



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE N ASETİL
SİSTEİN İLE METİLPREDNİSOLON'UN AKUT PANKREATİT VE
AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. HASAN ELKAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HÜSNÜ SÖNMEZ**

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri: Prof. Dr. Emine Uğur ERKOÇAK, Prof. Dr. İlhan SUNGUR, Prof. Dr. Hüseyin EZİCİ, Prof. Dr. Alper AKINOĞLU, Prof. Dr. Dilaver AĞDEMİR, Prof. Dr. Ali Haydar ALPARSLAN, Prof. Dr. Hüsnü SÖNMEZ Prof. Dr. Yalçın KEKEÇ, Prof. Dr. Özgür YAĞMUR, Prof. Dr. Haluk DEMİRYÜREK, Prof. Dr. Ömer ALABAZ, Prof. Dr. Orhan DEMİRCAN, Yrd. Doç. Dr. Cem Kaan PARSAK, Yrd. Doç. Dr. Gürhan SAKMAN'a, Uzman Dr. A. Tolga AKÇAM ve Arş. Gör. İsmail Cem ERAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı; Patoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Figen DORAN'a, Fizyoloji Anabilim Dalında öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Besim AYKAN'a, İstatistik Anabilim dalında Öğretim Görevlisi Doç. Dr. Gülşah SEYİTOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Anabilim dalı, Ameliyathanede görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas Anatomisi	3
2.2. Pankreas Fizyolojisi	4
2.3. Etiyopatogenez.....	6
2.4. Semptom ve Bulgular	9
2.5. Tanı	10
2.5.1. Laboratuvar Bulguları.....	10
2.5.2. Radyolojik Bulgular.....	11
2.6. Prognostik Kriterler	13
2.7. Tedavi	14
2.8. Komplikasyonlar.....	16
2.8.1. Lokal Komplikasyonlar	16
2.8.2 Sistemik Komplikasyonlar.....	18
2.8.3. Akut pankreatitin Akciğer Komplikasyonları.....	19
2.9. Cerulein.....	20
2.10. N Asetil Sistein	20
2.11. Metil Prednisolon.....	21
2.11.1. Antiinflamatuvar Etki	22
2.12. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri.....	23
2.12.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği	23

2.12.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit.....	23
2.12.3. Duktus Obstrüksiyonu	23
2.12.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi.....	23
2.12.5. Duktal perfüzyon Modeli.....	24
2.12.6. Sekresyonun Artırılması	24
3. MATERYAL VE METOD.....	25
3.1. Biyokimyasal İnceleme.....	25
3.2. Histopatolojik İnceleme	26
3.3. Kuru/ Yaş Ağırlık Oran Tespiti	27
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR.....	30
4.1. Amilaz Değerlerinin Kısa Dönem ve Uzun Dönem Sonuçları.....	30
4.2. Lipaz Değerlerinin Kısa Dönem ve Uzun Dönem Sonuçları	30
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u> :	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri (Norton, Surgery, 2000)(27)	6
Tablo 2. Ranson Kriterleri(31) (Schwartz, Principles Of Surgery, 1999).....	13
Tablo 3. Ratların enjekte edilen ilaçlara ve dekapitasyon sürelerine göre dağılımı.	25
Tablo 4. Kısa dönem amilaz ve lipaz değerleri.....	31
Tablo 5. Uzun dönem amilaz ve lipaz değerleri	31
Tablo 6. İkili grup karşılaştırmalarında p değerleri (kısa dönem).....	33
Tablo 7. İkili grup karşılaştırmalarında p değerleri (uzun dönem)	33
Tablo 8. Gruplara göre pankreas ve akciğer skorlarının dağılımı (kısa dönem).....	35
Tablo 9. Gruplara göre pankreas ve akciğer skorlarının dağılımı (uzun dönem)	35

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Şekil 1. Pankreas Arterleri.....	4
Şekil 2. Pankreas venleri	4
Şekil 3. Akut Pankreatit Fîzyopatolojisi	8
Şekil 4. Subkutan Enjeksiyon	
Şekil 5. İntraperitoneal Enjeksiyon.....	28
Şekil 6. Dekapitasyon sonrası boyun venlerinden kan alınması	28
Şekil 7. Alınan kanların santrifüj edilmesi	
Şekil 8. Epandorf tüplerine santrifüj edilerek elde edilen plazmanın alınması.....	29
Şekil 9. Median laparotomi	29
Şekil 10. Normal pankreas dokusu.....	29
Şekil 11. Normal akciğer dokusu	29
Şekil 12. Kuru akciğer dokusunun tartılması.....	29
Şekil 13. Amilaz seviyesinin gruplarda grafikte değerlendirilmesi	32
Şekil 14. Lipaz seviyesinin gruplarda grafikte değerlendirilmesi.....	32
Şekil 15. Gruplara göre pankreas skorlarının dağılımı.....	36
Şekil 16. Gruplara göre akciğer skorlarının dağılımı.....	36
Şekil 17. Akut ödematöz pankreatit	37
Şekil 18. Normal pankreas dokusu (kontrol grubu) Grup 1 Hemotoksilen eozin	37
Şekil 19. Akut pankreatitte nekroz alanları Hemotoksilen eozin	38
Şekil 20. Akut pankreatitte ödem ve PNL infiltrasyonu Hemotoksilen eozin	38
Şekil 21. Normal akciğer dokusu Hemotoksilen eozin.....	39
Şekil 22. Akciğerde hemoraji, ödem ve peribronşial mononükleer hücre infiltrasyonu Hemotoksilen eozin.....	39
Şekil 23. Myeloperoksidaz boyası ile akut pankreatitte pankreas dokusunda nötrofil infiltrasyonu	40
Şekil 24. Myeloperoksidaz boyası ile akut pankreatitte akciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonu	40
Şekil 25. IL-8 boyası ile akut pankreatitte pankreas dokusunda nötrofil infiltrasyonu	41
Şekil 26. IL-8 boyası ile akut pankreatitte akciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonu	41
Şekil 27. iNOS boyası ile boyanan pankreatitli ratlardaki akciğer dokusunun boyanması.....	42
Şekil 28. Kuru/yaş ağırlık oranları.....	42

KISALTMA LİSTESİ

NAC	N-Asetil Sistein
SF-K	Serum Fizyolojik Kısa
SR-K	Serulein Kısa
SRN-K	Serulein + N-Asetil Sistein Kısa
SRP-K	Serulein + Metil Prednizolon Kısa
SF-U	Serum Fizyolojik Uzun
SR-U	Serulein Uzun
SRN-U	Serulein + N-Asetil Sistein Uzun
SRP-U	Serulein + Metil Prednizolon Uzun
İL-8	İnterlökin 8
İNOS	Nitrikoksit Sentetaz İnhibitörü
MPO	Myeloperoksidaz

ÖZET

Deneyisel Akut Pankreatit Modelinde N Asetil Sistein ile Metilprednisolon'un Akut Pankreatit ve Akciğer Komplikasyonları Üzerine Etkisi

Bu çalışmada, ratlarda cerulein ile oluşturulan deneyisel pankreatit modelinde metil-prednisolon ve N-asetilsisteinin, pankreatit ve pankreatite bağlı akciğer komplikasyonlarına etkinliğinin kısa dönem ve uzun dönem amilaz, lipaz değerlerine ek olarak kısa dönem ve uzun dönem histopatolojik pankreatit ve akciğer skorları kullanılarak araştırılması amaçlandı.

Bu amaçla, ağırlıkları 175 ve 240 arasında değişen 64 wistar albino rat, kendi içerisinde de iki eşit gruba ayrılan 4 eşit gruba bölündü. Grup 1 deki ratlara subkutan serum fizyolojik enjekte edilerek kontrol grubu oluşturuldu. Grup 2 deki ratlara subkutan cerulein enjekte edilerek deneyisel pankreatit modeli oluşturuldu. Grup 3 deki ratlara intraperitoneal N-asetilsistein, grup 4 deki ratlara intramusküler metil-prednisolon, ceruleinle birlikte verilerek iki farklı tedavi grubu oluşturuldu. Gruplardaki ratların ilk yarısına enjeksiyondan 7 saat sonra, ikinci yarısına ise 24 saat sonra dekapitasyon uygulandı. İlk 7 saatte elde edilen amilaz, lipaz, histopatolojik pankreatit ve akciğer komplikasyonlarının skorları kısa dönem sonuçlar, 24. saatteki elde edilen bulgular ise uzun dönem sonuçlar olarak kabul edildi. Histopatolojik ise inceleme gruplardan habersiz bir patolog tarafından yapıldı. Pankreas dokusundaki ödem, inflamasyon, vakualizasyon ve nekroz 0-4 arasında değişen skorlama (schönberg) kullanılarak değerlendirildi.

Akciğer dokusundaki ödem, hemoraji, enflamasyon ve peribronşit ise 0-3 arasında değişen skorlama kullanarak değerlendirildi. Deneyisel pankreatit oluşumunun gösterilmesi için kontrol grubu kısa dönem ve uzun dönem sonuçları ile diğer grupların sonuçları karşılaştırıldı. Ayrıca pankreatit oluşturulan grupların pankreas ve akciğer dokularının preparatları immünohistokimyasal boyalar ile boyandı. Myeloperoksidaz boyası ve IL-8 ile pankreas ve akciğer dokularında ki nötrofi infiltrasyonları gösterildi. Buna ek olarak akciğer skoru ile akciğer dokusunun iNOS boyası ile boyanması arasındaki ilişki araştırıldı. Akut pankreatitte akciğer dokusunun inflamasyon ve ödeme bağlı olarak yaş ağırlığında artış olabileceği düşünülerek yaş akciğer ve kuru akciğer oranı tespit edildi.

Kontrol grubunun (Grup 1) kısa dönem sonuçları, diğer grupların sonuçları (Grup2, 3 ve 4) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Kontrol grubu ile diğer grupları uzun dönem sonuçları karşılaştırıldığında ise, sadece pankreatit grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekte idi.

Kontrol grubu ile akut pankreatit oluşturulan grupların (Grup 2,3 ve 4) akciğer dokuların preparatları karşılaştırıldığında, pankreatit oluşturulan grupların akciğer dokularında belirgin hemoraji, ödem ve peribronşial mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. Buna ek olarak pankreatit oluşturulan grupların (Grup 2,3 ve 4) tüm preparatlarında pankreas ve akciğer dokusundaki Myeloperoksidaz ve IL-8 boyası ile nötrofil infiltrasyonu gösterildi. Akciğer skoru yüksek olan ratlarda akciğer dokusu

iNOS boyası ile yüksek oranda boyandığı tespit edildi. Kuru/yaş ağırlık oranları pankreatitli grupta kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi etkinliğinin gösterilmesi için pankreatit grubu (Grup 2) sonuçları ile tedavi gruplarının (Grup3 ve 4) sonuçları karşılaştırıldı. Pankreatit grubu (Grup 2) ile tedavi grupları (Grup3 ve 4) kısa dönem sonuçlar açısından karşılaştırıldığında sonuçlardaki düşme istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak pankreatit grubu ile tedavi grupları uzun dönem sonuçlar açısından karşılaştırıldığında, tedavi gruplarının pankreatit skorlarındaki düşme anlamlı iken, akciğer skorları uzun dönemde sadece metil-prednisolon (Grup 4) grubunda anlamlı olarak düşmekte idi.

Sonuç: Bu çalışmada, ceruleinin deneysel akut pankreatit modelinde kullanılabilecek uygun bir ajan olduğu; oluşturulan deneysel pankreatit modelinde metilprednisolon ve N-asetilsisteinin pankreatit tedavisinde etkin olduğu, akciğer komplikasyonu üzerinde kısa dönemde N-asetilsistein ve metilprednisolonun etkin olduğu, ancak uzun dönemde sadece metil prednisolonun etkin olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler : Deneysel pankreatit modeli, serulein, N-asetilsisteinin, Metilprednizolon

ABSTRACT

The Effect Of N-Acetyl Cystein And Methyl-prednisolone On Acute Pancreatitis In An Experimental Model

The study was performed Surgical approaches were performed in operation room of fizyololoji deparment and financed by Science Research and Project improvement deparment of Cukurova University.

The purpose of this study was to examine the effect of N-asetilsistein and metal-prednisolon on cerulein experimental pankreatitis model by using short and long term results of amylase, lipase and histopathologic scores of pancreatitis and pulmonary complication.

The study was conducted with 64 Wistar-Albino adult rats weighing 175 to 240 gr and divided in to four groups which were divided in to two equal groups. Subcutan saline was injected to the rats in Group 1 for control group. Subcutan cerulein was injected to the rats in Group 2 for experimental pancreatitis group. In group 3, rats were injected with intraperitoneal N-asetilsistein and subcutan cerulein and in group 4, rats were injected with intramuscular metilprednisolon with subcutan cerulein. Group 3 and 4 were accepted as two different treatment groups. Decapitation was performed 7 hours after injection to the first half of the groups and 24 hours after injection to the second half of the groups. The amylase and lipase values, pancreatitis and pulmonary complication scores at seventh hour were accepted as short-term results. The amylase and lipase values, pancreatitis and pulmonary complication scores at twenty fourth hour were accepted as long-term results. The histopathological evaluations were done by pathology specialist not informed about evaluated groups. The edema, vacuolization, inflammation and necrosis of pancreas were scored with scoring system varying 1 to 4 (schönberg). The edema, inflammation and peribronchitis of lung were scored with scoring system varying 1 to 3.

For the presentation of experimental pancreatitis occurrence, the short and long term results of amylase, lipase and histopathologic scores of pancreas and pulmoner complication of control group compared with the results of other groups (group2,3 and 4). The specimens of panceas and lung of groups which were suffered from pancreatitis were underwent immune-histochemical study with myeloperoxidase and IL-8 paints for the presentation of neutrophile infiltration. Additionally, the correlation between pulmoner complication scores and painting of lung tissues with iNOS was examined. Due to possible increase of wet weight of lung secondary to edema and inflammation, the ratio of wet/dry lung was analysed.

When the short term results of amylase, lipase and histopathologic scores of pancreas and pulmoner complication of control group compared with the results of other groups, the differences exhibited statistical significance. On the other hand, when the long term results compared only pancreatitis group (Grup 2) demonstrated statistical significance.

When the histopathological results of lung specimens of control group compared with the other groups, Group 2,3 and 4 have significant hemorrhagic areas, edema and peribronchial mononuclear cell infiltration. Neutrophile infiltration was demonstrated with myeloperoxidase and IL-8 painting in histopathologic specimens of lung and pancreas of Group 2, 3 and 4. The direct correlation was established between histopathologic scores of pulmonary complication and iNOS painting.

Dry/wet ratio of lung tissues was higher in group 2, 3 and 4, however no statistical significance was established.

When the short- term results of amylase, lipase and histopathologic scores of pancreas and pulmonary complication of Group 2 (pancreatitis group) compared with the results of other treatment groups (Group 3 and 4), the differences between short- term results exhibited statistical significance. In the comparison of long-term results of amylase, lipase and histopathologic scores of pancreas and pulmonary complication between group 2 and 3, 4; group 4 (metil prednisolon) demonstrated statistical significance with respect to all parameters, but Group 3 (N-asetilsistein) exhibited statistical significance with respect to amylase, lipase and histopathologic pancreatitis scores. Hence, Group 3 had no statistical difference according to pulmonary complication scores.

Conclusion: In this study, it was established that cerulein is an appropriate agent for experimental pancreatitis model and N-asetilsistein and metil-prednisolon had a therapeutic effect on experimental pancreatitis. Additionally, in short term metilprednisolon and N- asetilsistein had an effect on pulmonary complication, however according to our findings in long term N-asetilsistein had no potential for pulmonary complication.

Key Words: Experimental pancreatitis, Cerulein, N-asetilsistein, Metilprednisolon.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit; pankreasın kendi enzimlerinin parankim içerisine sızması ve aktive olması ile glandın sindirimi sonucu gelişen, klinik ve histolojik olarak gerileyebilen bakteriyel olmayan akut inflamasyondur (1). Akut pankreatit, teknolojiye tüm gelişmelere rağmen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (2). Akut pankreatitte patolojik bulgular, hafif intersitisyel ödemden, ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar geniş bir spektrum sergileyebilir. Aynı şekilde, klinik bulgular müphem bir karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik bozukluklar ve sepsise kadar varabilen değişik derecelerde ortaya çıkabilir (3). Akut pankreatitte mortalite oranı tüm hastalar için %10 iken, bu oran enfekte olmuş nekrotizan pankreatitli hastalarda yaklaşık olarak %35'tir (3).

Kısa dönemdeki mortalite sebeplerinin başında vakaların %95'inde solunum sistemi komplikasyonları gelmektedir (3). 405 vakalılık bir otopsi çalışmasında, pankreatit oluşuktan sonraki ilk yedi gün içinde ölenlerin %95'inde dominant mortalite sebebi pulmoner ödem ve konjesyon iken, yedinci günden sonra ölenlerin %77'sinde infeksiyon mortaliteden sorumlu olarak bulunmuştur (4). Pulmoner sisteme ait komplikasyonlar pankreatik inflamasyon sırasında salgılanan sitokinlerin, akciğer parankiminde oluşturduğu ciddi hasara bağlanmıştır (5). Bu amaçla, akut pankreatit üzerine yapılan klinik ve deneysel birçok çalışmada pankreas, akciğer ve kanda artmış sitokin seviyeleri gösterilmiştir.

