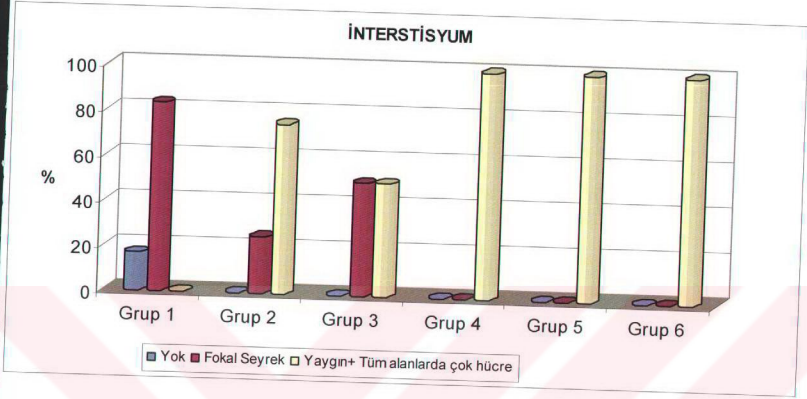
Grafik 11: 72. saate akciğerde konjesyon yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



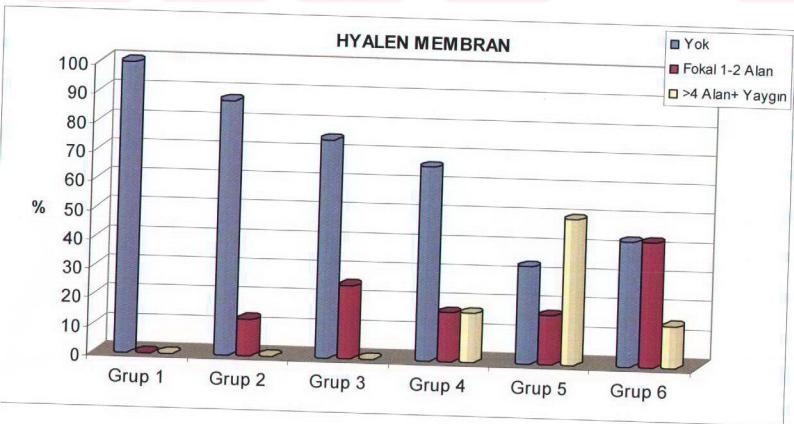
Grafik 12: 72. saate akciğerde alveol içi hücre yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



Grafik 13: 72. saate akciğerde interstisyel PNL yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



Grafik 14: 72. saate akciğerde hyalen membran oluşumu yönünden tedavi uygulanan grupların karşılaştırılması



TARTIŞMA

Fitz 1888'de, Freidrich 1889'da alkolik , Opie 1901'de bilier pankreatiti tanımlamışlardır. Bu tarihten itibaren geçen süre içinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen bilgi birikimine rağmen , hastalığın etyolojisi, patogenezi ve tedavisi halen tartışma konusudur.

Akut pankreatit , pankreasın inflamasyonu olup, ödemden nekroza kadar değişen histopatolojik değişiklikler içerebilir. Akut nekrotizan pankreatit formunda pankreas parankiminde ve çevresel dokularda hastalığın ağırlığına göre yaygın veya odaksal nekroz alanları vardır. Mikroskopik olarak asinüslarda, Langerhans adacıklarında ve kanallarda nekroz görülür. Sonuçta gelişen fibrozis ve hasar sonucunda pankreasın endokrin ve egzokrin fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Pankreatik inflamasyonun oluşmasında, pankreasın proteolitik enzimleri rol oynamaktadır (10). Günümüzde aktive olmuş pankreas enzimlerinin tek neden olmadığı düşünülmektedir. Bu görüş asiner hücrelerin tripsin, fosfolipaz A2 ve diğer enzimlere hassas olmadığı , deneysel çalışmalarda ve klinik uygulamalarda proteaz inhibitörlerinin akut pankreatitte beklendiği gibi etkili olmayışı ile desteklenmektedir.

Yüksek doz intraperitoneal L-Arginin enjeksiyonu ile akut pankreatit indüksiyonu yapılan sıçanlarda; hipertonic solüsyon , askorbik asit ve düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanması gibi medikal uygulamaların, akut nekrotizan pankreatite etkilerini araştırmak için serum amilaz, LDH, AST, Ca,askorbik asit düzeyi,lökosit sayısı, kan gazında HC03 ve baz açığı gibi pratikte kullanılan laboratuvar parametrelerinin ve akut faz reaktanı olarak CRP düzeyini karşılaştırmalarımızda kriter olarak kullandık. Ayrıca akut nekrotizan pankreatitte gözlenen doku ödemi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve asiner nekroz gibi pankreasta olan histopatolojik değişiklikler yanında uç organ olarak akciğerlerde görülen ateletazi ve amfizem, alveolar kanama, konjesyon, alveol içi hücre, interstiyel PNL ve hyalen membran oluşumu gibi histopatolojik değişiklikleri de göz önüne alarak gruplar arasında karşılaştırmalar yaptık.

Amilazın akut pankreatitin erken safhalarında, inflame pankreastan açığa çıkması sonucu serum seviyeleri artar. Bu artış akut pankreatit atağının başlamasından ve klinik semptomların oluşmasından 2-12 saat sonra başlar, 12-72 saatte zirve yapar ve genellikle, komplikasyonsuz akalarda, bir hafta içinde normal seviyelerine döner. Aynı zamanda amilazın böbrek yoluyla tılımında artar ve idrar seviyelerindeki yükselme oldukça belirgindir (2, 7, 49).