Pankreatik inflamasyon sırasında hasara uğramış hücreler ve sistemik immün hücreler tarafından bir takım sitokinler salgılanır. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , PAF vb. başlıca bilinen sitokinlerdir (6). Bu sitokinler, kapiller permeabilityi, lökosit adhezyonunu ve ekstrasvazasyonunun arttırarak akut pankreatitin ağırlaşmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına neden olur (7). Deneysel pankreatit modellerinde, çeşitli terapötik ajanların tedavi üzerindeki etkinliği ve bu etkinliğin ölçülmesinde kullanılabilecek parametrelerin belirlenmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Cerulein, oddi sfinkterinde gevşeme ve safra kesesinde kontraksiyonlara neden olarak pankreas kanalına safra reflüsüne ve dolayısı ile de pankreatite yol açan bir

kolesistokinin analogudur (8). Cerulein intraperitoneal, intravenöz ve subkütan uygulama ile deneysel pankreatit modellerinde kullanılmıştır (9-10).

Reaktif oksijen radikalleri akut pankreatitin ve pulmoner komplikasyonlarının oluşumunda ve progresyonunda önemli bir faktör olarak suçlanmışlardır (11-12). Bu nedenle N-asetil sisteinin antioksidan özelliği ile pankreatit tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (13). Bizim çalışmamızda N-asetil sistein Cerulein ile oluşturulan pankreatit modelinde, pankreatit ve solunumsal komplikasyonlarının üzerine olan etkisini incelemek amacıyla kullanıldı.

N- asetilsistein gibi glukokortikoidlerin akut pankreatit tedavisinde uygulanması halen tartışmalıdır (14) . Bazı yayınlarda sağkalıma olumlu etkilerinden bahsedilirken, bazı yayınlarda da özellikle yüksek doz kullanıldığında artmış mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (15-16-17-18-19). Son yayınlarda düşük doz kullanılan glukokortikoidlerin hemodinamik duruma ve sağkalım üzerine olumlu etkilerinden bahsedilmiştir (20-21-22-23-24-25).

Biz, bu çalışmada öncelikle ratlarda akut pankreatit oluşturmayı, pankreatitin doğal seyrini ortaya koymayı ve pankreatitte oluşabilecek solunum sistemi komplikasyonlarını saptamayı; pankreatite ve solunum sistemi komplikasyonlarına yönelik tedavi protokolleri denemeyi ve sonuçları biyokimyasal ve histopatolojik olarak ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas ortalama 10-15 cm uzunluğunda, yaklaşık olarak 120 gr ağırlığında olup üzeri ince bir periton ile örtülü olarak retroperitona yerleşiktir. Duodenum kıvrımı içinde dalağa kadar enine olarak uzanır. Rengi sarımtırak ve hafif kırmızı olup endokrin ve ekzokrin bir organdır (26).

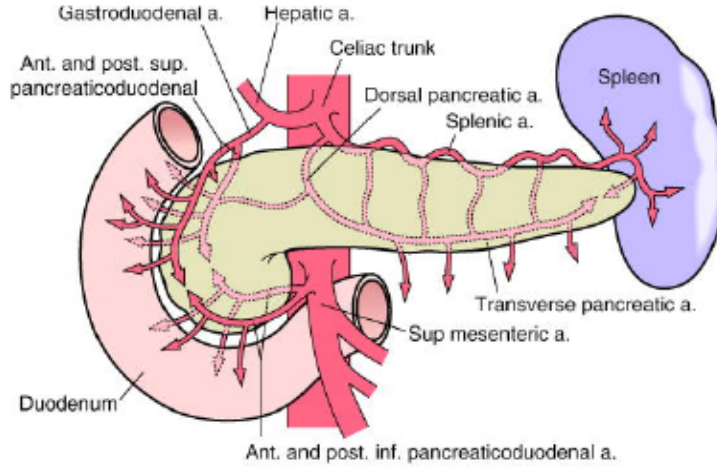
Epigastrium ve sol hipokondrium bölgesinde, bursa omentalisin arkasında bulunur. Burası arkada birinci ve ikinci lomber vertebra seviyesindedir. Pankreasa doğrudan fizik muayene yapılamaz. Organ kaput, korpus, kauda olmak üzere kısımlara ayrılır (26). Pankreas korpusunun üst kenarı boyunca splenik arter seyreder. Üst kenar sağ kısmında tuber omentale denilen kabarıntı bulunur. Bu kenar cölyak trunkus ve cölyak ganglion ile komşudur (26).

Wirsung adı verilen pankreatik duktus kuyruktan başlar, baş kısmında biraz aşağı döner, duodenum 2. parçasının duvarına girdikten sonra 1,5 cm kadar aşağı iner ve koledok ile birleşerek papilla duodeni majöre açılır. Bundan başka pankreasın başından aksesuar pankreatik duktus isimli ikinci bir kanal sokulur. Sol aksesuar kanal, duktus pankreatikus ile birleşir. Sağ aksesuar kanal papilla duodeni majörün 2 cm kadar üstünde papilla duodeni minöre açılır (26). Ancak bu anatomik yapının çeşitli varyasyonları olabilir.

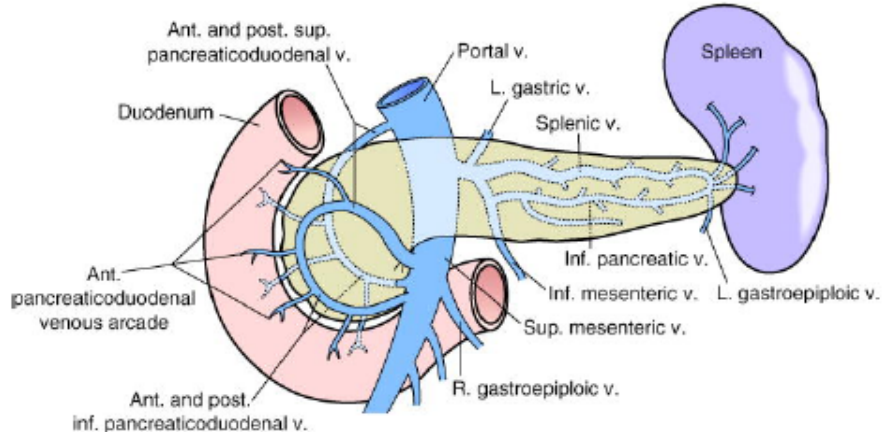
Koledok ve duktus pankreatikus genellikle ampulla hepatopankreatikus (Ampulla Vateri) denilen bir odacığa ortak olarak açılırlar. Ampullanın etrafındaki kas düzenine Oddi sfinkteri denir. Oddi sfinkteri plexus hepaticus ve sağ nervus vagusun her ikisinden de gelen ayrı bir n. gastroduodenalis tarafından innerve edilir(26).

Pankreasın kanlanması: Pankreasın arterleri gastroduodenal arter, superior mesenterik arter ve splenik arter dallarıdır. Baş kısmım yukarıda gastroduodeni arterden çıkan superior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler ve aşağıda superior mesenterik arterden çıkan inferior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler besler. Bezin gövde ve kuyruk kısımları splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenir (Şekil1). Pankreasın venleri arterlerle yandaştırılır ve aynı isimleri alarak vena porta'ya

dökülürler (Şekil 2). Pankreas kütlesinin %80'i ekzokrin doku, %18'i kanal, damar, sinir ve bağ doku, %2'si ise endokrin dokudan oluşur (26,27)



Şekil 1. Pankreas Arterleri



Şekil 2. Pankreas venleri

2.2. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas ekzokrin ve endokrin salgı yapan bir bezdir. Büyük bir kısmını oluşturan asini bölümü sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumludur. Pankreasın diğer bölümü Langerhans adacıkları adı verilen endokrin hücre gruplarından oluşur ve

bu hücrelerden vücudun glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan insülin ve glukagon salgılanır (28).

Pankreasın sindirim sıvısı incebarsağın üst bölümündeki kimusun uyarısıyla salgılanır. Kimusta bulunan besin maddelerinin tipi bir dereceye kadar bu salgının niteliklerini de belirler. Salgılanan proteolitik enzimler tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz ve elastazdır. Bu enzimler inaktif tripsinojen, kemotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve proelastaz olarak salgılanırlar. Enzimler barsağa dökülene kadar inaktif haldedir ve bunu sağlayan tripsin inhibitörüdür. Proteolitik enzimleri salgılayan hücreler tripsin inhibitörünü de beraber salgılar. Herhangi bir nedenle pankreas zedelenirse bezden ve kanallardan dışarı çıkan tripsin aktive edilebilir ve kısa sürede pankreas dokusu tamamen tahrip edilir (28).

Tripsinojenin tripsin haline dönüşmesinde duodenum mukoza hücrelerinden salgılanan enterokinaz rol oynar. Bu enzim tripsinojeni aktif tripsine dönüştürür. Tripsin de kemotripsinojeni aktif kemotripsine dönüştürür. Bu iki enzim endopeptidazdır ve proteinleri peptidlere ayırır. Bir ekzopeptidaz olan karboksipeptidaz ise peptidleri aminoasitlere parçalar. Karbonhidratlar pankreatik amilaz tarafından sindirilir. Bu enzim nişastayı, glikojeni ve selüloz dışında birçok karbonhidratı hidrolize eder. Pankreatik lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz ise yağ sindiriminde rol oynayan enzimlerdir. Nükleik asitleri yıkan enzimler ise ribonükleaz ve deoksiribonükleaz enzimleridir. Pankreatik enzimlerin yanı sıra, bikarbonat iyonları ve su salgıda bulunan iki önemli komponentdir (28).

Pankreas salgısının düzenlenmesi hem sinirsel hem de hormonal yol ile olur. Mide sekresyonunun sefalik ve gastrik fazı ortaya çıktığı sırada vagus yolu ile pankreas uyarılır. Hormonal yol ise besinlerin incebarsağa geçişi ile oluşan intestinal duvar gerilmesi ile salgılanan sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile başlar. Sekretin ile pankreastan bol miktarda bikarbonat ve su salgılanır iken kolesistokinin ile sindirim enzimleri salgılanır. Bu etkiler, pankreas sekresyonunun intestinal evresini temsil eder (27,28).

Pankreas ekzokrin sekresyonu esas olarak kolesistokinin tarafından uyarılır, ancak birkaç diğer nörokrin ajanlar da uyarıda rol oynar. Bunlar asetilkolin, vazoaaktif intestinal polipeptid, gastrin salgılatıcı peptid, substant P olarak sayılabilir. Pankreasın ekzokrin salgısının inhibisyonu ise somatostatin tarafından sağlanır (27).

Pankreasın bir diğer önemli fonksiyonu ise kan şekeri seviyesinin düzenlenmesini sağlayan endokrin fonksiyonudur. Glukagon salgılayan alfa hücreleri, insülin salgılayan beta hücreleri ve somatostatin salgılayan delta hücreleri endokrin fonksiyonu yerine getirirler (27,28).

2.3. Etyopatogenezi

Safra taşları, alkol, hiperparatiroidizm, hiperlipidemi ve herediter pankreatit etyolojiden sorumlu başlıca nedenlerdir (27,29,30,31,32,33) Akut pankreatit etyolojisi tablo 1’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri (Norton, Surgery, 2000)(27)

Neden	Görülme Oranı
• Safra taşları	% 40
• Alkol	% 30
• Idiopatik	% 15
• Metabolik	% 5
Hiperlipidemi	
Hiperkalsemi	
Kistik fibrozis	
• Anatomik ve fonksiyonel nedenler	< %5
Pankreatik kanal darlıkları veya tümörleri	
Ampuller stenoz veya tıkanıklık	
Oddi sfinkter disfonksiyonu	
• Mekanik nedenler	< %5
Künt karın travması	
Intraoperatif yaralanma	
ERCP	
• İlaçlar	< %5
Azotiyopürin, tiazid diüretikler, pentamidin,	
Furosemid, sulfonamid, kortikosteroidler, dideoksiinozin	
• Enfeksiyon ve toksik nedenler	< %5
Kabakulak, viral hepatit, CMV, askariasis, akrep zehri	
Antikolinesteraz böcek ilaçları, Clonorchiasis	
• İskemi	Nadir
Kardiyak cerrahi	
Vaskülit	
• Herediter	Nadir
• Diğer	Olgu sunumu
Doğum travması	
Uzun mesafe koşu	
Peptik ülser penetrasyonu	

Akut pankreatit patogenezinin sorumlu çeşitli teoriler sunulmuştur. Bunlar:

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

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

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

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

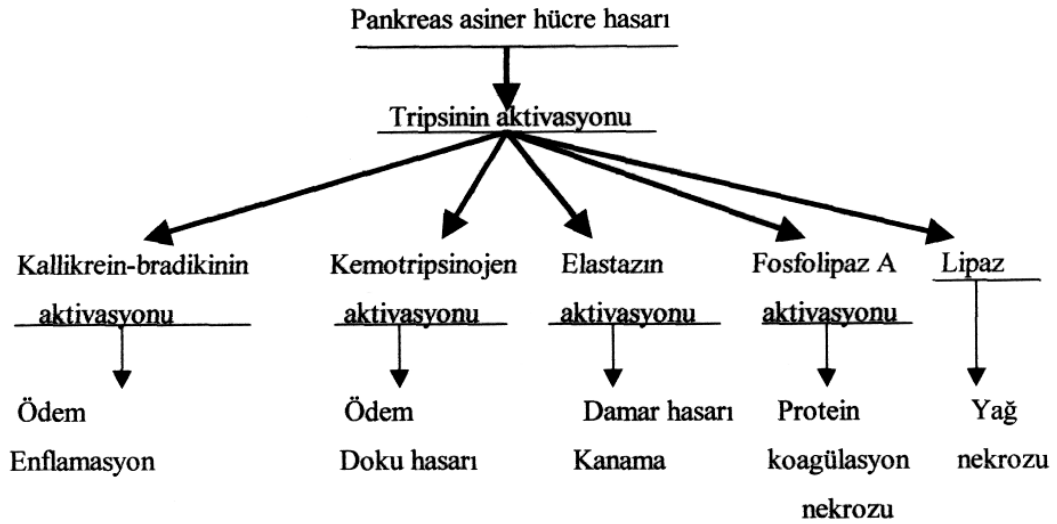
- **Enzim otoaktivasyonu:** Mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Daha önce sunulan etyolojik nedenler ile hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz aktivasyonu pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana getirirler. Tripsin tripsinojenden intraasiner seviyede aktifleşerek pankreatit patogenezinde pek çok olayın başlamasına yol açar ve basit interstisyel ödemden şiddetli nekroz, multiorgan yetmezliği, ve şoka kadar değişen tablo meydana gelebilir (31,34,35)

Kallikrein - bradikinin sisteminin aktif hale geçmesi sonucu damar permeabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşur. Bu vazoaaktif peptidlerin dolaşımında artması sonucu hipotansiyon ve şok meydana gelir. Yine tripsinin aktifleştirdiği proteolitik enzim olan elastaz, kan damarlarındaki elastik lifleri parçalayarak kanama ve ödeme neden olur. Fosfolipaz A'nın aktifleşmesi hücre duvarlarını tahrip ederek pankreas parankiminde nekroza neden olur. Dolaşıma karışan fosfolipaz A ve toksik etkili çeşitli hücre zar lizolesitinleri, akciğerlerde surfaktan hasarı oluşturarak, pankreatit olgularında Adult Respiratuar Distres Sendromu'na (ARDS) neden olur (36,37).

Lipaz diğer enzimlerden farklı olarak asiner hücrelerde üretilir ve etkinlik gösterebilmesi için fosfolipaz A gibi ortamda safra asitlerinin varlığına ihtiyaç duyar. Yağ nekrozunun nedeni pankreasın kendi kendini sindirmesidir (36,38,39).

Tripsinin aktif forma nasıl geçtiği bilinmemektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında oluşturulan pankreatitlerde tripsin duodenal enterokinaza ihtiyaç duymadan aktif hale geçmiştir ancak hangi mekanizma ile aktif forma döndüğü açık değildir (31).



Şekil 3. Akut Pankreatit Fizyopatolojisi

Son zamanlarda akut pankreatitin patogenezi çeşitli hayvan deneylerinde oluşturulan pankreatit olgularında hücresel düzeyde araştırılmıştır (40). Mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile karakterize enflamatuvar cevabın başlamasında santral rol oynadığı tespit edilmiştir. Akut pankreatitin indüksiyonundan sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda, özellikle de akciğer ve kolonda endotelial bariyerin disfonksiyonuna neden olur. Akut akciğer yetmezliği, pankreatik sepsis, multiple organ disfonksiyonu gibi mortaliteye neden olan klinik tablolar, enterik endotel disfonksiyon ve permeabilite artışı sonucu oluşan bakteriyel translokasyon ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik değişime aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, platelet aktive edici faktör, lökotrienler, oksijen radikalleri ve diğer mediatörler neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve neticesinde pankreatik nekroz gelişir. Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelikle tümör nekrozis faktör α salgılanır. Tümör nekrozis faktör

α 'nın etkisi ile daha sonra interlökin-1 ve interlökin-6 salgılanır. Bunlarda sistemik yanıtta anahtar rol oynarlar. Interlökin-10 ve indüklenabilir nitrik oksit (INOS) ise oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynarlar (36,41,42,43).

2.4. Semptom ve Bulgular

Akut pankreatit olgularında en önemli semptom karın ağrısıdır. Sırtta kuşak tarzında ve bazen de sol omuza yayılan epigastrik veya üst abdominal ağrı şeklinde olabilir. Çoğunlukla ağır bir yemeği veya alkol alımını takiben ortaya çıkar ve bulantı, kusma, öğürme eşlik eder. Hasta çoğunlukla fetal pozisyonda hareketsiz yatmayı tercih eder. Fizik muayenede epigastrik bölgede ve üst kadranda hassasiyet vardır. Defans ve rebound % 30-40 olguda görülür. Karında hafif bir distansiyon vardır. Pankreatik flegmon, apse, psödokist gibi durumlar yok ise, ele gelen bir dolgunluk yoktur. Barsak sesleri azalmıştır veya yoktur. Bazı hastalarda hafif ateş olabilir. Taşikardi çoğunlukla vardır. Bazı hastalarda hipotansiyon ve şok görülebilir. Sarılık, ciltte karın yan kadranda Gray-Turner veya göbek çevresinde Cullen belirtisi adı verilen ekimotik lezyonlar görülebilir. Bu cilt lezyonları peripankreatik alandan retroperitoneal bölgeye kan sızması nedeni ile oluşur ve % 1 oranında ve nekrotizan pankreatit olgularında görülür.. Dinleme bulgusu olarak özellikle sol akciğer bazalinde daha fazla olmak üzere solunum seslerinde azalma olabilir. Bu konsolidasyon veya plevral eflüzyona bağlı olarak gelişir. Hastalık şiddetlendiğinde peripankreatik, retroperitoneal, intraperitoneal alanda sıvı toplanması ortaya çıkabilir (27,29,31).

Klinik bulgular genellikle doğru tanı için yönlendirse de bunu laboratuvar bulguları ile desteklemek gerekir. Yaklaşık %5 olguda doğru tanı laparotomi ile konulur. Çocuk hastalarda genellikle aile hikayesi veya travma öyküsü vardır. Ailesel pankreatit olgularında ağrı atakları genellikle 10 yaşın altında görülür. Genç erişkinlerde genellikle alkol alımı, 40-70 yaş arası popülasyonda ise çoğunlukla safra taşı öyküsü vardır (27,29,31).

2.5. Tanı

2.5.1. Laboratuvar Bulguları

Akut pankreatit tanısı için klinik bulgular esas alınır. Klinik bulgular laboratuvar ve radyolojik bulgular ile doğrulanır. Laboratuvar olarak birçok parametre tanı için yardımcıdır. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği görülen hastaların sadece %65’inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların %95’inde amilaz düzeyi yüksek bulunmuştur. Ucuz, hızlı, basit ve pekçok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır (27,29,31).

Serum amilaz değerleri akut atağın başlaması ile birlikte ilk 6 saat içinde normalin yaklaşık 2,5 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. 1000 IU/dl’nin üzeri serum amilaz değeri biliyer pankreatit için önemli bir bulgudur. Bu değer daha altı ise akut alkolik pankreatit için tipiktir. Etyolojinin hiperlipidemi olduğu pankreatit tablosunda ise, amilaz değeri normaldir. Pankreatik enflamasyonun başlamasından kısa süre sonra idrar amilaz klerensi yükselir ve bu nedenle serum amilaz konsantrasyonu normale geriler. Bu nedenle amilaz düzeyi bazen normal olarak ölçülür. Bu durumda idrar amilaz düzeyi ölçmek daha yararlıdır. İdrarla günlük 5000 IU/24h’nin üzerinde amilaz düzeyi pankreatit için karar verdirir. Yine kronik pankreatit olgularında önemli oranda parankim fibrozisine bağlı amilaz salgınım yetersizliği olacağından, serum amilaz düzeyleri akut atak sırasında normal olarak ölçülebilir. Bunların yanında, yükselmiş amilaz düzeyi pankreatit düşünülen durumlarda önemli bir bulgu olsa da spesifik değildir. Akut pankreatit olgularında, amilazın renal klerensi önemli oranda artmaktadır. Serum amilaz düzeyi ile pankreatit şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (27,29,31,36). Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükrük bezi (s-tip) kaynaklı olmak üzere iki tip izoenzimi vardır.

$$\text{Amilaz klirensi} = \frac{\text{İdrar amilazı} \times \text{serum kreatinini}}{\text{İdrar kreatinin} \times \text{serum amilazı}} \times 100$$

$$\text{Normal değerler:} \quad \%1-4$$

$$\text{Akut pankreatit:} \quad >\%6$$

Pankreatik izoamilazı akut veya kronik pankreatit, pankreasın psödokist veya apsesi, pankreatik asit, pankreas tümörleri, pankreas travması, ERCP sonrası,

koledokolititiazis, duodenum ülser perforasyonu, mezenter arter oklüzyonu, ileus, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde yüksek saptanabilir.

Tükrük izoamilazı kabakulak, sialadenit gibi tükrük bezi kökenli enfeksiyon, alkolizm, radyasyon, over kaynaklı tümör veya kistler, dış gebelik rüptürü, prostat tümörleri, akciğer kanseri, diabetik ketoasidoz, akrep sokması, makroamilazeml intrakranial hemoraji, HIV enfeksiyonunda yüksek saptanabilir.

S- tip amilaz 55.000 Da büyüklüğünde makromoleküldür. S- tipi amilazın yükseldiği durumlarda molekül büyüklüğü nedeni ile glomerüler filtrasyona geçemeyeceği için serum düzeyi yükselir iken, idrarda düşük kalacaktır. Bunun yanında serum amilaz düzeyi yüksek ancak pankreatit ile uyumlu klinik tablo yok ise, serum elektroforezi ile enzim tipine bakılabilir. Rutin kullanılan laboratuvar yöntemlerinde her iki tip amilaz birlikte ölçülmektedir.

Lipaz sadece pankreatik kaynaklı olduğundan, akut pankreatit tanısında daha güvenilir görünmektedir. Ancak ölçümü zaman aldığından ve her yerde ölçüm olanağı olmaması nedeni ile rutin laboratuvar tetkiki olarak sık kullanılmamaktadır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter enfarktüsü, ileus gibi hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde, hiperlipazemi de bulunabilir. Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir, bu da gecikmiş olgularda tanısal değer taşır (31,35).

Başka laboratuvar bulguları da akut pankreatite eşlik edebilir. Lökositoz, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Yapılan bir çalışmada, serum alanin transaminaz düzeyinin 150 IU/l'nin üzerinde olmasının, %96 oranında biliyer pankreatit ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Ayrıca elastaz, immünoreaktif tripsin, fosfolipaz A₂, C-reaktif protein, pankreatik spesifik protein gibi serum belirleyicileri de yüksek düzeyde saptanabilir. Bunlara ilave olarak serum kalsiyum düzeyinde, serum albumini ile eşzamanlı düşme gözlenir, ancak iyonize kalsiyum düzeyi çoğunlukla normaldir (27,31,44).

2.5.2. Radyolojik Bulgular

a) Direk karın ve akciğer grafileri: En sık görülen bulgu pankreasa komşu izole bir barsak ansında dilatasyondur. Buna “sentinel loop” denir. Gaz dolu sağ kolon veya

transvers kolonda ani bir kesilme görülür. Bu bulgu enflamasyona komşu kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olur. Nadir olsa da pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları görülebilir. Akciğer grafilerinde sol diyafram yüksekliği, sol veya bilateral plevral efüzyon görülebilir(27,29,31).

b) Ultrasonografi: Safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. Safra taşlarına sensitivitesi %100'e yakındır. Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebilir. Ultrasonografi ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokisti gösterebilir. Lokalizasyon olarak pankreasın kolon gazının arkasında kalması görüntülemeyi bozar. Gebelikte ve idiopatik grupta kullanım kolaylığı sağlar (27,31,45).

c) Bilgisayarlı tomografi (CT): Pankreatit tanı ve şiddetinin belirlenmesinde en önemli yöntemdir. Başlangıç değerlendirmesinde klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen veya komplikasyondan şüphe duyulduğunda çekilmelidir. Normal pankreas, pankreatik ödem, peripankreatik enflamasyon, pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu, psödokist, ve apse görülebilir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, enfeksiyonun tespitinde, perkütan iğne aspirasyonunda ve bazen tedavide oldukça faydalıdır. Komplikasyon gelişen olgularda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespiti, tedavi için oldukça önemlidir (36,43,45).

d) Manyetik rezonans (MR): MR akut pankreatit tanı ve evrelemesinde başarılı bir noninvazif alternatif yöntem olmuştur. Özellikle iyotlu kontrast maddeye karşı allerji veya böbrek yetmezliği durumlarında tercih edilmelidir. Kontrastlı tomografi ile karşılaştırıldığında başarı oranlarının aynı olduğu tespit edilmiştir(45).

e) Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatiko grafi (ERCP): Özellikle idiopatik pankreatit olgularında, duktal darlık, ampuller tümör gibi etyolojik nedenlerin tespitinde kullanılır. İdiopatik pankreatit olgularında ERCP ile %30-50 oranında etyoloji tespit edilmiştir. Ayrıca kolanjitin eşlik ettiği pankreatit olgularında erken dönemde tedavi amacı ile sfinkterotomi yapılabilir(27,34,35).

2.6. Prognostik Kriterler

Akut pankreatit takibinde ağır komplikasyon riski taşıyan hastaların erken tanısı ve buna göre uygun tedavi planlanabilmesi için, bazı prognostik kriterler geliştirilmiş ve bazı serum belirleyicileri tespit edilmiştir. 1974 yılında JH Ranson ve arkadaşları, pankreatitin klinik gidişatı tahmin etmede bazı kriterler belirlemişlerdir. Uygulaması kolay ve güvenilir olduğunu düşündüğümüz Ranson Kriterlerini kendi kliniğimizde de uygulamaktayız.

Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir.. Ranson, skorlama sisteminde, hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Başlangıçta yaş, lökosit sayısı, glukoz, LDH, AST olmak üzere 5 kriter, 48 saat sonra hematokrit, Ca, BUN, parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı defisiti olmak üzere 6 kriter esas alınır. Orijinal Ranson kriterleri alkolik pankreatitli olgular için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatit olguları da değerlendirilmek üzere modifiye edilmiş, 70 yaş üzeri hastalar için bazı kriterler de ayrıcalık vurgulanmıştır.

Mortalite faktör sayısı ile orantılı artmaktadır. İki veya ikiden az sayıda pozitif isemortalite %1-3, 4 pozitif faktör varsa %100 mortalite tahmin edilmektedir.(Tablo 2) Ödematöz ve nekrotizan pankreatit ayırıcı tanısında kullanılan bazı spesifik biyokimyasal belirleyiciler de araştırılmıştır. Nekrotizan pankreatit olgularında serum α_2 makroglobulin seviyesi ve tripsin bağlama kapasitesi düşer, α_1 proteaz inhibitörü ve kompleman C₃ ve C₄ seviyesi yükselir. C-reaktif protein non-spesifik bir akut faz reaktanıdır ve nekrotizan pankreatit olgularında yükselir (27,31,32,36,46). Serum amyloid A, prokalsitonin, üriner tripsinojen aktive edici peptid, methemalbumin yeni tespit edilen prognostik parametrelerdir (46,47,48,49).

Tablo 2. Ranson Kriterleri(31) (Schwartz, Principles Of Surgery, 1999)

Başvuru anı	İlk 48 saat	Skor	Mortalite
1- Yaş>55	1-Hematokrit düşmesi >% 10	0-2	% 2
2- Lökosit >16000/ μ L	2-BUN artışı> 5 mg/dl	3-4	% 15
3- Kanşekeri>200 mg/dl	3-Serum Ca< 8 mg/dl	5-6	% 40
4- SerumLDH>350 IU/L	4-Arteriyel PO ₂ <60 mmHg	7-8	% 100
5- SGOT (AST) >250 IU/L	5- Baz açığı > 4 mEq/L		
	6- Sıvı sekestrasyonu > 6 lt		

2.7. Tedavi

Akut pankreatit tedavisindeki yeni yaklaşımlara rağmen özellikle nekrotizan pankreatit olgularında mortalitede çok anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Akut pankreatit olgularının çoğu hafif klinik tablo ile seyreder. Hastalar ilk 24 - 48 saat yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Akut pankreatit olgularında tedavinin esası medikaldır ve intravenöz sıvı desteği, elektrolitlerin düzenlenmesine ve pankreasın sekretuar fonksiyonunun inhibisyonuna dayanır. Kusması ve ağrısı fazla olmayan, klinik tablonun hafif olduğu hastalar dışında, nazogastrik sonda birçok hastaya takılmalıdır. Gastrointestinal motilite düzelene kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz seviyesi normale gerileyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek olabilir. Bu dönemde ağızdan beslenme yeniden başlandığında hastalar tarafından tolere edilir. Akut pankreatit olgularında ağrı en önemli semptomdur ve iyi bir analjezi sağlanmalıdır. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir. Özellikle retroperitona olmak üzere, sistemik enflamatuvar mediatörler aracılığı ile üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olacaktır. Bu nedenle sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası en az 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat'in üzerinde olmalıdır. Yeterli hematokrit ve kan hacmini sağlamak, renal fonksiyonları korumak amacı ile albumin, taze donmuş plazma ve kan gibi kolloid sıvılar ve kristaloidler tercih edilmelidir. Erken resüstasyonun en önemli basamağı sıvı replasmanıdır. Şok nedeni ile pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine neden olacaktır. Kusma nedeni ile dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Çoğunlukla hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Hipokalsemi görülebilir ve kardiyak aritmilere neden olabileceğinden acil parenteral tedavisi gerekir. Özellikle alkolik hastalarda sık olmak üzere hipomagnezemi görülebilir ve tedavisi gerekir. Hastaların %30'unda arteryel hipoksi görülür ve O₂ desteğine ihtiyaç duyulur. Bazı hastalarda ise ARDS gelişir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulur (27,29,31).

Komplike olmayan akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımını savunur iken bazılarında bunun enfeksiyon riskini daha da arttıracığını ifade ederler (34,36,40,50,51). Nekrotizan pankreatit olgularında ve biliyer obstrüksiyonda

antibiyotik kullanımı önerilmektedir (27,31). Pankreatik sekresyonu azaltmak için kullanılan atropin, antikolinerjikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H₂ reseptör blokörleri, protolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların bir yararı olmadığı anlaşılmıştır (31). Parenteral beslenmenin özel bir faydası görülmemiştir. Uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda kullanılabilir (27,29,31).

Biliyer pankreatit olgularında patolojiye neden olan taş, genellikle kendiliğinden düodenuma düşer. Eğer serum bilirübin değeri 4 mg/dl'den yüksek, alkalen fosfataz değeri yüksek ve hastanın klinik bulguları 24 - 36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir. Eğer endoskopik sfinkterotomi yapılamıyor ise uygun hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut pankreatit olgularında ek olarak kolanjit mevcut ise, erken ERCP önerilmektedir (27,31,36). Biliyer pankreatit olgularında klinik bulgular genellikle 2 veya 3 günde düzelir ve erken dönemde laparoskopik veya açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Ağır ataklar görülen biliyer pankreatit olgularında taburcu olduktan sonra en az 6 hafta beklemek gerektiği ve bu süre içinde enflamasyon yatıştıktan sonra düşük bir mortalite riski ile kolesistektomi yapılması önerilmektedir (31).

Laparotomi sırasında hafif ödematöz pankreatit ve safra taşları tespit edilmiş ise, kolesistektomi yapılabilir ve kolanjiografi çekilebilir. Eğer distal koledokta taş tespit edilirse taş çıkarılır. Laparotomi sırasında şiddetli pankreatit ve safra taşı tespit edilmiş ise, kolesistostomi veya T - tüp uygulanabilir (31).

Komplikasyon görülmeyen biliyer olmayan pankreatit olgularında cerrahi tedavi gerekli değildir. Nekrotizan pankreatit olgularında nekrozun enfeksiyonu veya apseleşmesi cerrahi için endikasyondur. Steril nekroz varlığında medikal tedavi yapılır. Enfeksiyonun varlığı CT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ile tespit edilebilir (27,31,36).

2.8. Komplikasyonlar

2.8.1. Lokal Komplikasyonlar

a) Pankreatik Nekroz: Nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozunu kötüleşmesine neden olabilir. Nekrotizan pankreatitlerin %40-70'inde enfeksiyon görülebilir. Bakteriyel spektrum intestinal floraya benzer ve gram negatif bakteriler çoğunluktadır, ancak anaerob bakteriler ve mantarlarda sorumlu olabilirler (36,52,53).

Pankreatik nekroz gelişmesi ile klinik tablonun kötüleşmesi olasılığı artar ve objektif tanı kriterleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Dinamik kontrastlı karın tomografi en uygun tanı yöntemidir. Pankreatik nekroz ise kapiller dolaşım bozukluğuna yol açarak, pankreasta fokal veya yaygın kontrastlanma yetersizliği nedeni ile heterojen görünüme neden olur. Bunun yanında klinik kullanımı sınırlı olan C reaktif protein, polimorfonükleer nötrofil elastaz, tripsinojen aktive edici peptid gibi biyokimyasal serum belirleyicileri de nekroz tanısında kullanılabilir (31,46,47,52).

Makroskopik olarak fokal veya diffüz şekilde pankreatik parankim veya peripankreatik yağ nekrozu görülür. Pankreatik ve peripankreatik dokuda hemoraji olabilir. Nekroz tüm pankreası nadiren kapsar ve genellikle merkezde korunmuş bir alan bulunur. Nadiren loküle olabilen yağ nekrozu, psödokist veya steril apse gibi yanlış tanımlara yol açabilir. (27,31,36).

Pankreatik enfeksiyon olgularının birçoğunda barsak lümeninden pankreatik nekrotik dokuya bakteri translokasyonu ile olmaktadır. Bakteri translokasyonuna neden olarak azalmış barsak motilitesi, mukozal bariyer hasarı ve baskılanmış immün sistem olarak gösterilmektedir. Ağızdan beslenmenin kesilmesi ve uzun süreli total parenteral nutrisyon ile beslenmenin barsak mukozasında atrofiye neden olması ve aynı zamanda beslenme olmadığı için mikrosirkülasyonun bozularak iskemiye neden olması barsak duvarından bakteri translokasyonuna neden olur. Bakteriyel translokasyon dışında nadiren akciğer, üriner sistem, safra yolları, düodenum ve santral venöz kateterler nedeni ile de enfeksiyon oluşabilir (27,36,52,53,54).

b) Pankreatik apse: Genellikle enfekte nekrozdan sonra tespit edilir. Klinik şikayetlerin başlamasından yaklaşık 4 hafta sonra oluşur. Hastalar, sistemik sepsis

bulguları az olmakla beraber klinik olarak septik görünürler. Püy varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması apseyi, enfekte nekrozdan ayırmada yardımcıdır. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür (27,29,31,36,52,53).