Çalışmamızda, akut pankreatit indüksiyonu yapılan ve 24. saatte serum değerlerinde amilaz düzeyleri bakılan grup 2, 3, 4, 5, 6' da serum amilaz düzeylerinde belirgin artış oldu. Grup 1'deki normal serum seviyelerine baktığımız grup ile karşılaştığımızda grup 2, 3, 4, 5, 6 da bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi. Tedavi gruplarında (grup 3,4,5,6) da 72 saat te sakrifiye edilecek alınan serum amilaz değerlerinde tedavi sonrası tüm gruplarda belirgin düşme gözlemlendi. En belirgin serum amilaz düzeyindeki gerileme hipertonic solüsyon uygulanan grupta (grup 6)'da gözlemlendi. Bu serum amilaz düzeyindeki gerileme tüm tedavi gruplarında anlamlı idi. Gruplar arasında yapılan kıyaslamada ise grup 3 (tedavi kontrol grubu) ile grup 6 (hipertonic solüsyon grubu) arasındaki ve grup 3 ile grup 4 (Vitamin C verilen grup) arasındaki fark anlamlı idi .

Literatürde hipertonic solüsyonların laboratuvar parametrelerine etkisini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, vitamin C ve DMAH 'in laboratuvar parametrelerine etkisini gösteren pek fazla çalışma yoktur. Akut pankreatitte hipertonic solüsyon ile yapılan bir çalışmada hipertonic solüsyon uygulanan grup ile izotonik verilen kontrol grup arasında 72 saat sonunda serum amilaz düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (15, 64). Çalışmamızda izotonik verilen kontrol grubu dahil tüm tedavi uygulanan gruplarda 24. saat serum amilaz düzeylerine göre belirgin düşüş olmakla birlikte, DMAH verilen grup dışında diğer tedavi verilen gruplardaki serum amilaz düzeyindeki düşme, izotonik verilen tedavi kontrol grubuna göre daha belirgindir.

Organizmada doku hasarı ve enfeksiyonları takiben , dengenin sağlanmasında, antimikrobik aktivitenin etkinliğinin artırılması ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasına yönelik olarak sistemik, metabolik ve hormonal cevapların tümüne sistemik enflamatuvar yanıt denir. Sistemik enflamatuvar yanıtta bir çok organ sistemi etkindir yada etkilenir.Sistemik inflamatuvar yanıt, ateş, solunum sayısında artma, taşikardi, gibi klinik bulguları yanında serum düzeyleri artan akut faz reaktanları ilede değerlendirilir. Akut faz reaktanları iki gruba ayrılmıştır. Sitokinler, interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör tarafından tetiklenen Tip-1 akut faz proteinleri. (amiloid-A , C-reaktif protein, kompleman C3, alfa-1 asit glikoprotein) Tip-2 akut faz proteinlerini ise interlökin-6 tetikler, bunlar ise fibrinojen, haptoglobulin ve alfa-1 antitripsindir.

Akut nekrotizan pankreatitte hastalığın ciddiyetini ve mevcut enflamasyonun büyüklüğünü değerlendirmede kullanılan en önemli akut faz reaktanı CRP'dir.

Yapılan bir çok çalışmada Akut pankreatitte tip 1 ve tip 2 akut faz reaktanlarının yükseldiği gösterilmiştir. Akut pankreatitte CRP düzeyi için yapılan klinik çalışmalarda birçok seride CRP artışı anlamlı bulunurken, deneysel bazı çalışmaların bir kısmında ise anlamlı artış bulunamamıştır. Bu çalışmalarda gösterilmişirki klinik olarak akut pankreatiti değerlendirmede kullandığımız

Ranson ve APACHE soru yükseldikçe , değerlendirmede kullandığımız akut faz reaktanlarının düzeyide yükselmektedir (45, 65, 66).

Çalışmamızda pankreatit indüksiyonu yaptığımız gruplarada (grup 2,3,4,5,6) 24. saat CRP düzeyinde rakamsal ve istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptamadık ($p>0.05$).

Sonuç olarak deneysel çalışmamızda CRP düzeylerini değerlendirdiğimiz 72. saatte CRP düzeylerinde yükselme saptayamamızı, bu saatte mevcut olan nekrozun CRP düzeyine henüz yansımamasına bağlamaktayız. Mevcut olan yayınlar da CRP düzeyinde pik değerini, nekroz gelişiminden sonraki 48. saatte olduğunu göstermektedir (65).

Akut pankreatitte özellikle akut nekrotizan pankreatitte lökosit düzeyi yükselir. Akut pankreatitin akut nekrotizan pankreatite döndüğü durumlarda mevcut nekroz odakları enfeksiyon gelişimi açısından çok yüksek risk oluştururlar. Bu nekroze alanların enfekte olduğu durumlarda kan lökosit sayısında ciddi yükselmeler olur. Lökosit artışında daha çok nötrofil hakimiyeti görülür (2, 11, 37).Çalışmamızdada akut pankreatit indüksiyonu yapılan tüm gruplarda lökositoz gelişmiştir. Tedavi uygulanan gruplardan grup 4'te, vitamin C'nin askorbik asite dönüşerek yarattığı antioksidan etki ve grup 6' da hipertonic solüsyonun immünomodülatör etkisi ile bu gruplarda lökositoz gerilemiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, akut pankreatitin başlangıç aşamasındaki zimojen aktivasyonunun öneminin azaldığı gösterilmiştir. İnflamatuvar procesteeki hipersitimülasyon ve bunun neden olduğu doku tahribatı, pankreasta oluşacak hasarda daha etkin rol almaktadır (65, 66). Bu çalışmalarda medikal tedavi yerine direkt cerrahi tedavi uygulanan gruplarda cerrahi girişimlerin organizmada hormonal, metabolik ve inflamatuvar değişimlere yol açarak ve doku perfüzyonunu azaltarak PH değerlerinde ciddi düşmelere neden olduğu ve gelişen asidoz tablosunun doku yıkımını daha da arttırarak prognozu kötüleştirdiği gösterilmiştir (69, 70).