Bilgisayarlı tomografi sıvı kolleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamıyabilir. Enfekte nekrozda olduğu gibi sıvı içinde gaz bulunması enfeksiyonu destekler, ancak sıvı aspirasyonu ve bunun Gram boyaması ve kültürü tanı için gereklidir. Bakteriyoloji enfekte nekroz ile benzerdir. Eğer aspire edilen sıvı düşük yoğunlukta ve az partiküllü ise perkütan drenaj yeterli olabilir. Ancak aspire edilen materyal yüksek yoğunlukta ise, perkütan drenajı takiben hızlı bir düzelme olmuyor veya CT bulgusu olarak apseye komşu önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite yaklaşık %20 oranındadır (31,45).

c) Psödokist: Akut pankreatit olgularında %6 oranında görülürler. Psödokist oluşumu şikayetlerin ortaya çıkmasını takiben genellikle 4 hafta veya daha fazla süre gerektirir. Bu nedenle 4 haftadan daha kısa sürede oluşmuş ve kapsülden yoksun sıvı kolleksiyonları akut sıvı kolleksiyonu olarak tanımlanmalıdır. Psödokistlerin 1/3'ü pankreas başında, 2/3'ü gövde ve kuyrukta oluşur (27,31,36,52,53).

Psödokist klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, abdominal kitle ve hassasiyet, sarılık, asit, Vena Kava'ya bası nedeniyle bacaklarda masif ödem, transvers kolon basısına bağlı ileus, enterik fistüle neden olabilir. Laboratuarda ise inatçı bir amilaz yüksekliği görülür (27,29,31).

Psödokist olgularında tanı için, radyolojik olarak ultrasonografi ve tomografi (CT) kullanılır. Ameliyat öncesi dönemde psödokist hakkında anatomik bilgi edinebilmek amacı ile rutin olmamakla birlikte ERCP yapılabilir (31,45).

Psödokistlerin %40'a yakın önemli bir kısmı spontan olarak geriler. Gerilemeyen kistler eğer 5 cm'in altında ise ve komplikasyon gelişmemiş ise cerrahi endikasyon yoktur. Bu hastalar 3-6 aylık periyodlarla USG ile takip edilirler. Semptomların başlaması, kistin büyüklüğünde artış veya komplikasyon gelişmesi cerrahi tedavi gerektirir. Akut pankreatit sonucunda oluşan ve cerrahi girişim planlanan psödokistlerde kist matürasyonu için 4-6 hafta beklenmelidir (27,29,31,34,36).

Psödokistlerde genellikle tercih edilen yöntem internal drenajdır. Bunun için

kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi yapılabilir. Eğer kist enfekte ise kistogastrostomi tercih edilmelidir, ancak cerrahi teknik olarak internai drenaj uygun değil ise eksternal drenaj uygulanmalıdır. Psödokist, mide ve duodenuma komşu ise endoskopik olarak transpapiller veya transenterik yolla drenaj uygulanabilir (27,29,31,34).

2.8.2 Sistemik Komplikasyonlar

Akut pankreatit olgularında ARDS ile seyreden solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, myokard fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Akut pankreatitin en sık ve en erken görülen komplikasyonu sıvı-elektrolit imbalansıdır. Pankreatitlerde böyle ciddi bir sıvı-elektrolit imbalansının olması, kana geçen pankreas sekresyonlarının vazoaktif olması ve sistemik dolaşımda kaotik vazokonstriksiyon/vazodilatasyonlara neden olması ile açıklanmaktadır

Akut böbrek yetmezliği akut pankreatitin ikinci yaşamsal komplikasyonudur. Pankreas sekresyonlarının renal damarlarda oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu geliştiği sanılmaktadır

Multi organ yetmezliği pankreasın sekonder enfeksiyonu veya sepsisin sistemik etkileri sonucu gelişir. Kolondan bakteri translokasyonu, endotoksinlerin absorpsiyonu ve bunların sistemik etkileri önemlidir. Ayrıca enflamasyon gösteren pankreastan salınan ve sistemik dolaşıma geçen pankreatik proteazların, fosfolipaz Aa, tümör nekrozis faktör α (TNF α), interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi enflamatuar sitokinlerin de sistemik komplikasyonlara katkısı bulunur. Peritoneal lavajın önemi, bu lokal salınan ve sistemik etki yapan sitokinlerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlamasıdır. Yoğun medikal tedaviye rağmen tedaviye direnç gösteren olgularda drenaj amaçlı cerrahi girişini gerekebilir. Akut pankreatit olgularında görülen mortalite, sistemik organ yetmezlikleri ile ilişkilidir. Akciğer yetmezliği en sık görülen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multiorgan yetmezliğinin bir işaretidir. Nekrotizan pankreatit olgularında solunum yetmezliğinin bulguları semptomların başlamasından birkaç saat sonra görülebilir. Bunların dışında hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolik ve elementer

komplikeasyonlarda görülebilir. Bazı hastalarda sekonder kalıcı diabet gelişebilir (27,29,31,36,52).

Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alan yayılabilir. Bu 1 durumdada retroperitoneal yada intraperitoneal fibrozis, adezyonlar ve hatta kanamalar oluşabilir. Ancak pankreas sekresyonlarına bağlı intraabdominal kanma çok nadirdir. Pankreatitli bir olguda trombosit sayısı düşüyorsa, bunun en sık nedeni V. Splenika trombozudur. Böyle hastalarda V. Splenika mutlaka radyolojik olarak görüntülenmelidir. Klasik olarak total kalsiyum 8.0 mg/dl'nin altına inmedikçe veya semptom vermedikçe tedavi etmeye gerek olmadığı kabul edilir. Kalsiyum tedavisine rağmen hipokalsemi bulguları düzelmiyorsa veya kalsiyum seviyesi y kselmiyorsa asidoz veya hipomagnezeminin olabileceği, hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalseminin düzeltilmeyeceği bilinmelidir. Periton içindeki pankretik sekresyon retroperitoneal alandan yada transdiyafragmatik olarak plevraya geçmesi durumunda plevral efüzyon gelişir. Torasentezle alınan sıvıda amilaz bakılması ile kesin tanı koulur. Bu efüzyonun en önemli özelliği sıvı geçişinin sürekli devam etmesi nedeniyle bu hastaların geçici t p torakostomiden yara görmemeleridir. Akut pankreatit tamamen düzelmeden bu sorun da çözülmez

2.8.3. Akut pankreatitin Akciğer Komplikeasyonları

Akut pankreatit sistemik bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %20 ekstrapankreatit komplikeasyonlar gelişir (55). Bu komplikeasyonlar, özellikle de adult solunum yetmezliğine götüren progresif akciğer hasarı hastalığın prognozunu çok olumsuz etkiler (56).

Antioksidanların akut pankreatitin akciğer komplikeasyonu gelişimindeki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Akut pankreatitin mortalite oranı % 10-15 olarak bildirilirken, bu oran nekrotizan olgularda % 20-30'lara çıkmaktadır (4,57). 400' n üzerindeki bir hasta grubu üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında akut pankreatit sonrası gerçekleşen erken ölümlerin esas sebebi olarak akciğer ödemi (olguların % 95'i) gösterilmiştir (4).

Nötrofiller tarafından salınan oksijen serbest radikellerinin akciğer hasarı patogenezinde rol oynadıkları ileri sürülmüştür; serbest radikal sentezini bloke eden

farmakolojik ajanların pankreatit modellerinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.(58-60)

2.9. Cerulein

Bir dekaeptid olan cerulein, *Hyla caerulea* isimli bir amfibiinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (67-68). Kolesistokinin-pankrezozimin analogu olan cerulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (69). Cerulein intravenöz, subkutan ve intraperitoneal olarak kullanılabilir (68,70). Ratlarda hem intravenöz bolus enjeksiyonu olarak, hem de intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde pankreas dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyararak birkaç saat içinde pankreasta ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyon ve lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı bir çok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir (71-72-73). Deneysel akut pankreatit modellerinde cerulein yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.10. N Asetil Sistein

N-asetil sistein, bir tiol molekül mukolitik ajan olup L-sistein ve indirgenmiş glutatyonun prekürsörüdür. N-asetil sistein hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, .OH gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizler. N asetil sisteinin kullanıldığı değişik hastalıklar arasında kanser, kardiovasküler hastalıklar, metal toksisitesi ve karaciğerin parasetamol toksisitesi sayılabilir (29).N-asetil sistein apoptozu önleyebilmekte, çeşitli proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre surviini uzatmaktadır. N-asetil sistein, endotelial disfonksiyonunu azaltmakta, inflamasyon, fibroz, invazyon, kartilaj erezyonu, asetaminofen detoksifikasyonu ve transplantasyon ihtiyacının geciktirilmesini sağlamaktadır (30).N-asetil sistein asetaminofen toksisitesinde ve alkol toksisitesinde 10-18 saat içinde verildiğı takdirde karaciğeri hasardan korumakta ve mortaliteyi azaltmaktadır (29).

Antitoksitesindeki muhtemel mekanizmalar karaciğer kan akımını artırması, glutatyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi sayılabilir (31). Kokaine ile gelişen

karaciğer hasarı da N-asetil sistein ile azaltılabilmektedir (33). Karaciğer transplantasyonunda reperfüzyon ile gelişen oksidan hasar da N-asetil sistein ile anlamlı derecede azaltılabilmektedir. Mevcut bilinen etkinlikleriyle N-asetil sistein, karaciğerde oksidatif strese karşı tedavi edici etki ile transplantasyon hasarı, alkolizm, metal toksisitesi ve fibrozda tedavi rolü oynayabilir (29).

2.11. Metil Prednisolon

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldesteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Kortikostroidler antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardır. Tedavi protokollerine 1940’larda girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli bir çok türevleri yapılmıştır.

Steroid deyimi, dört halkalı bir yapı olan siklopentanoperhidrofenantren iskeletinden türeyen maddeler için kullanılır. Bu halkalar A,B,C ve D diye adlandırılır. Steroid halka sisteminin çeşitli yerlerine metil veya etil grubu getirmek suretiyle kortikosteroidler, androjenler ve estrogenler gibi doğal hormonların veya sentetik analoglarının ana yapısını oluşturan temel steroid türevleri elde edilir. Bunlar pregnan, androstan ve estrandır. Bütün kortikosteroidler 21 karbon atomlu pregnan iskeleti içerirler.

Kortizol ve diğer doğal glukokortikoidler adrenal korteksin zona fasikülata ve zona retikularis tabakalarında, dezoksikokortikosteron ve aldesteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomerüloza tabakasında kolesterolden sentez edilirler. Sentetik kortikosteroidler ilk zamanlarda kolesterol ve safra asitlerini başlangıç maddesi olarak kullanmak suretiyle ve bitkisel kaynaklı diosgenin adlı steroidi kullanarak elde edilmişlerse de günümüzde çok daha basit yapılı başlangıç maddelerinden başlayarak kortikosteroid sentezine olanak veren yeni yöntemler ile üretilmektedirler. Doğal glukokortikoidlerden farklı yapıda olan yeni steroid sentez etmenin amacı bu tür ilaçların önemli bir yan tesirini oluşturan su ve tuz tutucu etkilerinin minimum dereceye indirilmesidir. Sentetik glukokortikoidler genellikle ağızdan kullanılırlar ve mide barsak mukozasından kolayca absorbe edilirler. Hedef organlarda hücre membranını aşip sitoplazma içine girerler ve orada reseptör protein ile birleşirler.

Kortikosteroidlere özgü reseptör protein, estrojenik ve androjenik diğer steroid maddeleri bağlamaz. Kortikosteroid reseptör protein kompleksi hücre çekirdeğine girer. Orada kromatin ile birleşir ve kendine özgü genleri etkilemek suretiyle derepresyon yapar ve o genlerin ekspresyonunu yani o genlere özel mRNA türlerinin yapımını arttırır. Sonuçta hücrenin ribozomlarında belirli proteinlerin ki bunların bir kısmı enzimdir sentezi hızlandırılır. Hücre içi bu etkileşimin ardından hedef organ ve tüm vücut düzeyinde fizyolojik ve farmakolojik etkiler meydana gelir:

- a. Karbonhidrat metabolizması
- b. Protein metabolizması
- c. Yağ metabolizması
- d. Antiinflamatuvar etki
- e. İmmünosupresif etki
- f. Hemotopoietik sistem
- g. Santral Sinir Sistemi
- h. Böbrekler
- i. Kalsiyum metabolizması
- j. Çizgili kaslar
- k. Strese karşı korunma
- l. Doğum eylemindeki etkiler
- m. ACTH salgılanmasının inhibisyonu ve korteks atrofisi

Bunlardan konumuzla ilgisi nedeniyle Antiinflamatuvar etki üzerinde durmamız yerinde olacaktır.

2.11.1. Antiinflamatuvar Etki

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. İltihap olayı hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradyasyon gibi) bağlı olursa olsun inhibe edilir. İltihabın ortak makroskopik özelliklerini oluşturan belirtiler bu ilaçlar tarafından ortadan kaldırılır. İltihabın erken fizyolojik belirtileri olan olayları (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç

histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme gibi) inhibe ederler. Antijen antikor birleşmesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu allerjik iltihap olayı da glukokortikoidler tarafından inhibe edilir.

2.12. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri

2.12.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği

Duodenunun, pankreatit kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının, intraduodenal basınç artışıyla pankreatik kanala reflü olmasıyla pankreatit oluşturulur (74).

2.12.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit

Etiyoninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile ratlarda pankreatit oluşturulabilir. Etiyonin pankreasın asiner hücrelerine karşı toksit etki göstermektedir (75-76).

2.12.3. Duktus Obstrüksiyonu

Pankreatik kanalın bağlanması pankreatite neden olmadan pankreas asiner hücrelerinin atrofisine neden olmaktadır (77-78). Ancak beraberinde sekretin ile stimülasyon olursa ileri düzeyde ödem ve yağ nekrozu görülmektedir (79).

2.12.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi

İskemi, akut pankreatiti başlatmak veya şiddetini artırmak için kullanılabilir. Köpekte, mikron çaplı polietilen mikro küreler kullanılmış ve bu yöntemle 11. saatte hemorajik nekroz oluşmuştur (80).

2.12.5. Duktal perfüzyon Modeli

Pankreatit kanalın permabilitesinin artırılması, pankreatite neden olabilecek bazı maddelerin parankime geçmesiyle sonuçlanmaktadır. Pankreatik kanalın permabilitesi; enfekte safra, aspirin (pH: 2.3), HCl (pH: 2.3), etanol (%5-10), ve sekonder safra asitiyle bozulabilir (81-82).

2.12.6. Sekresyonun Artırılması

Cerulein kolesistokininin-pankrezimin analogudur. Pankreas asiner hücrelerinin kaba endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinler golgi cisimciği tarafından kullanılacakları yere göre ayrılmaktadır. Sindirim enzimleri ve zimojenler, inaktif formlarında sekresyon için hazırlanmakta, lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içine yerleştirilmektedirler. Cerulein bu aşamaları bozmakta ve her iki enzim grubu büyük immatür vakuoller içinde toplanmaktadır. Lizozomal bir enzim olan katepsin B' nin tripsinojeni aktive ederek sindirim enzimlerinin intrasellüler aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (83-84).

Sitoplazma içinde bulunan zimojen granüller içeriklerini lizozomlara boşaltırlar. Buna krinofaji denilmektedir. Sonuçta yaygın enflamasyon ve pankreatit görülmektedir (85). Cerulein intraperitoneal verileceği zaman 5-200 µg/kg doz aralığında ve birer saatlik intervallerle tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (86).

Schoenberg ve arkadaşları, antioksidan tedaviyi denedikleri çalışmalarda ratları 30. dakika, 3,5 saat ve 12. saat sakrifiye etmişler (87). Otuzuncu dakikada histopatolojik hasar görülmemiş 3,5 saatten sonra interstisyel ödem, granüositlerin intravasküler migrasyonu, zimojen degranülasyonu ve asiner hücre nekrozu tespit edilmiştir. Ödem 12. saatte yaygınlaşmakta PMNL infiltrasyonu ve yağ nekrozu artmaktadır (84-88).

Ayrıca deneysel pankreatit modeli olarak; “izole exvivo perfüzyon modeli”, “retrograd infüzyon modeli”, “exvivo duktal perfüzyon modeli”, “intraparenkimal sodyumtaurokolat enjeksiyonu” ve çeşitli infüzyon modelleri kullanılabilir. Bu modeller, yapılacak çalışmaya göre kombine de edilebilirler (68-88).