Bizim yaptığımız çalışmada pankreatit indüksiyonu yaptığımız gruplardan 24 saatte kan gazı değerlerini gördüğümüz grup 2 de, (pankreatit grubu) kan gazında oldukça belirgin bir asidoz tablosu gördük (ortalama PH: 7.100). Tedavi uyguladığımız ve 72. saate kan gazı değerlerine baktığımız tedavi gruplarında ise PH alkoloza dönmüştü. Bikarbonat seviyesi açısından tedavi uygulanan gruplarda , izotonik solüsyon verilen tedavi kontrol grubu (grup 3) ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Baz açığı yönünden değerlendirdiğimizde ise gruplar arasında anlamlı farklar görülmüştür. En belirgin baz açığı grup 4 te (vitamin C verilen grup) görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark ise bu grup ile hipertonic solüsyon verdiğimiz grup (grup 6) arasındadır.Burada vitamin C verdiğimiz grupta neden en fazla baz açığı

geliştiğini açıklayamadık. Vitamin C verdiğimiz grupta askorbik asit etkisi ile antioksidanların denatüre olarak asidozu önlemesi beklenirdi.

Hiperparatroidizm gibi hiperkalsemiye yol açan patolojik durumlar, akut pankreatit etyolojisinde yer alır. Mekanizması tam aydınlatılamamakla birlikte hiperkalsemi sonucunda pankreatik duktuslarda Ca çökeltilerinin oluşması, hiperkalsemik pankreatitli hastaların yaklaşık yarısında görülür. Ca aynı zamanda pankreatik proenzimlerin aktivasyonunda ve asiner hücrelerin sentez ve sekresyon mekanizmalarında önemli role sahiptir. Esasen tripsinojenin otoaktivasyonunu asidik PH ve Ca varlığında arttırdığı ve enzimatik olayın, Ca bağımlı olduğu gösterilmiştir. Hiperkalsemi pankreatik duktusların geçirgenliğini artırarak aktive olmuş pankreatik enzimlerin duktusların dışına çıkmasını sağladığı ve dolayısıyla pankreasta ve peripankreatik dokularda nekroza kadar giden inflamasyonu arttırdığı düşünülmektedir. Hastalık ilerledikçe bu aktif Ca metabolizması ve Ca 'un hasar gören dokulara çökmesine bağlı olarak Ca seviyesi düşer ve hipokalsemi gelişir. Gelişen hipokalsemi akut pankreatitte göz önünde bulundurulması gereken bir prognostik kriterdir (49).

Çalışmamızda, kan gazında değerlendirdiğimiz iyonize Ca düzeyinde grup 1' e (normal serum değerlerini saptadığımız grup) göre tedavi verdiğimiz gruplarda belirgin bir gerileme saptanmadı. Tedavi verilen gruplar içinde en düşük iyonize Ca düzeyi vitamin C verdiğimiz grup (grup 4) ve izotonik solüsyon verdiğimiz tedavi kontrol grubunda görüldü. En yüksek iyonize Ca düzeyi ise hipertonic solüsyon verdiğimiz grupta (grup 6)görülmüştür. Tedavi verilen gruplar arasında izotonik solüsyon verilen grup (grup 3) ile hipertonic solüsyon verilen grup arasında fark anlamlıdır. Ayrıca vitamin C verilen grup (grup 4) ile hipertonic solüsyon verilen grup arasındada fark anlamlıdır.

Akut pankreatitte görülen Ca düzeyindeki düşmenin ve tedavi grubunda beklediğimiz yükselmenin kan gazında baktığımız iyonize Ca değerine daha geç dönemde yansiyabileceğini düşünmekteyiz.

Serum LDH seviyesi ölçümleri, akut pankreatitte kullanılan prognostik kriterlerdendir. Akut pankreatitte pankreas asiner hücrelerdeki hasara bağlı olarak LDH düzeyi artar. (2, 26)

Çalışmamızda pankreatit indüksiyonu yapılan tüm gruplarda LDH düzeyi açısından yükselme anlamlıdır. Tedavi verilen gruplar arasında tedavi kontrol grubu (grup 3) ile diğer tedavi grupları arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir. Tedavi verilen gruplar içinde en düşük LDH düzeyi ise hipertonic solüsyon verilen grupta (grup 6) görülmektedir. Her ne kadar tedavi kontrol grubu ile

diğer tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasada rakamsal açıdan tedavi gruplarındaki LDH düzeyindeki gerileme daha belirgindir.

Klinikte karaciğer fonksiyon testleri, özellikle serum transaminaz düzeyleri ölçümü, akut pankreatitin etyolojisini tespitinde önem taşır. Serum kolestaz enzimlerindeki yükselme bilier akut pankreatiti düşündürür. Akut pankreatitli hastalarda serum transaminaz düzeyleri , pankreasta gelişen ödemin safra kanalına bası yapması nedeni ile yükselebilir (2, 69).

Serum AST ve ALT düzeylerindeki yükseklik karaciğerde hepatositlerde olan tahribatın göstergesi olarak kabul edilir.AST aynı zamanda cizgili kas hücrelerinde yüksek miktarda bulunduğu için ALT daha spesifiktir. Yapılan bir çok çalışma akut pankreatitte serum transaminazlarının yükseldiğini göstermiştir. Bilier kökenli pankreatitlerde bu değer daha yüksek olmakla birlikte pankreatit sonucu olarak gelişen ödem nedeni ile oluşan safra yollarına basıda bunda etkilidir (2, 71).