3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma için Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı alındı. ÇÜTF Fizyoloji ana bilim dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ağırlıkları 175 ve 240 gr arasında değişen 64 adet erkek wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Denekler 12 saat ışık, 12 saat karanlıkta 20 derecede büyütüldü. 64 rat her biri kendi içerisinde eşit sayıda iki gruba ayrılan dört gruba bölündü. Çalışma grupları tablo 1 de verilmiştir. Grup 1 (SF)'de kontrol grubu olarak 16 rata birer saatlik arayla altı kez toplam 80 mikrogram/kg (cerulein ile eş hacimli) serum fizyolojik subkutan enjekte edildi (Şekil 4). İkinci grupta (SR) ise 16 rata birer saat ara ile altı kez toplam 80ug/kg cerulein subkutan enjekte edildi. Üçüncü grupta (SRN) 16 rata birer saat ara ile toplam 80 mikrogram/kg cerulein ve birer saat arayla iki kez 1000mg/kg N- asetilsistein intraperitoneal (ip) enjekte edildi. (Şekil 5). Dördüncü grupta (SRP) ratlara birer saat ara ile toplam 80 mikrogram/kg cerulein ve birer saat arayla iki kez 5 miligram/kg metilprednisolon intramuskuler (im) enjekte edildi. Her grup kendi içerisinde eşit sayıda (n=8) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. İlk gruba ilk cerulein enjeksiyonundan 7 saat sonra dekapitasyon uygulandı (kısa dönem-K).

Diğer gruba ise ilk cerulein enjeksiyonundan 24 saat sonra dekapitasyon uygulandı (uzun dönem-U).

Tablo 3. Ratların enjekte edilen ilaçlara ve dekapitasyon sürelerine göre dağılımı.

Gruplar	Enjekte edilen ilaçlar	7 saat sonra dekapitasyon	24 saat sonra dekapitasyon
Grup1 (SF)	Serum fizyolojik	n=8(SF-K)	n=8(SF-U)
Grup2 (SR)	Cerulein	n=8(SR-K)	n=8(SR-U)
Grup3 (SRN)	Cerulein+N-asetil sistein	n=8(SRN-K)	n=8(SRN-U)
Grup4 (SRP)	Cerulein+metil prednisolon	n=8(SRP-K)	n=8(SRP-U)

3.1. Biyokimyasal İnceleme

Her sıçandan dekapitasyon sonrası boyun damarlarından yaklaşık 4-5 cc kan alındı (Şekil 6) ve oda sıcaklığında 40 dakika bekletildi. Daha sonra 3500 Rpm de +4

C° de 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı(Şekil 7). Amilaz ve lipaz için 0.5 cc serum epandorf tüplerine konularak biyokimya laboratuvarına götürüldü (Şekil 8). Amilaz ve lipaz düzeyleri Roche Preanalitil modüler Sistem (DPP) cihazı ile International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) 'e göre ölçüldü. 7. saatteki amilaz ve lipaz değerleri kısa dönem sonuçlar olarak kabul edilirken 24. saatteki sonuçlar uzun dönem sonuçlar olarak kabul edildi. Grupların kısa dönem sonuçları ve uzun dönem sonuçları kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. $P<0.005$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

3.2. Histopatolojik İnceleme

Dekapitasyonu takiben sıçanların batını ve thoraksı açıldı (Şekil 9). Pankreas dokusu ve akciğer sağ lobu histopatolojik değerlendirme için çıkartıldı (Şekil 10-11). Spesmenler %10 luk formaldehit solüsyonuna konularak patolojiye götürüldü. Histopatolojik inceleme gruplardan habersiz bir patolog tarafından yapıldı. Pankreas ve akciğer doku kesitleri hemotoksilen eozin ile boyanıp ışık mikroskopisi altında incelendi. Pankreas dokusundaki ödem, inflamasyon, vokualizasyon ve nekroz 0-4 arasında değişen skorlama (schönberg) kullanılarak değerlendirildi. Akciğer dokusundaki ödem, hemoraji, enflamasyon ve peribronşit ise 0-3 arasında değişen skorlama kullanarak değerlendirildi. Ayrıca pankreatit oluşturulan grupların pankreas ve akciğer dokularının immünohistokimyasal boyalar ile boyandı. Myeloperoksidaz boyası ile pankreas ve akciğer dokularında ki nötrofil infiltrasyonları gösterildi Nötrofil aktive edici peptid olarakta adlandırılan IL-8 boyası ile pankreas ve akciğer dokularında nötrofil infiltrasyonu gösterildi. (Şekil 25-26) L-arjinin amino asidinden oluşan ve yüksek derecede reaktif serbest radikal olan Nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz izoenzim ailesi tarafından aktiveleştirilir. cNOS çoğunlukla normal< sağlıklı dokularda bulunurken iNOS normal dokularda bulunmaz. Fazla miktarda NO salınımı mikrovasküler permeabilitenin artışına yol açarak üçüncü boşluğa sıvı sekestrasyonuna sebep olur. Akciğer skoru ile akciğer dokusunun iNOS boyası ile boyanmasıarasındaki ilişki araştırıldı (Şekil 27).

Schoenberg'in pankreas skorlama indeksi (87)

Ödem 0 Yok

- 1 İnterlobler septalarda diffüz genişleme
- 2 1 (+) İnterlobüler septalarda diffüz genişleme
- 3 2 (+) İnterasiner septalarda diffüz genişleme
- 4 3 (+) İnterasiner septalarda diffüz genişleme

İnflamasyon 0 Yok

- 1 Duktuslar etrafında
- 2 Parankim içerisinde(<%50 lobülde)
- 3 Parankim içerisinde(%51-75 lobülde)
- 4 Parankim içerisinde(>%75 lobülde)

Vakuolizasyon 0 Yok

- 1 Periduktal(<%5)
- 2 Fokal(%5-20)
- 3 Diffüz(%21-50)
- 4 Şiddetli(>%50)

Nekroz Yok

- 1 1-4 nekrotik hücre*
 - 2 5-10 nekrotik hücre
 - 3 11-16 nekrotik hücre
 - 4 >16 nekrotik hücre
- *(mikroskopik sahasında)

2 - 5 arası	hafif pankreatit
5 - 8 arası	orta derceli pankreatit
8 ve üzeri	ağır pankreatit

3.3. Kuru/ Yaş Ağırlık Oran Tespiti

Akut pankreatitte akciğer dokusunun inflamasyon ve ödeme bağlı olarak yaş ağırlığında artış olabileceği düşünülerek yaş akciğer ve kuru akciğer oranı tespit edildi. Bunun için sol akciğer lobu çıkartıldı ve yaş ağırlık tespiti için tartıldı (Şekil 12). Lam

ile beraber tartılarak kaydedildi. Sonra lam ile beraber 90 C° de pastör fırınına konuldu. 24 saat sonra çıkartılarak kuru ağırlığı tespit edildi. Kuru/yaş ağırlıkoranları kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U veya Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma medyan (min-max) olarak ifade edilmiştir. p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır ve $p < 0.017$ anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p < 0,10/n$; n= karşılaştırma sayısı).



Şekil 4. Subkutan Enjeksiyon



Şekil 5. İntraperitoneal Enjeksiyon



Şekil 6. Dekapitasyon sonrası boyun venlerinden kan alınması



Şekil 7. Alınan kanların santrifüj edilmesi



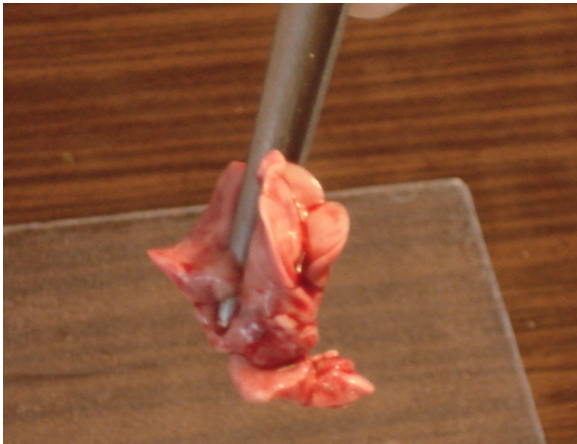
Şekil 8. Epanorf tüplerine santrifüj edilerek elde edilen plazmanın alınması



Şekil 9. Median laparotomi



Şekil 10. Normal pankreas dokusu



Şekil 11. Normal akciğer dokusu



Şekil 12. Kuru akciğer dokusunun tartılması

4. BULGULAR

4.1. Amilaz Değerlerinin Kısa Dönem ve Uzun Dönem Sonuçları

Grup 1 de kısa dönem amilaz sonucu ortalama 2817 ± 595 iken Grup 2, 3 ve 4 de ardışık olarak 46782 ± 9354 , 25799 ± 2278 ve 38531 ± 13277 idi. Kısa dönem amilaz sonuçlarının istatistiksel analizinde pankreatit gruplarında (Grup 2,3,4) amilaz değerleri kontrol grubuna (Grup 1) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 3).

Tedavi gruplarındaki (Grup 3 ve 4) kısa dönem serum amilaz sonuçları, sadece pankreatit oluşturulan grubun (Grup 2) kısa dönem amilaz sonucu ile karşılaştırıldı (Tablo 5, Şekil 13). Grup 2 ye kıyasla Grup 3 ve 4 ün kısa dönem sonuçlarındaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

Grup 1 de uzun dönem amilaz sonucu ortalama 2648 ± 463 iken Grup 2, 3 ve 4 de ardışık olarak 3442 ± 890 , 4203 ± 1641 ve 3254 ± 669 idi. Uzun dönem sonuçlarında amilaz değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,061$) (Tablo 4 ve 6).

4.2. Lipaz Değerlerinin Kısa Dönem ve Uzun Dönem Sonuçları

Grup 1 de kısa dönem lipaz sonucu ortalama 237 ± 137 iken Grup 2, 3 ve 4 de ardışık olarak 4163 ± 1366 , 2560 ± 2282 ve 3181 ± 1578 idi. Kısa dönem lipaz sonuçlarının istatistiksel analizinde pankreatit gruplarında (Grup 2,3,4) lipaz değerleri kontrol grubuna (Grup 1) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 3).

Tedavi gruplarındaki (Grup 3 ve 4) kısa dönem serum lipaz sonuçları, sadece pankreatit oluşturulan grubun (Grup 2) kısa dönem lipaz sonucu ile karşılaştırıldı (Tablo 5, Şekil 13). Grup 2 ye kıyasla Grup 3 ve 4 ün kısa dönem sonuçlarındaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

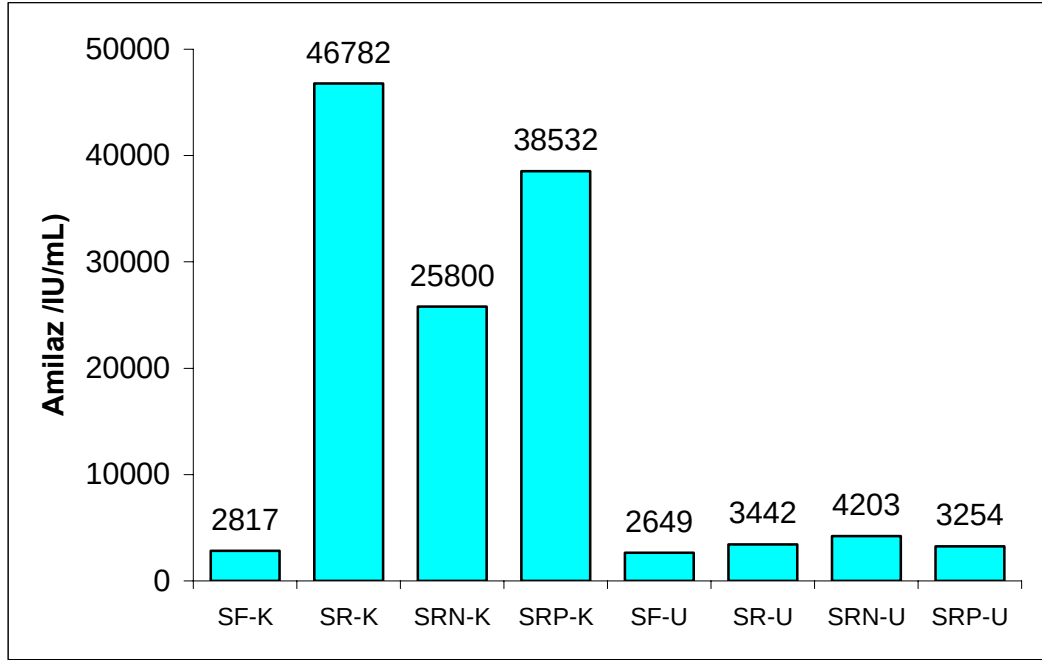
Grup 1 de uzun dönem lipaz sonucu ortalama 345 ± 170 iken Grup 2, 3 ve 4 de ardışık olarak 518 ± 192 , 428 ± 152 ve 413 ± 327 idi. Uzun dönem sonuçlarında lipaz değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,361$) (Tablo 4 ve 6).

Tablo 4. Kısa dönem amilaz ve lipaz değerleri

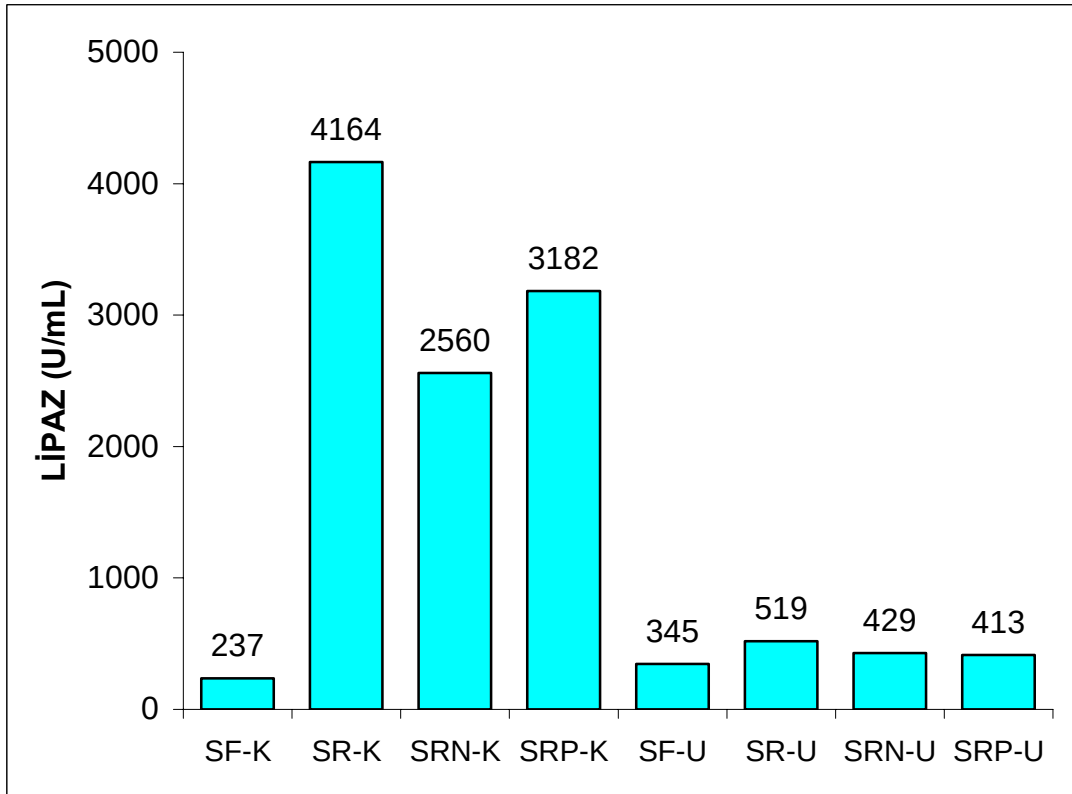
Kısa dönem		Amilaz (IU/mL) Ort±SS Medyan (AD-UD)	Lipaz (IU/mL)Ort±SS Medyan (AD-UD)
SF-K	Mean	2817±595	237±137
	Med	2910(1664-3552)	273(11-381)
SR-K	Mean	46782±9354	4163±1366
	Med	47514 (34159-58086)	4106(2601-6447)
SRN-K	Mean	25799±2278	2560±2282
	Med	22284(4048-72556)	2271(87-6794)
SRP-K	Mean	38531±13277	3181±1578
	Med	34646(18596-59979)	2914(1106-6203)
P (4 grup karşılaştırması)		0,0001	0,0001

Tablo 5. Uzun dönem amilaz ve lipaz değerleri

Uzun dönem		Amilaz (IU/mL) Ort±SS Medyan (AD-UD)	Lipaz (IU/mL) Ort±SS Medyan (AD-UD)
SF-U	Mean	2648±463	345±170
	Med	2624(1990-3333)	335(153-623)
SR-U	Mean	3442±890	518±192
	Med	3708(1616-4358)	622(182-667)
SRN-U	Mean	4203±1641	428±152
	Med	3945(2566-7215)	443(127-603)
SRP-U	Mean	3254±669	413±327
	Med	3193(2034-4194)	410(48-858)
P 4 grup karşılaştırması		0,061	0,361



Şekil 13. Amilaz seviyesinin gruplarda grafikte değerlendirilmesi



Şekil 14. Lipaz seviyesinin gruplarda grafikte değerlendirilmesi

Tablo 6. İkili grup karşılaştırmalarında p değerleri (kısa dönem)

Kısa Dönem	Amilaz (IU/mL)	Lipaz (IU/mL)	Yaş Akc (mg)	Kuru Akc (mg)	K/Y ORANI	VÜCUT Ağırlığı(g)	pank_sk	akc_sk
SF-*SR	0,0001	0,0001	0,959	0,878	0,105	0,010	0,0001	0,010
SF-*SRN	0,0001	0,005	0,161	0,130	0,161	0,105	0,0001	0,105
SF-*SRP	0,0001	0,0001	0,065	0,574	0,105	0,505	0,0001	0,279
SR*SRN	0,001	0,195	0,382	0,574	0,645	0,161	0,0001	0,015
SRN*SRP	0,105	0,382	0,003	0,083	0,505	0,328	0,065	0,382
SR*SRN	0,028	0,083	0,161	0,382	0,645	0,574	0,002	0,030

Tablo 7. İkili grup karşılaştırmalarında p değerleri (uzun dönem)

Uzun Dönem	Amilaz (IU/mL)	Lipaz (IU/mL)	Yaş Akc (mg)	Kuru Akc (mg)	K/Y ORANI	VÜCUT Ağırlığı(g)	Pank_sk	Akc_sk
SF*SR	0,050	0,065	0,721	0,798	0,021	0,959	0,0001	0,195
SF *SRN	0,021	0,328	0,505	0,161	0,015	0,798	0,001	0,028
SF *SRP	0,065	0,878	0,328	0,878	0,0001	0,798	0,001	0,442
SR*SRP	0,505	0,721	0,505	0,959	0,328	0,798	0,0001	0,574
SRN*SRP	0,382	0,878	0,195	0,505	0,721	0,234	0,083	0,195
SR*SRN	0,574	0,130	0,574	0,442	0,645	0,442	0,279	0,721

4.3. Histopatolojik Bulgular

Çalışmamızda Cerulein'in toplam 80 mikrogram/kg subkutan enjeksiyonu ile pankreatit oluşturulması planlanan 48 olgunun (Grup 2, 3 ve 4) tümünde pankreatit oluşturulduğu histopatolojik olarak ortaya konmuştur (%100 başarı) (Şekil 17). Kontrol grubuyla (Şekil 10 ve 18) karşılaştırıldığında akut pankreatit oluşturulan grubun yağ nekrozu, intersitisyel ödem, vakuolizasyon ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu histopatolojik incelemelerde gösterildi (Şekil 19-20).

Cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelimizde histopatolojik incelemede pankreas dokusunda nötrofil infiltrasyonu, vakuolizasyon, yağ nekrozu ve ödeme bakıldı.(Schönberg indeksi).

Kontrol grubu (Grup 1) kısa dönem ortalama schonberg skoru $0,75\pm0,046$ iken Grup2, 3, ve 4 (Pankreatit grupları) ün ortalama kısa dönem schonberg skoru artışı olarak $8,12\pm0,83$, $5,25\pm1,58$ ve $3,87\pm0,99103$ idi. Pankreatit grubu (grup 2,3,4) ile kontrol grubu (grup 1) kıyaslandığında, pankreatit grubunun kısa dönem skorları istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 8 ve Şekil 15).

Tedavi gruplarındaki (Grup 3 ve 4) kısa dönem schonberg skorları, sadece pankreatit oluşturulan grubun (Grup 2) kısa dönem schonberg skorları ile karşılaştırıldı (Tablo 8, Şekil 15). Grup 2 ye kıyasla Grup 3 ve 4 ün kısa dönem skorlarındaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

Kontrol grubu (Grup 1) uzun dönem ortalama schonberg skoru $1,1250\pm0,64$ iken Grup2, 3, ve 4 (Pankreatit grupları) ün ortalama uzun dönem schonberg skoru artışı olarak $6,87\pm1,45$, $5,37\pm2,72$ ve $3,12\pm0,99$ idi. Pankreatit grubu (grup 2,3,4) ile kontrol grubu (grup 1) kıyaslandığında, pankreatit grubunun uzun dönem skorları istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 9 ve Şekil 15).

Tedavi gruplarındaki (Grup 3 ve 4) uzun dönem schonberg skorları, sadece pankreatit oluşturulan grubun (Grup 2) uzun dönem schonberg skorları ile karşılaştırıldı (Tablo 9, Şekil 15). Grup 2 ye kıyasla Grup 3 ve 4 ün uzun dönem skorlarındaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

Pankreatite bağlı akciğer komplikasyonları, akciğer dokusundaki hemoraji, ödem, peribronşit ve inflamasyona bakıldı. Kontrol grubu (Grup 1) kısa dönem ortalama akciğer skoru $3,50\pm1,77$ iken Grup2, 3, ve 4 (Pankreatit grupları) ün ortalama kısa dönem akciğer skoru artışı olarak $6,25\pm1,66$, $4,87\pm1,35$ ve $4,25\pm1,03$ idi. Pankreatit grubu (grup 2,3,4) ile kontrol grubu (grup 1) kıyaslandığında, pankreatit grubunun kısa dönem skorları istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0,019$) (Tablo 8 ve Şekil 16).

Kontrol grubu (Grup 1) uzun dönem ortalama akciğer $4,25\pm1,48$ iken Grup2, 3, ve 4 (Pankreatit grupları) ün ortalama uzun dönem akciğer skoru artışı olarak $5,75\pm1,98$, $6,12\pm1,45$ ve $5,0\pm1,41$ idi. Pankreatit grubu (grup 2,3,4) ile kontrol grubu (grup 1) kıyaslandığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.161$) (Tablo 9 ve Şekil 16). Tedavi gruplarındaki (Grup 3 ve 4) kısa dönem akciğer skorları ile sadece pankreatit oluşturulan grubun (Grup 2) kısa dönem akciğer sonuçları karşılaştırıldı. Pankreatit oluşturulan grupla kıyaslandığında tedavi gruplarında akciğer skorlarında kısa dönemde belirgin düşme görülmekte ve N-asetil sistein verilen verilen grupta istatistiksel fark

saptandı ($p<0.05$) iken Metilprednisolon verilen grupta kısa dönem skorlardaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.015$).

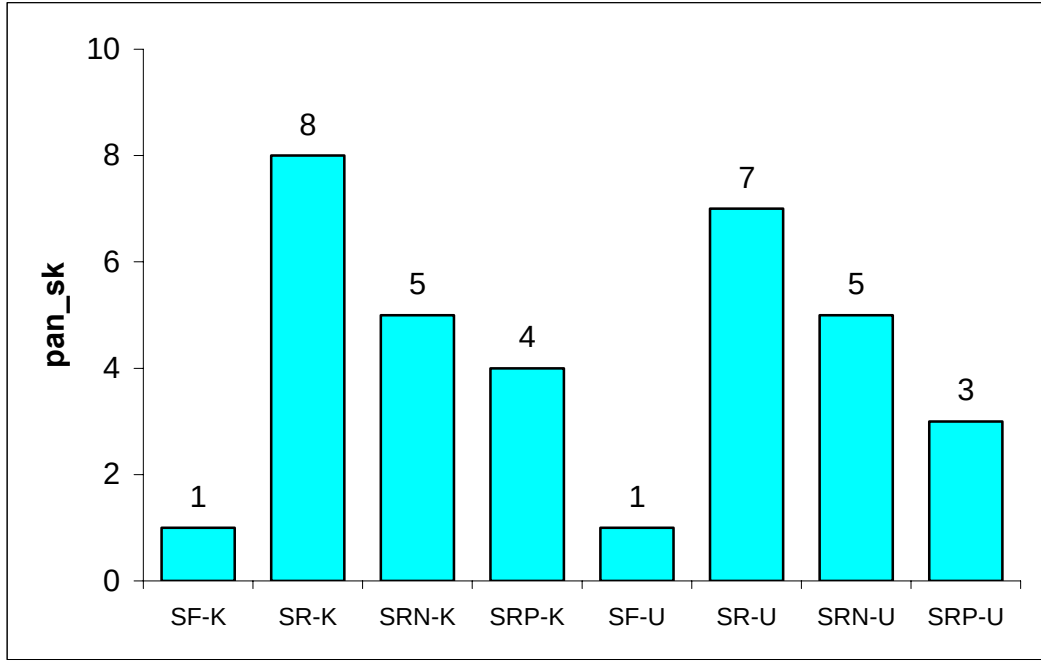
Tedavi gruplarındaki(Grup 3 ve 4) uzun dönem akciğer skorları ile sadece pankreatit oluşturulan grubun (Grup 2) uzun dönem akciğer sonuçları karşılaştırıldı. Gruplar arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 8. Gruplara göre pankreas ve akciğer skorlarının dağılımı (kısa dönem)

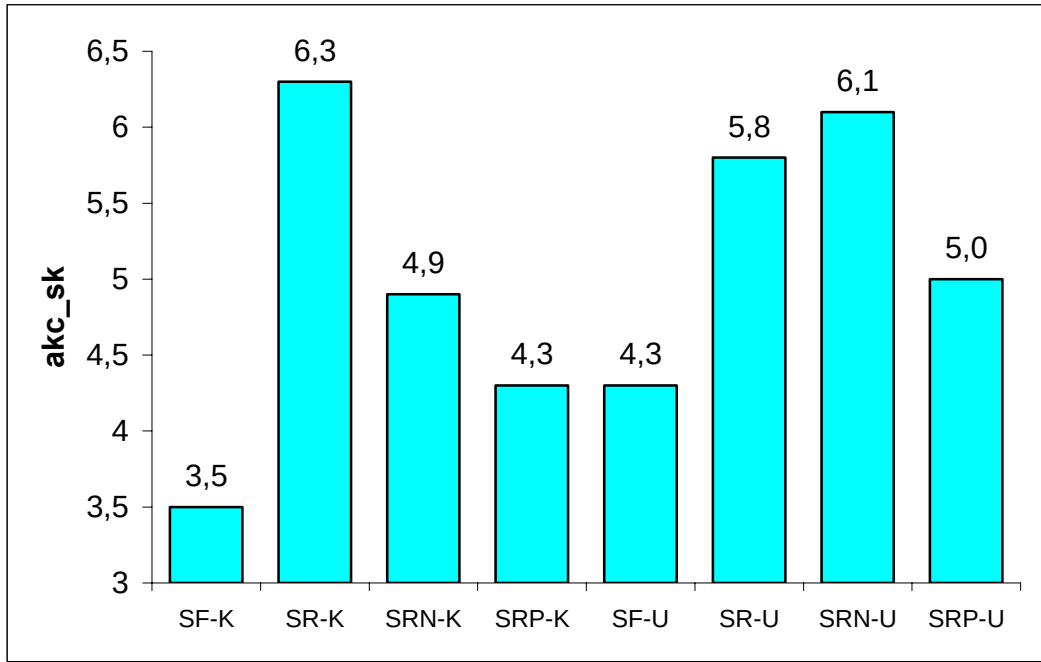
		pank_sk Ort±SS Medyan (AD-UD)	akc_sk Ort±SS Medyan (AD-UD)
SF-K	Mean	0,75±0.046	3,50±1.77
	Med	1,0 (0-1)	3,0(1-6)
SR-K	Mean	8,12±0.83	6,25±1,66
	Med	8(7-9))	6(4-9)
SRN-K	Mean	5,25±1,58	4,87±1,35
	Med	5(3-8)	4,5(3-7)
SRP-K	Mean	3,87±0,99103	4,25±1,03
	Med	4(2-5)	4(3-6)
P 4 grup karşılaştırması		0,0001	0,019

Tablo 9. Gruplara göre pankreas ve akciğer skorlarının dağılımı (uzun dönem)

		pank_sk Ort±SS Medyan (AD-UD)	akc_sk Ort±SS Medyan (AD-UD)
SF-U	Mean	1,1250±0,64	4,25±1,48
	Med	1,0(0-2)	4,5(2-6)
SR-U	Mean	6,87±1,45	5,75±1,98
	Med	6,5(5-9)	5,0(4-9)
SRN-U	Mean	5,37±2,72	6,12±1,45
	Med	5,5(2-10)	6,5(4-8)
SRP-U	Mean	3,12±0,99	5,0±1,41
	Med	3,5(2-4)	5,0(3-7)
P 4 grup karşılaştırması		0,0001	0,161



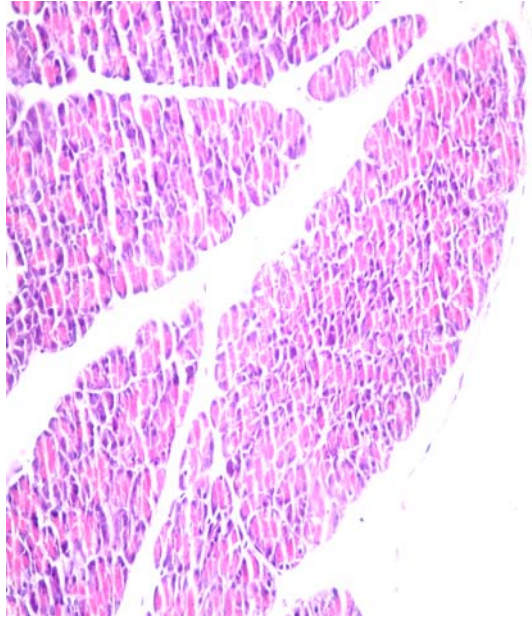
Şekil 15. Gruplara göre pankreas skorlarının dağılımı



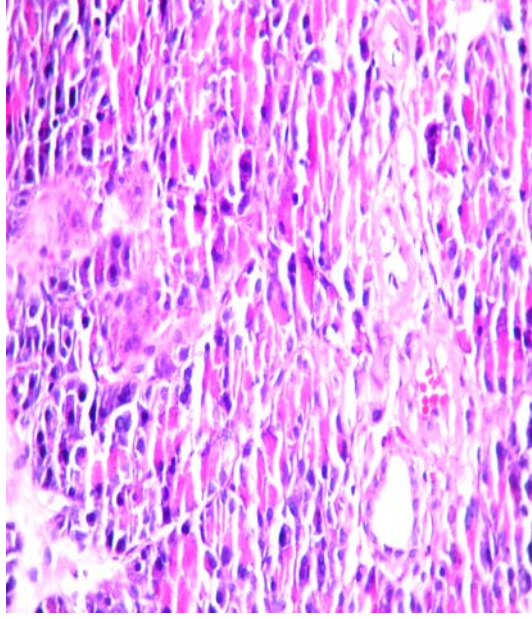
Şekil 16. Gruplara göre akciğer skorlarının dağılımı



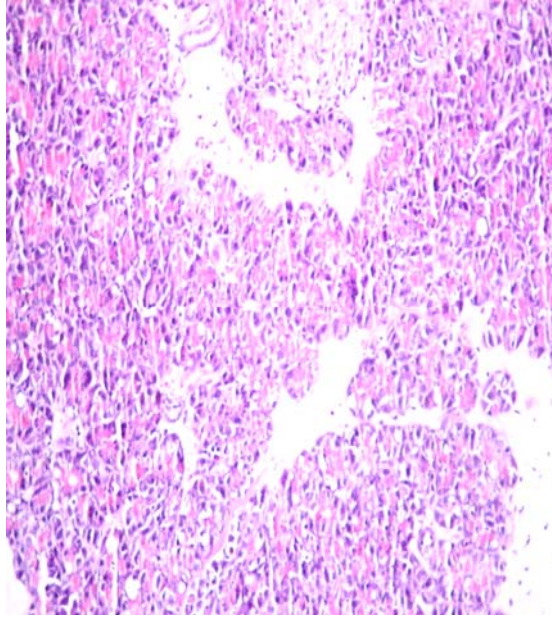
Şekil 17. Akut ödematöz pankreatit



Şekil 18. Normal pankreas dokusu (kontrol grubu) Grup 1 Hemotoksilen eozin

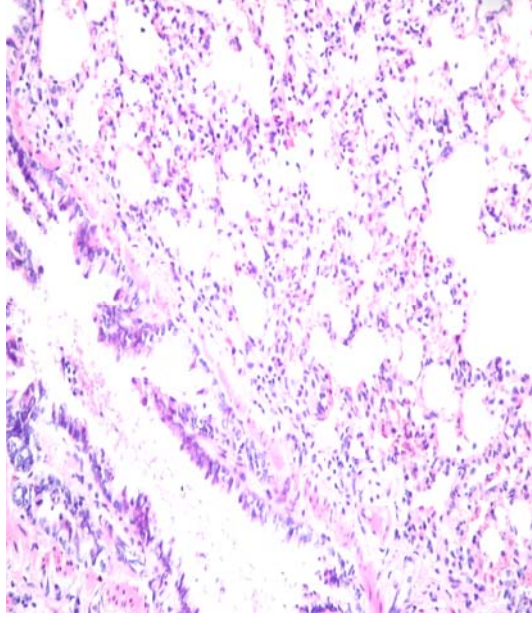


Şekil 19. Akut pankreatitte nekroz alanları Hemotoksilen eozin

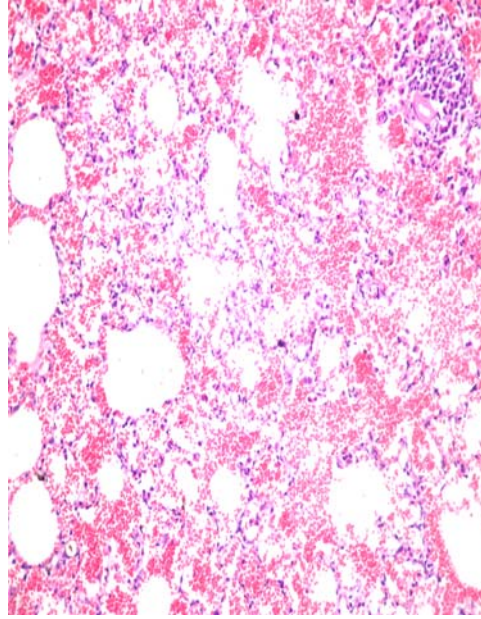


Şekil 20. Akut pankreatitte ödem ve PNL infiltrasyonu Hemotoksilen eozin

Kontrol grubu (Şekil 21) ile akut pankreatit oluşturulan grubun akciğer dokuları karşılaştırıldığında ise deney grubunun akciğer dokularında belirgin hemoraji, ödem ve peribronşial mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü (Şekil 22)