Çalışmamızda akut pankreatit oluşturulan gruplarda AST değeri anlamlı olarak yükselmiştir. Tedavi verilen gruplar arasında AST düzeyi açısından anlamlı fark bulunamamıştır. En yüksek AST değeri vitamin C verdiğimiz grupta (grup 4) saptanırken, bunu DMAH ve izotonik solüsyon verdiğimiz tedavi kontrol grubu izlemiştir.. En düşük AST değeri ise hipertonic solüsyon verdiğimiz grupta (grup 6) görülmüştür.

Son çalışmalarda askorbik asit'in vitamin C 'nin aktif formu olduğu ve insan kanındaki en güçlü antioksidan madde olduğu gösterilmiştir.Askorbik asit pankreatitte gelişen serbest radikalleri inaktive ederek pankreatit'in ağır formu olan hemorajik ve nekrotizan pankreatit formuna ilerlemesini önlemede etkilidir. Akut pankreatitte askorbik asit düzeyi nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte düşmektedir. Muhtemel bu neden askorbik asitin serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan olarak kullanılmasından dolayıdır (17, 71).

Yaptığımız çalışmada pankreatit indüksiyonu yapılan tüm gruplarda serum askorbik asit düzeyi düşüş anlamlıdır. Tedavi verilen gruplarda vitamin C verilen grup dışında tüm gruplarda askorbik asit seviyesi düşmüştür.Askorbik asit düzeyi en yüksek olan grup vitamin C uygulanan grup olup (grup 4), hipertonic solüsyon uyguladığımız grup (grup 6) bunu izlemektedir. Askorbik asit düzeyi en düşük olan grup ise tedavi kontrol grubudur. (grup 3)Tedavi grupları birbiri ile kıyaslandığında askorbik asit düzeyi en yüksek olan vitamin C verilen grup , izotonik solüsyon verilen grup ve DMAH verilen grup ile kıyaslandığında askorbik asit düzeyi anlamlı olarak yüksektir .

Çalışmamızda akut nekrotizan pankreatit tablosunda serum askorbik asit düzeyi önemli miktarda düştüğü gösterilmiştir.Vitamin C verilmesi durumunda vitamin C aktif formu olan

askorbik asite dönüşmekte ve serum düzeyini yükseltmektedir.Yapılan birçok deneysel ve klinik çalışmada; organizmada, askorbik asit ve vitamin C belirli bir oranda bulunduğu ve akut pankreatitte, antioksidan olarak etkin işlev gören askorbik asit düzeyi çok hızlı bir şekilde düştüğü gösterilmiştir (17, 71).

Akut pankreatit atağında pankreas bezinde gözlenen histopatolojik değişimler erken ve geç olmak üzere iki evrede incelenebilir.Erken evrede, asiner hücrelerin pankreatiti başlatan faktörle karşılaşmasını takiben meydana gelen zimojen aktivasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ve vasküler permeabiliteyi etkileyen moleküllerin salınımı , bezde meydana gelen ödematöz değişimlere yol açar. Giderek artan inflamatuvar mediyatör salınımı, sitokin üreten inflamatuvar hücrelerin bölgeye gelmesine ve inflamatuvar yanıtın daha da artmasına neden olur. Bu olaylar zinciri ödemi arttırırken , bezde iskemik değişimleri başlatır. Bu noktadan sonra nekrozun geliştiği geç evre başlar (72).

Çalışmamızda 72. saate sakrifiye edilen deneklerden alınan pankreas doku örneklerinde ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu , asiner nekroz ve peripankreatik inflamasyon, nekroz yönünden önce tanımladığımız sistemle skorlama yapıldı.

Ödem yönünden tedavi uygulanan gruplar ile grup karşılaştırıldığında tedavi grupları içinde en yüksek skoru izotonik solüsyon verilen tedavi kontrol grubu (grup 3) , DMAH verilen grup (grup 5) ve vitamin C verilen grupta (grup 4) izledi. En az hasar skoru ise hipertonic solüsyon verilen grupta görüldü. İstatiksel olarak ise tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden tedavi uygulanan gruplar karşılaştırıldığında tedavi verilen grupları içinde en yüksek skoru izotonik solüsyon verilen tedavi kontrol grubu (grup 3) alırken , bunu vitamin C verilen grup (grup 4) ve DMAH verilen grup (grup 5) izledi. En az hasar skoru ise hipertonic solüsyon verilen grupta görüldü. İstatistiksel olarak ise tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı .

Parankimal nekroz yönünden tedavi uygulanan gruplar karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplar arasında belirgin fark saptandı. En yüksek nekroz skoru DMAH uygulanan grupta (grup 5) görülürken, bunu izotonik solüsyon verilen kontrol grubu (grup 3) ve vitamin C verilen grup (grup 4) izledi. En az nekroz skoru hipertonic solüsyon verilen grupta (grup 6) görüldü. İzotonik solüsyon verilen grup ile DMAH verilen grup, vitamin C ile DMAH verilen grup ve DMAH verilen grup ile hipertonic solüsyon verilen grup arasındaki farklar anlamlıydı. Peri pankreatik inflamasyon ve nekroz yönünden tedavi uygulanan gruplar karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplar arasında belirgin fark saptandı. En yüksek nekroz skoru izotonik solüsyon uygulanan

tedavi kontrol grubunda (grup 3) görülürken, bunu DMAH verilen grup (grup 5) izledi. En az nekroz skoru vitamin C verilen grup (grup 4) ve hipertonic solüsyon verilen grupta (grup 6) görüldü.

Pankreastaki hasarın değerlendirilmesinde ödem ve hücre infiltrasyonu yönünden farkın anlamlı olmaması bize 72. saatte pankreastaki hasarın ödem ve inflamasyon aşamasını geçerek 2. evre olan nekroz aşamasına gelmiş olmasından kaynaklanmaktadır.Sonuçlardan da görüldüğü gibi hipertonic solüsyon , vitamin C ve DMAH 'e göre pankreastaki ödem, hücre infiltrasyonu ve peripankreatik nekrozu önlemede daha başarılı olmuşlardır. Vitamin C 'nin aldığı hasar skoru DMAH'e göre kısmen daha düşüktür.DMAH'de ise kimi karşılaştırmalarda tedavi, kontrol grubuna göre daha yüksek skor almıştır. DMAH verilen grupta pankreasta gelişen nekrozun tedavi kontrol grubuna göre daha ağır olmasını , akut pankreatitin temel fizyopatolojisinde rol oynayan damar permeabilite artışının sonucunda gelişen üçüncü boşluklara olan sıvı kaybının, DMAH'in yarattığı vizkozite artışı ile daha da artmasına bağladık.

Akut nekrotizan pankreatitte olay bir süre sonra multi organ yetmezliği haline dönüşür. Temel etkenlerin başında kapiller permeabilitenin artmasına bağlı olarak gelişen üçüncü boşluklara sıvı kaybı ve hipovolemi tablosudur. Hipovolemi neticesinde de periferik organlardada tıpkı pankreasta olduğu gibi nekroz ve inflamasyon gelişmektedir.

Çalışmamızda end organ hasarını görmek için akut pankreatit gelişen sıçamların akciğerlerini histopatolojik olarak değerlendirmeye aldık. Akciğer dokusunda atelektazi, amfizem, alveolar kanama, konjesyon, alveol içi hücre, interstisyel PNL ve hyalen membran oluşumunu araştırdık.

Atelektazi ve amfizem açısından en belirgin hasar izotonik verilen tedavi kontrol grubu (grup 3) ile hipertonic solüsyon verilen grupta (grup 6) görülmüştür.DMAH verilen grup (grup 5) bunları izlerken, en az hasar vitamin C verilen grupta (grup 4) görülmüştür.tedavi verilen gruplar arasında vitamin C verilen grup ile hipertonic solüsyon verilen grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$)

Alveolar kanama açısından tedavi uygulanan tüm gruplarda alveolar kanama gelişmiş olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Fakat skorlama değerlendirildiğinde en az hasar skoru vitamin C verilen gruba (grup 4) aittir.

Akciğerler içinde en fazla konjesyonun görüldüğü tedavi grubu vitamin C uygulanan grup olup bunu izotonik solüsyon verilen tedavi kontrol grubu izlemektedir.En az konjesyon görülen grup ise DMAH verilen gruptur.Tedavi uygulanan gruplar arasında tek anlamlı fark DMAH uygulanan grup ile hipertonic solüsyon uygulanan grup arasındadır ($p<0.05$).

Hyalen membran oluşumu ve alveol içi hücre açısından bakıldığında tedavi uygulanan gruplar arasında anlamlı farklar saptanmamıştır ($p>0.05$)

İnterstiyel PNL açısından tedavi uygulanan gruplar arasında anlamlı farklar saptanmıştır.İlginç şekilde izotonik solüsyon uygulanan tedavi kontrol grubunda interstiyel PNL en az olarak skor almıştır. Tedavi uygulanan diğer tüm gruplarda tüm alanlarda çok sayıda hücre görülerek aynı yüksek skoru almışlardır.İzotonik solüsyon uygulanan tedavi kontrol grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Akut pankreatitte uç organ hasarına yönelik yapılan az sayıda çalışmada inflamasyonu değerlendirmek amacıyla, bizim çalışmamızda olduğu gibi akciğer dokusu incelenmiştir. Bu çalışmalarda akut nekrotizan pankreatit'e bağlı akciğer hasarında ilk olarak akciğer dokusuna düzensiz nötrofil göçü saptanmıştır. Artmış endotelial permeabilite nötrofil göçünü aktive eder. Bu çalışmalarda hipertonic solüsyon verilen vakalarda vasküler endotelial permeabilite ve nötrofil göçünde belirgin bir azalma saptanmıştır. Bu çalışmalarda özellikle hipertonic solüsyonların end organ hasarını azalttığı gösterilmiştir. Biz ise çalışmamızda gördükki hipertonic solüsyon, DMAH ve vitamin C' nin end organ hasarına bir etkisi yoktur. Bu solüsyonların etkisi daha çok direkt pankreas dokusu üzerine olmuş ve hipertonic solüsyonda belirgin olarak pankreas inflamasyon ve nekrozunda azalma saptanmıştır (50, 64).

ÖZET

AMAÇ

Deneysel çalışmamızda vitamin C, düşük molekül ağırlıklı heparin ve hipertonic solüsyonun akut nekrotizan pankreatite ve uç organ olarak akciğerlere biyokimyasal ve histopatolojik olarak etkisini araştırdık.

YÖNTEM

Sprague- Dawley türü 48 sıçan, 8'erli 6 gruba ayrılmıştır. 1. grup çalışmanın başlangıcında sakrifiye edilerek çalışmada değerlendirilecek olan biyokimyasal ve histopatolojik değerlerin normal değerleri saptanmıştır. 2. gruba L-arginin verilerek pankreatit oluşturulmuş ve 24. saatte sakrifiye edilerek pankreatitin geliştiği 24 saatteki biyokimyasal ve histopatolojik değerler elde edilmiştir. Diğer 4 gruba ise L-arginin ile pankreatit oluşturulmasını takiben 24. saatte pankreatit oluşumunun kanıtı olarak baktığımız serum amilaz ve CRP değerleri alındıktan sonra 24. ve 48. saatte sıra ile İV izotonik, İV vitamin C, SC düşük molekül ağırlıklı heparin ve İV hipertonic solüsyon verilmiştir.