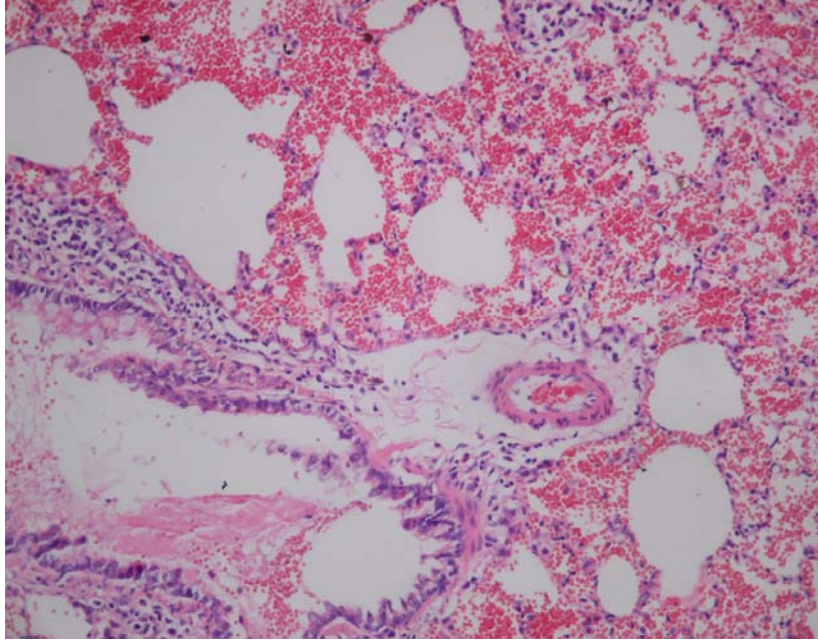
Şekil 21. Normal akciğer dokusu Hemotoksilen eozin



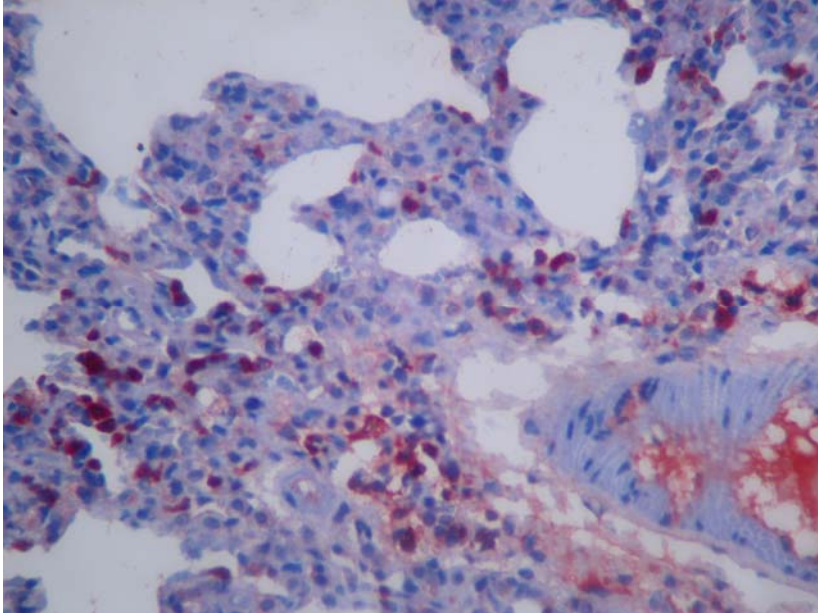
**Şekil 22. Akciğerde hemoraji, ödem ve peribronşial mononükleer hücre infiltrasyonu
Hemotoksilen eozin**

Ayrıca pankreatit oluşturulan grupların pankreas ve akciğer dokularının immünohistokimyasal boyalar ile boyandı. Myeloperoksidaz boyası ile pankreas ve akciğer dokularında ki nötrofil infiltrasyonları gösterildi (Şekil 23 ve 24).Nötröfil aktive

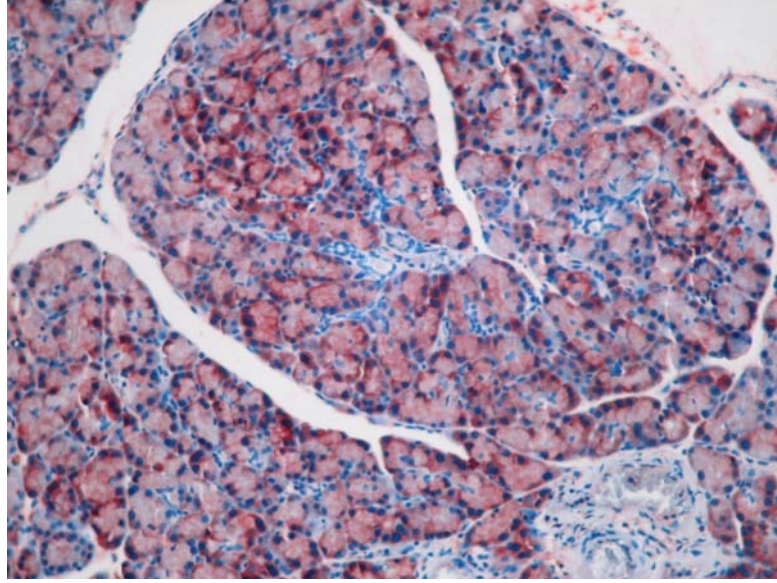
edici peptid olarak adlandırılan IL-8 boyası ile pankreas ve akciğer dokularında nötrofil infiltrasyonu görüldü (Şekil 25 ve 26))



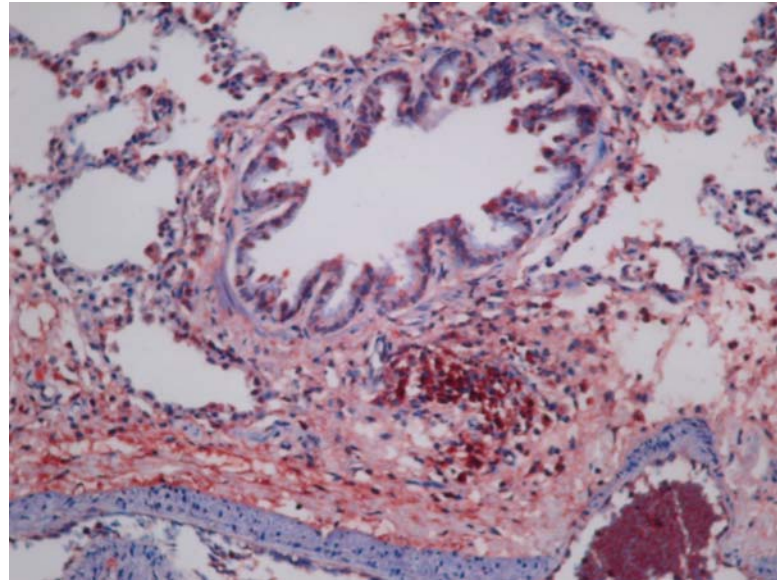
Şekil 23. Myeloperoksidaz boyası ile akut pankreatitte pankreas dokusunda nötrofil infiltrasyonu



Şekil 24. Myeloperoksidaz boyası ile akut pankreatitte akciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonu

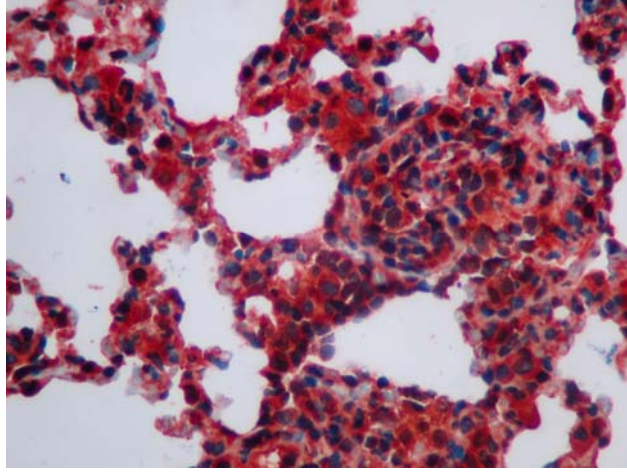


Şekil 25. IL-8 boyası ile akut pankreatitte pankreas dokusunda nötrofil infiltrasyonu



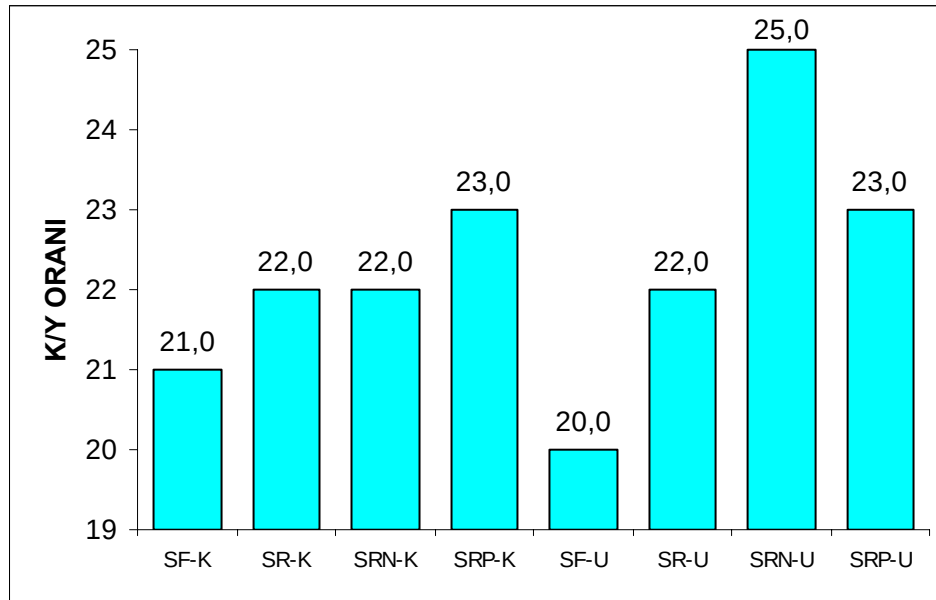
Şekil 26. IL-8 boyası ile akut pankreatitte akciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonu

L-arjinin amino asidinden oluşan ve yüksek derecede reaktif serbest radikal olan Nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz izoenzim ailesi tarafından aktive edilir. cNOS çoğunlukla normal< sağlıklı dokularda bulunurken iNOS normal dokularda bulunmaz. Fazla miktarda NO salınımı mikrovasküler permeabilitenin artışına yol açarak üçüncü boşluğa sıvı sekestrasyonuna sebep olur. Akciğer skoru yüksek olan ratlarda akciğer dokusu iNOS boyası ile yüksek oranda boyanmıştır.(Şekil 27).



Şekil 27. iNOS boyası ile boyanan pankreatitli ratlardaki akciğer dokusunun boyanması

Cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde gelişen akciğer komplikasyonlarını değerlendirmek için kullandığımız ikinci parametrede akciğer dokusunun kuru/yaş ağırlık oranlarıydı. Kuru/yaş ağırlık oranları pankreatitli grupta kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Şekil 28).



Şekil 28. Kuru/yaş ağırlık oranları

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, temelde pankreas enzimlerinin gland içerisinde aktif şekle geçmeleri ile başlayan otodijesyonudur.(89,90,91).

Akut pankreatitin seyrinde, lokalize olaylara ek olarak sistemik inflamatuvar durumlar oluşmaktadır. Akut pankreatitin patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir.(88,92). Serbest oksijen radikallerinin, çeşitli moleküllerle ve özellikle hücre membranındaki fosfolipidlerle reaksiyona girdiği bilinmektedir.(93). Membrandaki lipidlerin peroksidasyonu, hücre membranının parçalanmasına ve hücre ölümüne yol açar. Bu olay, ortamda serbest oksijen radikallerinin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin (TNF α ,İnterlökin 1,6,8,10)artmasına sebep olur. Bu mediatörlerin etkisiyle lökositler aktive olur. Nötrofillerin yüzeyindeki adezyon molekülleri aracılığı ile vasküler endotelde etkileşime, çok daha fazla miktarda sitokin (IL1,IL8,TNF alfa...) kimokin, serbest oksijen radikalleri gibi enflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkmasına yol açar (94,95,96).

Mikrosirkülasyonun bozulması da patogenezdeki önemli basamaklardan birisidir. Arterioller ve venüllerin endotel tabakasında permeabilite artışı ortaya çıkar. Bunun sonucunda plazma ve eritrositlerin ekstrasvazasyonuna bağlı dokuda ödem ve mikrohemorajiler oluşur(93). Hasarlı dokudan açığa çıkan kemotaktik faktörler nötrofillerin birikimine neden olur. Biriken nötrofiller kapiller lümeni tıkayıp iskemiye yol açarak proteaz ve elastaz gibi enzimleri sitimüle eder. Bu enzimler serbest oksijen radikalleri ve diğer enflamatuvar mediatörlerin salınımını daha da arttırırlar.(97). Bu zincirleme olaylar neticesinde bir kısır döngü meydana gelir. (93,97). Pankreas ve/veya diğer organlarda (özellikle akciğer dokusunda) nötrofil birikimi bu sürecin sistemik hastalık haline gelmesi anlamını taşır.(97). Bu mekanizmanın klinik yansıması; şok, ARDS, multisistem organ yetmezliği olabilmektedir.(98). Klinik seyrin oldukça ağır olduğu bu tabloda mortalite %50 ile 90 civarındadır. Mortalitenin %60'ı çoğunlukla pulmoner komplikasyonlar sebebi ile ve ilk hafta içerisinde olmaktadır. İlerleyen günlerde ise hasta sepsisten kaybedildir.(99). Akut pankreatit nedeniyle ölmüş 228 hastanın otopsisini içeren bir çalışmada, erken ölümlerin bir sebebi olarak pankreatojenik şokun yol açtığı enzimatik poliserozit, akut pulmoner trombohemorajik

komplifikasyonlar ve parankimatöz organlarda meydana gelen dejeneratif değışiklikler iken, geç ölümlerin sebebi olarak pankreasın pürölan-nekrotik destrüksiyonu, retroperitoneal apse, pürölan peritonit, sindirim kanalı fistülleri ve erozif hemorajileer gösterilmiştir. (100)

Willemer ve arkadaşları (101) cerulein ile oluşturdukları akut pankreatit modelinde, akciğerde kapiller damarlarda PNL birikimini, alveoler endotelyal hücrelerdeki hasarı, vasküler permeabilite artışı sonucu gelişen interstisyel ödemi göstermişler ve bu bulguların 12.saatte maksimal derecede bulunduğunu, 84.saatte ise tamamen kaybolduklarını söylemişlerdir.Bu sebeple erken dönemde tedavinin önemini vurgulamaktadırlar. Bir çok deneysel çalışma modelinde akut pankreatitin ödematöz evresi oluşturulmuş ve sistemik komplifikasyonlarının önlenmesi hedeflenmiştir. (85,94,102,103,104,105).

Deneysel pankreatit modellerinde farklı yöntemler kullanılmakla birlikte akut pankreatit patofizyolojisine uygun olan ve en çok tercih edilen yöntemlerden birisi sekresyonun arttırılmasıdır. Cerulein bu etkisi ile bir çok deneysel çalışmada başarı ile kullanılmıştır(87,92). Cerulein pankreastaki etkisi doza ve zamana bağımlıdır. Oluşturulmak istenen pankreatit şekline göre doz ve uygulama süresi belirlenir.(85,86,106). Strowski ve arkadaşları birer saatlik intervallerle beş kez 10 mikrogram/kg dozlarda cerulein uyguladıkları ratlarda, akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır (86). Kontrek ve arkadaşları da ratlarda 10 mikrogram/kg dozlarda ceruleini subkutan uygulayarak akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır(107).

Bir çok kapsamlı deneysel çalışmalardan elde edilen veriler serbest oksijen radikallerinin doku hasarının pek çok çeşidinin patogeneğinde önemli mediatörler olarak üretildiğini göstermektedir (87,91,92,106,108). Serbest oksijen radikalleri, akut pankreatitin patofizyolojisinde hem başlangıç, hemde progresyon aşamalarında yer alır(61,87,92). Bu sebeple akut pankreatitte serbest oksijen radikallerinin etkinliğini ortadan kaldırmaya yönelik deneysel çalışmalar yapılmıştır.. Reaktif oksijen radikalleri akut pankreatitin ve pulmoner komplifikasyonlarının oluşumunda ve progresyonunda önemli bir faktör olarak suçlanmışlardır.(108)

Bizde çalışmamızda erken dönem akut pankreatit modeli oluşturmak için birer saatlik arayla altı kez toplam 80 mikrogram/kg cerulein subkutan olarak ratlara verildi. Cerulein uygulanan gruplarda (grup 2,3 ve 4) histopatolojik ve biyokimyasal olarak

akut pankreatit oluşturuldu. (Resim 10) . Bu grupların (grup 2,3 ve4) kontrol grubuyla (grup 1) karşılaştırılmasında histopatolojik değerlendirme ve biyokimyasal ölçümler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 2,3 ve 4).

Akut pankreatit modeli oluşturan çalışma grupları, pankreatit oluştuğunu göstermek için kan amilaz ve lipaz düzeylerini parametre olarak kullanmışlardır.(103,108). Amilaz, akut pankreatitte, kronik pankreatitin akut atağında, perfore veya penetre peptik ülserde, üst abdominal cerrahinin postoperatif döneminde, pankreas kanalının tıkanıklığında, akut alkol alımı veya zehirlenmesinde, tükürük bezi hastalıklarında, ilerlemiş böbrek yetmezliklerinde yükselir. Akut pankreatitte 3-6 saat içinde yükselmeye başlar. İdrardaki seviyesi serum seviyesi yükseldikten 6 ila 10 saat sonra artmaya başlar. Tek başına anlamı oldukça azdır.

Amilaz ile kreatinin klirensi hesaplanır. Eğer %5'ten büyükse akut pankreatiti yönünden anlamlı kabul edilir(109). Biz çalışmamızda lipaz ve histopatolojik değerlendirmeleri de kullandığımız için bu oranı kullanmadık.