72 saatte grup 3,4,5,6 daki sıçanların, eter anestezi altında göğüsleri açılarak kalplerin-den 4 ml kan alınarak, biyokimya parametreleri olan serum amilaz, nötrofil sayısı, SGOT, LDH, kan şekeri, kan gazı, Ca, askorbik asit ve CRP düzeyleri belirlenmiştir.

Tüm gruptaki sıçanlar, kan alındıktan sonra dekapite edilerek histopatolojik değerlendirmeler için akciğer ve pankreas dokuları çıkartılarak parafin kesitler alınmış ve histopatolojik incelemeleri yapılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda pankreatit indüksiyonu yapılan tüm gruplarda akut nekrotizan pankreatit gelişmiştir.. ($p < 0.05$) 72. saatte sakrifiye edilen ve medikal tedavi uygulanan gruplarda 24. saatte bakılan amilaz seviyelerinde 72. saatte anlamlı gerileme saptanırken ($p < 0.05$),en fazla gerileme hipertonic solüsyon grubu ve vitamin C verilen grupta görülmüştür. 24 ve 72 saate bakılan CRP düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark elde edilememiştir. ($p > 0.05$) 72 saatte bakılan diğer biyokimyasal parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. ($p < 0.05$)

biyokimyasal olarak en belirgin gerilemeler yine hipertonic solüsyon verilen grupta saptanmıştır. Vitamin C ve DMAH verilen gruplar izotonik verilen tedavi kontrol grubuna göre daha iyi olmakla birlikte hipertonic solüsyonun gerisinde kalmışlardır.

Pankreasın histopatolojik deperlendirmesinde tüm gruplar arasında anlamlı farklar saptanmıştır. ($p < 0.05$) Pankreatik nekroz gelişimini esas alırsak tedavi uygulanan gruplar içinde izotonik solüsyon verilen tedavi kontrol grubu ile DMAH verilen grupta pankreasta yaygın nekroz görülürken, vitamin C verilen grupta nekroz gelişiminin azaldığı, hipertonic tuzlu solüsyon verilen grupta ise pankreatik nekrozun neredeyse olmadığı görülmüştür.

Akciğerin histopatolojik incelemesinde ise gruplar arasında anlamlı farklar saptanmamıştır. ($p > 0.05$) Kimi değerlendirmelerde tedavi verilen gruplar arasında izotonik tedavi kontrol grubu en az hasarı almıştır. Sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Yapılan birçok klinik ve deneysel çalışmada akut pankreatitte temel patolojinin, pankreasta etyolojiye yönelik olarak safra akımının bozulması sonucu gelişen, otodijesyon ve üçüncü boşluklara sıvı kaybı olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak hipovoleminin yarattığı organ hipoperfüzyonu sonunda iskemi gelişmektedir. İskemi ve buna bağlı gelişen inflamasyon sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri pankreası geri dönüşümsüz bir nokta olan nekroza götürmektedir.

Yaptığımız çalışmada hipertonic solüsyonların ve vitamin C'nin pankreastaki nekroz gelişimini azalttığı gösterilmiştir. DMAH'in ise mikrosirkülasyonu artırmak suretiyle pankreastaki nekroz gelişimini azaltması beklenirken tedavi kontrol grubuna göre daha çok nekroz alanları içeren pankreatit geliştiği görülmüştür.

Uç organ hasarı açısından değerlendirdiğimiz akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde ise tedavi uygulanan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Bu sonuçlar ışığında ağır akut pankreatit tedavisinde, hipertonic tuz solüsyonları ve vitamin C'nin kullanımını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1-Leach SD, Gorelick FS, Modlin JM. Acute pancreatitis at its centenary; The contribution of Reginald Fitz. *Ann Surg* 19:779-86, 1990
- 2-Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas; In Sabiston DC (ed): *Sabiston Textbook of Surgery*. Philadelphia, W.B. Saunders, 16th edition, 116-1125, 2001
- 3-Ho HS, Frey CF. Gastrointestinal and pancreatic complications associated with severe pancreatitis. *Arc Surg* 130:817-23, 1995
- 4-Ammann D,Warshaw AL, et.al. Acute pancreatitis:Clinical aspect and medical and surgical management. *Gastroenterology Beck J.* (ed) 4 th edition W.B. Saunders Company .6;8393-444, 1985
- 5-Steer ML. Meldolesi J, Figarello C. Pancreatitis, the rol of lyzosomes *Dig.Dis.Sci* 29:934-38, 1984
- 5-Agarwal N, Pitschumoni CS. Assesment of severity in acute pancreatitis.*Am.J. Gastroenterology* 36:1385-91, 1991
- 6-Carfield AP, Cooper MJ,Williamson RCN. Acute pancreatitis.A lethal disaese of increasing ncidence, *Gut* 26:724-26, 1985
- 3-Karne S,Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin N Am* 79:699-709, 1999
- 7-Dragonetti GC, Licht H,Ruban W.Pancreatitis, evalaution and treatment. *Primary Care* 23;3-11,1996
- 10-Acioli JM, Isobe M, Kawasaki S. et al. Early complement system activation and neutrophly priming in acute pancreatitis : Parcipiation of trypsin. *Surgery* 122:909-17, 1997
- 11-Mora A, Perez.Mateo M, Viedma JA, et al. Activation of celluler immune response in acute pancreatitis.*Gut* 40:794-97, 1997
- 12-Schoenberg MH,Buchler M, Gaspar M,Stinner A, Younes M. Oxygen free radicals in acute pancreatitis: *Gut* 31:1138-48, 1990
- 13-Scuhulz HU, Niederau C, Klonovsky-Stumpe H. Oxidative stres in acute pancreatitis *Hepatogastroenterology*;46 :2730-50 ,1999
- 14-Makato Sunamura, Kazuisko Sinibuya, Jun Yamauato . Early microcirculatory derangement in mild and severe pancreatitis models in mice; *Surg Today* 31:634-42, 2001

- 5-C. J. Shields, D. C. Winter, S. Sookhai, L. Ryan, W. O. Kirwan and H. P. Redmond. Hypertonic saline attenuates end-organ damage in an experimental model of acute pancreatitis: Br. Surg, 87: 1336-40, 2000
- 5-Framke B, Martus B, Fischer B, Nusko G. Complications of endoscopic sphincterotomy: can parin prevent acute pancreatitis after ERCP? ;Gastro.Endosc 55:476-83, 2002
- 7-P. Scott, C. Bruce, D. Schofield, N. Shiel, J. M. McCloy ;Vitamin C status in patients with acute pancreatitis. Br. J. Surg., 80: 750-54, 1993
- 3-Edward L Bardley, III: Indications for Surgery in Necrotizing Pancreatitis- A Millennial review: Pancreas, 1:1-3, 2001
- 1- Russel G. Postier, MD : Past, present, and future of pancreatic surgery. Am. J. Surg, 182:547-55, 2001
- 1-Curet M.J, Zucker KA. Laparoscopic surgery of the biliary tract and liver: Shackelford Surgery of the alimentary tract. W.B. Saunders Company, 227: 257-77, 1996
- 1-Reber HA. Pancreas. In: Schwartz SI (ed). Principles of Surgery. New York, Graw-Hill cop. 7th ed. 467-501, 1996
- 1-McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas, Clark O H; Duh QY. (ed's) Textbook of endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders. 549-55, 1997
- 1-Berger HG. Schoenberg. H. Atlas of general surgery, London: Chapman & Hall medical 459-63, 1996
- 1-Richards C, Fitzgerald P, Carol B, Rosenstock L, Lipkin L. Segmental division of the rat pancreas for experimental procedures. Lab. Invest 13:1303-21, 1964
- 1-Guyton AC. (ed). Pancreas. Textbook of medical physiology. 6th ed. W.B. Saunders company, London, 1119-22, 1981
- 1-Fomella LS, Galloway W, et al. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br. J. Surg. 82:6-11, 1995
- 1-Walbourne C, Goldman G, Paterson I, et al. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury; central role of the neutrophils. Br. J. Surg. 78:651-55, 1991
- 1-Zoltan J, Marian G, Peter H, Laszlo C, et al. Plasma levels of IL-6 correlate with hemodynamic abnormalities in acute pancreatitis in rabbits. Springer-Verlag, 134: 1531-39, 2002
- 1-Castilla CF, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after diaphragmatic bypass. N Eng J Med 325:382-6, 1991

- 30-Mallory A, Kern F. Drug-induced pancreatitis: A critical review. *Gastroenterology* 78:813-5: 1980
- 31-Haron P, Kron L, Lachlan D, et al. Elevated intraabdominal pressure and renal function. *Ann Surg.* 196:594-597, 1982
- 32-H. Yanar, C. Ertekin, I. Ayalp. Acil Cerrahi ve Travmatoloji kongresi bildirisi, 2003 Kayseri
- 33-Kelly TR, Gallstone pankreatitis: Pathophysiology *Surgery* 80:488-92, 1976
- 34-Jones BA, Salsberg BB, Bohnen IA, et al. Pancreatobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. *Ann. Surg.* 205:123-5, 1987
- 35-Police A, Wazmon K, Smolin M, et al. Development of gallstone pancreatitis: The role of common channel. *Arch Surg.* 119:1299-300, 1984
- 36-Sarles H, Lebreul GB, Tasso F, et al. A comparison of alcoholic pancreatitis in rat. *Gut* 12:277-88, 1971
- 37-Reber HA, Howard JM, et al.: Alcoholic pancreatitis: Surgical disease of the pancreas. Washington, DC: Febingers Inc. 26:284-96, 1987
- 38-Gough DB, Boyle B, Joyce WP, Doloney CP, McGeorey KF, Goney TF: Free radical inhibition and serial hemiluminescence in evolving experimental pancreatitis. *Br. J. Surg.* 77:1256-59, 1990
- 39-Sanfey H, Bulkey GB, Cameron JL. The pathogenesis of acute pancreatitis: The source and role of oxygen free radicals in three different experimental models. *Ann. Surg.* 201:633-9, 1985
- 40-Klar E, Rattner DW, et al. Adverse effects of therapeutic vasoconstrictors in experimental pancreatitis. *Ann. Surg.* 214:671-8, 1991
- 41-Ranson JHC, Roses DF, Fink SD. Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 178:75-79, 1973
- 42-Reber A. Howard. Pancreas in Principles of surgery, Schwartz I (ed) 7th ed. McGraw Hill Company, 2:1467-99, 1999
- 43-Paksoy H. Akut pankreatitin cerrahi tedavisi. Göksoy E. (ed): Aktüel gastroenteroloji ve hepatoloji, İstanbul, Bilim medya grup, 1. baskı; 213-222, 2001
- 44-İrving A, Gordon. Acute pancreatitis. *Anesth Clin. North Am.* WB Saunders Company 56:1234-88, 1997
- 45- Imura T, Tanaka S, Yosiuda H, Kitamura K: Significance of measurement of high sensitivity C-reactive protein in acute pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 37:935-38, 2002
- 46- Jambrink Z, Gyöngyösi M, Peter H, Czako L: Plasma levels of IL-6 correlate with hemodynamic abnormalities in acute pancreatitis. *Springer-verlag*, 43: 567- 82 2002

- 47-Ali Menteş. Üst gastrointestinal sistem hastalıkları. 6. uzmanlık sonrası eğitim kursu kitapçığı: 35-40, 2001
- 48-Guice KS, Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoec KD (ed): Surgery: Acute pancreatitis. Scientific principles and practice. Philadelphia, Lippincot-Raven publishers, second edition ;874-88, 1997
- 49-Reber A. Howard. Pancreas. In Principles Surgery, Schwartz I. (ed) 7th ed. McGraw Hill Company ;1467-99, 1999
- 50-C.J.Shields, D.C.Winter, S.Sookhai, L. Ryan, W.O. Kirvan and H.P. Redmond. Hypertonic saline attenuates end-organ damage in an experimental model of acute pancreatitis. Br. J. Surg. 87, 1336-40, 2000
- 51-Y. Kondo, H. Nagai, K. Kasahara, and K. Kanazawa: The Therapeutic of Hypertonic Solutions on the Changes in the effective circulating plasma volume in acute necrotizing pancreatitis in rats; Surgery Today , 28:1247-53, 1988
- 52-Göksoy E, Onur E. Akut pankreatit tedavisinde trombosit aktive edici faktör. Göksoy E (ed):Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji, Bilim medya grup,1. baskı;209-12, 2001
- 53-McKay CJ, Curaqn F, Sharpes C, Baxter JN, Imrie CW. Prospective placebo controlled randomised trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis. Br. J Surg. 84:1239-43, 1997
- 54-Pedrzolli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomised multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute pancreatitis with İmipenem. Surg. Gynecol. Obstet. 176:480-483, 1993
- 55-Küçük Yılmaz AR, akut pankreatitte serum fizyolojik , eurocollins solüsyonu, feniramin ve aprotinin ile yapılan periton lavajının etkinliğini karşılaştıran çalışma. CTF 1996(Uzmanlık tezi) İstanbul
- 56-Delaney C, Mc Entee G, Cottell D, Mc Geaney K, Fitzpatrick JM. The effect of cerulein induced pancreatitis on the hepatic microvasculature. Br. J Surg. 77:294-6, 1990
- 57-Aho HJ, Suanpaa K, et al. Experimental pancreatitis ; the rat ductal factors in sodium taurocholate induced acute pancreatitis. Exp. Path 25, 73-9, 1984
- 58-Broe PJ, Zuiderma GD, Cameron JL. The rol of the ischemia in acute pancreatitis; studies with an isolated , perfused canine pancreas. Surgery 91;377-81, 1982
- 59-Tani S, Itoh H, Okabayashi Y, et al. New model of acute necrotising pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats. Dig. Dis. Sci 35;367-74, 1990

60-Czako L, Takacs T, Varga IS. Involvement of oxygen derived free radicals in l-Arginine induced acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci* 43;1770-7, 1998

61-Tsoi K, Wong SS, Chen TS, et al. Oxidative stres; an important phenomenon with pathogenetic signnifinance in the progression of acute pancreatitis. *Gut* 42;850-5, 1998

62-Rau B, Pach B, Gansague F, et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis :Initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg* 231;352-60 ,2000

63-Pekmezci S, Sarbeyoğlu K . Akut pankreatit: Fizyopatoloji, etyoloji, klinik, tanı, komplikasyonlar ve medikal tedavi, Göksoy E. (ed): Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji. İstanbul ; 188-205, 2001

64- Jan Schmidt, MD, Carlos F., et al. Hypertonic ultra high molecular weight dextran solutions reduce trypsinogen activation, prevent aciner necrosis, and lower mortality in rodent pancreatitis: *Am. J. Surg.* Volume 165: 40-45, 1993

65-Roumen MH, Meurs PA, Kuypers HHC, et al. Serum IL-6 and CRP responses in patients after laparoscopic or conventional choleystectomy. *Eur J Surg* 158; 541-4, 1992

66-Cho JM, La Porta AJ, Clark JR, et al. Response of serum cytokines in patients undergoing surgery. *Surg Endosc* 8; 1380-4, 1994

67-Grady T, Liang P, et al. Chemokine gene expression in rat pancreatic aciner cells in an early event associated with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 113; 1966-75, 1997

68-Norman J, Franz M, Messina J, et al. IL-6 receptor antagonist decreases severity of experimental acute pancreatitis. *Surgery* 117; 648-55, 1995

69- Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N. IL-6 as a new indicator of inflamatory status after surgery. *Surgery* 11; 201-9, 1992

70-Cruickshank M, Fraser W, Burns JG, et al. Response of serum IL-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity . *Clin. Sci.* 79; 161-5, 1990

71-Sodeman W, Jr (ed) in Sodeemans pathologic physiology; Pathologic and normal physiology of the liver. 7th (ed) WB Saunders Company, 954-91, 1985

72-M.J.D. Bonham , F.M. Abu-Zidan, M.O. Simovic, K.B. Wilkinson , et al. Early ascorbic acid depletion is related to the severity of acute pancreatitis ; *Br. J. Surg.* 86: 1296-301, 1999

73-Karne S, Gorelick F. Ethiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin Surg.* WB Saunders Company. 79 (4); 699-710, 1999