Serum lipaz değeri akut pankreatitte, perfore veya penetre peptik ülserde ve pankreatik kanal tıkanıklıklarında artar. Amilaz normale döndükten 14 gün sonrasına kadar yüksek kalabilir.(109).

Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ratlarda intravenöz cerulein infüzyonu ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde antioksidanların etkisi incelenmiş. Sonuç olarak N-Asetil Sistein'in (NAC) akut pankreatitteki hiperamilazemiye ve doku hasarını düzeltmede etkin olduğunu savunmuşlardır. (110)

Serbest oksijen radikallerinin akut pankreatit sonucu gelişen akciğer patolojisiyle ilgili yapılan az sayıda çalışmalardan birinde Guice ve ark, deneysel akut pankreatit modelinde akciğer dokusunda endotel hücre hasarı ve mikrovasküler geçirgenlikte artış sonucu ödem oluşumu ve intraalveolar kanama geliştiğini göstermişlerdir (58-59).

Süperoksit dismutaz ve katalazın akut pankreatitin kompleman aktivasyonuna ve adezyonunun izlediğini belirtmişlerdir. Yazarlara göre, aktive olan nötrofiller oksijen radikalleri salgılanmakta ve yapıştığı endotele zarar vermektedir.

O'Donovan ve ark' nın çalışmasında, cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde, endotel hücre hasarı ve ödem oluşumu hem pankreas hem de akciğer dokusunda tespit edilmiş ve her iki olayın da nötrofillerle ilgili olduğu düşünülmüştür (60). Deneysel pankreatit modelinde oluşturulan akut pankreatit, insandaki ile aynı

morfolojik özellikleri göstermiş; ayrıca, artan serum amilaz ve lipaz seviyeleriyle biyokimyasal olarak da insandakine benzer bir tablo oluşturulmuştur. Üstelik, insandakine benzer olarak akut pankreatitte gelişen ve ölümcül olmayan akciğer hasarı da görülmüştür. Bu çalışmada, deneysel akut pankreatit modelinde pulmoner ödem, mikrovasküler protein kaçağı ve akciğer nötrofil infiltrasyonu ile karakterize olan belirgin akciğer hasarı izlenmiştir. (60).

N-asetil sisteinin (NAC) hem serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak, hem de glutatyon sentetaz aktivitesini arttırarak antioksidan etki gösterdiği düşünülmektedir.(13).

Ceruleinle oluşturulan pankreatit modelinde, pankreatit ve solunumsal komplikasyonlarının üzerine olan etkisini incelemek amacıyla ilk cerulein infüzyonundan iki saat sonra birer saat arayla 1000mg/kg NAC intraperitoneal uygulandı. Kısa dönemde kontrol grubuyla kıyaslandığında pankreatit oluşturulan tüm gruplarda kan amilaz ve lipaz seviyeleri yüksekken, pankreatit grubuyla NAC grubu kıyaslandığında NAC grubunda kan amilaz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş saptanmıştır(Tablo 4 ,Şekil 13). 24 saat sonra dekapite edilen ratlarda serum amilaz ve lipaz düzeylerinin cerulein verilen gruplarda kontrol grubuna göre yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 4, Şekil 13 ve 14). Akut pankreatiti değerlendirmede kullandığımız kan amilaz ve lipaz değerlerinin cerulein ile oluşturulan modelde geç dönemde spontan olarak düşme eğiliminde olduğundan tedavi amacıyla verilen NAC ‘ın uzun dönemli sonuçlarının etkisinin değerlendirmesinde anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

Demols ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada N-asetil-sisteinin akut pankreatiti üzerine etkilerini incelemişler. Akut pankreatit modeli farelerde, intraperitoneal olarak verilen cerulein ile oluşturulmuş. Cerulein verilmesinden bir saat önce (proflaktik grup) ve bir saat sonra (terapötik grup) 1000 mg/kg NAC intraperitoneal olarak verilmiş. Cerulein ile oluşturdukları pankreatit modelinde proflaktik grupta, kontrol ve terapötik gruba kıyasla akut pankreatitin şiddetinde azalma saptamışlar. (111)

Bizim çalışmamızda, NAC’ın akut pankreatit üzerine etkisi incelendiğinde, kısa dönem sonuçlarında pankreatit grubuyla kıyaslandığında NAC verilen grupta Schönberg indeksine göre yapılan sınıflamada pankreas skoru üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede olumlu etkiler saptanmıştır. (Tablo 8). Uzun dönem sonuçlarında ise NAC

verilen grupta pankreas skoru düşük saptanmasına rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu da NAC'ın etki süresinin kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir. Oluşturulacak başka pankreatit modellerinde NAC'ın pankreas üzerine etkisini değerlendirmek için uzun süreli NAC verilmesi faydalı olabilir (Tablo 9).

Balkan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, deneysel pankreatit oluşturulan ratlarda NAC'ın etkisi incelenmiş. NAC verilen grupta akciğerde ödem, hemoraji ve nötrofil infiltrasyonun istatistiksel olarak daha az görüldüğünü saptamışlar.(112). Bizim çalışmamızda deneysel pankreatitin akciğer üzerine olan komplikasyonları incelendiğinde NAC verilen grubun akciğer kuru/yaş oranına bakıldığında uzun dönem sonuçlarında NAC'ın olumlu etkisi olduğu saptanmıştır ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır(Tablo 6 -7).

NAC'ın deneysel pankreatit modelinde,kısa dönemde, histopatolojik olarak da akciğer skoruna olumlu etkisi saptanmıştır. Ancak uzun dönemde NAC'ın akciğer skorunaBu da pankreatite bağlı akciğer hasarının oluşum mekanizmasında etkili başka faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir.

Akut pankreatitin patogenezinde çeşitli mediatörler sorumlu tutulmuştur. Bu mediatörlerden bazıları TNF α , IL-1b, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler ve araşidonik asit metabolizmasının hız kısıtlayıcı enzimi fosfolipaz A2 dir. Kortikosteroidler fosfolipaz enzimini inhibisyonuyla membran fosfolipitlerinin arasidonik asit oluşumunu engelleyerek PG'lerin sentezini durdurarak antienflamatuvar etki gösterir (15).

Biz de çalışmamızda steroidi, akut pankreatit ve akut pankreatitin solunumsal komplikasyonları üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla kullandık. Bu nedenle deneklere ilk cerulein dozundan iki saat sonra birer saat arayla 5 mg/kg metilprednisolon intramusküler olarak verildi. Histopatolojik olarak Schönberg indeksine göre pankreasta ödem, inflamasyon, yağ nekrozu ve vakuolizasyon gibi doku parametreleri değerlendirildi(87).

Metil-prednisolon verilen hem kısa hemde uzun dönemli sonuçlarında pankreas skorları üzerine olumlu etki ettiği düşünülmektedir($p<0.0001$).(tablo 8 ve 9). Fakat glukokortikoidlerin akut pankreatit tedavisinde uygulanması halen tartışmalıdır. (14). Bazı yayınlarda surviye olumlu etkilerinden bahsedilirken, bazı yayınlarda da özellikle yüksek doz kullanıldığında atmış mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir(16-17-18-19).

Son yayınlarda düşük doz kullanılan steroidin hemodinamik duruma ve survi üzerine olumlu etkilerinden bahsedilmiştir (20-21-22-23-24-25)

Takaoka ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, ratlarda oluşturulan pankreatit sonrası yüksek doz metil-prednisolonun etkisi incelenmiş. Yaptıkları çalışmada, metilprednisolon verilen ratlarda, pankreasın kuru ağırlığında azalma, IL-1 β ve IL-6 seviyesinde azalma ve histolojik olarak ödem ve nekrozun anlamlı derecede azalma saptamışlar.(113)

Osman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tavşanlar, pankreatik kanallarına kenodeoksikolik asit verildikten sonra pankreatik kanalları bağlanmak suretiyle pankreatit oluşturulmuş. İşlem öncesi deneklere steroid enjeksiyonu yapılmış ve steroidin amilaz, TNF α , IL-8 düzeylerine etkileri incelenmiş. Steroid verilen deneklerde amilaz, TNF α ve IL-8 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı dercede düşüş saptanmış. (17) Bizim çalışmamızda Schöenberg pankreatit indeksine göre yapılan skorlamada, Cerulein verilerek ratlarda akut pankreatitle uyumlu bulgular elde edilmiştir. Kısa dönemde metilprednisolon verilen grupta amilaz ve lipaz seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmakla beraber, pankreatit grubuna (grup 2) kıyasla anlamlı derecede düşüş saptanmıştır. Benzer şekilde metilprednisolon verilen grupta (grup 2) hem kısa dönemde hemde uzun dönemde pankreas skoru düşük saptanmıştır (Tablo 8 ve 9). Bu da metilprednisolonun pankreatitin inflamasyon, ödem, nekroz ve vakualizasyonu üzerine olumlu etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Metilprednisolon grubunda (grup 4) akciğer kuru/yaş oranında bir miktar artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (Şekil 28). Kısa dönem sonuçlarında kontrol grubuyla (grup 1) pankreatit grubu (grup 2) karşılaştırıldığında akciğer skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo 6, Şekil 16). Bu da bize çalışmamızda pankreatit sonrasında akciğer komplikasyonları görüldüğünü düşündürmektedir. Kısa dönemde metilprednisolon grubuyla (grup 4) kontrol grubu (grup 1) karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 6). Bu da verilen tedavinin akciğer komplikasyonları üzerinde tedavi edici etkisi olduğunu düşündürmektedir. NAC grubunda da kontrol grubuyla kıyasla akciğer komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6). Aynı şekilde NAC'ında oluşturulan pankreatit modelinde akciğer komplikasyonları üzerine tedavi edici etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Uzun dönem sonuçlarında ise kontrol

grubuyla pankreatit oluşturulan diğer gruplar arasında akciğer komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(tablo 7). Ayrıca uzun dönem sonuçlarında hem amilaz hem de lipaz düzeyleri tüm gruplarda düşük saptanmıştır(Tablo 7). Her iki sonuca göre pankreatite neden olan sitimülasyon azaldığı için uzun dönemde hem pankreatithemde pankreatite bağlı akciğer komplikasyonlarında gerileme olduğunu düşünmekteyiz. Buna bağlı olarakta uzun dönemde NAC'ın ve steroidin pankreatit modelinde oluşan akciğer komplikasyonları üzerine tedavi edici etkisini değerlendirememekteyiz. Pankreatite neden olan sitimülasyon daha uzun süreli devam ettirilirse NAC'ın ve steroidin gelişecek akciğer komplikasyonları üzerine olumlu etkileri olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bunları değerlendirmek için yeni çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışmada, ratlarda akut pankreatit modeli kurmayı, akut pankreatitin ve buna bağılı olarak gelişen solunum sistemi komplikasyonlarının doğal sürecini ortaya koymayı ve tedavide denenebilecek bazı maddelerin etki derecesini araştırmayı amaçladık.

Ceruleinin subkutan enjeksiyonu sonrası ratlarda hem histopatolojik olarak hemde laboratuvar bulguları olarak akut pankreatitin geliştiğini gözlemledik.

Akut pankreatit olan ratlarda erken dönemde akciğer komplikasyonları meydana geldi. Pankreatite neden olan uyarının ortadan kalkması ile paralel olarak geç dönemde akciğer komplikasyonlarında azalma gözlemlendi. Ayrıca bu bulguya benzer olarak geç dönemde ratların serum amilaz ve lipaz değerlerinde de düşme saptandı

N-asetil sistein tedavisi verilen ratların serum amilaz ve lipaz düzeylerinde anlamlı olarak düşüş saptandı. Ayrıca pankreas dokularının histopatolojik incelemesinde iyileşme gözlemlendi. Bu bulgular bize, akut pankreatitin erken döneminde NAC'ın tedavi üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

NAC'ın akut pankreatitin solunumsal komplikasyonları üzerine etkisine baktığımızda NAC verilen ratların akciğer dokusunda erken dönemde histopatolojik olarak iyileşme gözlemlendi.. Ancak geç dönemde muhtemelen pankreatitin akciğer üzerine olan olumsuz etkisinin spontan gerilemesinden dolayı tüm gruplarda akciğer komplikasyonları açısından benzerlik saptandı. Bu nedenle NAC'ın akciğer komplikasyonları üzerine tedavi edici etkisi değerlendirilemedi.

Metilprednisolon tedavisinde de N-asetil sistein tedavisine benzer olarak, serum amilaz ve lipaz düzeylerinde anlamlı olarak düşüş saptandı. Pankreas dokularının histopatolojik incelemesinde iyileşme gözlemlendi. Bu bulgular bize, akut pankreatitin erken döneminde metilprednisolonun tedavi üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürmektedir

Metilprednisolon akut pankreatitin solunumsal komplikasyonları üzerine etkisine baktığımızda metilprednisolon verilen ratların akciğer dokusunda erken dönemde histopatolojik olarak iyileşme gözlemledik..

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada, akut pankreatit ve solunum komplikasyonlarını tedavi edici etkisini araştırdığımız NAC ve Metil prednisolonun, pankres ve akciğer dokusu üzerine tedavi edici etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- **Keçeli M.** Ratlarda cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde interlökin 10'un etkileri. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, **1999**.
- 2- **Austin JL, Reber HA.** Pathophysiology of acute pancreatitis. "Surgical disease of pancreas, Washington, Lea & Febiger "1987.s.377-385.
- 3- **Yeo CJ, Cameron J.** Acute pancreatitis." Shackelford's surgery of the alimentary tract, GD Zuidema, , Philadelphia, Saunders Company "1991s.19-36.
- 4- **Renner LG, Savage WT, Pantoja JL.** Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. Dig Dis Sci 30;1005,**1985**.
- 5- **Matuszczak Y, Viires N, Aubier M, Desmonts JM, Dueuil B.** Diaphragmatic function is markedly altered in cerulein-induced pancreatitis. Crit Care Med.;26:1327-1331.**1998**
- 6- **Lin E, Lowry SF, Calvano SE.** The systemic response to injury. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC(eds), Principles of surgery (7. edition). Mc Graw –Hill,USA **1999**;pp 13-21.
- 7- **Norman J, Franz M, Riker A, Fabri PJ, Gower WR.** Rapid elevation of systemic cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas. Surg Forum **1994**;45:148-150.
- 8- **Manuel A, Manso PD, Jose I, San R.** Caerulein induced acute pancreatitis in the rat. Dig Dis Sci. **1992**, 37:364-368.
- 9- **Yönetçi N, Sungurtekin U,Oruç N.**Is procalcitonin a reliable marker for the diagnosis of infected pancreatic necrosis? .ANZ Journal of Surgery Volume 74 Issue 7 Page 591Issue 7 - 595 – July **2004**
- 10- **Soon HU, Yong DK, Chang DK, Hong SL.** The role of Nitric oxide in Experimental Cerulein Induced Pancreatitis. J Korean Med Sci; **2003**, 18:520-526..
- 11- **Kruse P,Anderson ME, Loft S.**Minor role of oxidative stress during intermediate phase of acute pancreatitis in rats.Free Radical Biology & MedicineVol 30. No 3.s309-317. **2001**.
- 12- **Formela LJ, Galloway SW, Kingsort AN.** Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surg **1995**,82:6-13..

- 13- **Sala R, Moriggi E, Corvasce G, Morelli D:** Protection by N-acetylcysteine against pulmonary endothelial cell damage by oxidant injury. *Eur Respir J*, **1993** 6:440-446.
- 14- **Pezzilli R, Fantin L** Glucocorticoids and Acute Pancreatitis: Suggestions for Future Clinical Trials. *JOP. J Pancreas (Online)*; **2006**,7(2):249-251.
- 15- **Gloor B, Uhl W, Tcholakov O, Roggo A, Muller CA, Worni M, Buchler MW.** Hydrocortisone treatment of early SIRS in acute experimental pancreatitis. *Dig Dis Sci*; **2001**46:2154-61.
- 16- **Abe R, Shimosegawa T, Kimura K, Abe T, Kashimura J, Koizumi M, Toyota T.** The role of endogenous glucocorticoids in rat experimental models of acute pancreatitis. *Gastroenterology*; **1995**109:933-43.
- 17- **Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, Larsen CG, Jensen SL.** Beneficial effects of hydrocortisone in a model of experimental acute pancreatitis. *Dig Surg*; **1999**16:214-21.
- 18- **Imahori SC, Studley JG, Schenk WG Jr.** Experimental acute pancreatitis in dogs and effects of steroids. A light and electron microscopic study with reference to pathogenesis. *Pathol Res Pract*; **1984**178:483-90.
- 19- **Manso MA, Rebollo A, Pescador R, de Dios I.** Action of CCK on CDE diet-induced acute pancreatitis in rats treated with hydrocortisone. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*; **1995**111:257-63.
- 20- **Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A.** Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*; **1998**,26:645-50.
- 21- **Briegel J, Kellermann W, Forst H, Haller M, Bittl M, Hoffmann GE, et al.** Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* **1994**; 72:782-7.
- 22- **Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al.** Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* **1999**; 27:723-32.
- 23- **Bohrer H, Schmidt H, Bach A, Bottiger BW, Motsch J.** Masking of the symptoms of esophageal and bowel perforation by combination treatment of sepsis with polyvalent immunoglobulins and low-dose hydrocortisone. *Hepatogastroenterology* **1996**; 43:515-8.
- 24- **Meduri GU.** New rationale for glucocorticoid treatment in septic shock. *J Chemother* **1999**; 11:541-50.

- 25- **Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T, et al.** Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* **1995**; 98:266-71
- 26- **Sobotta** 3. baskı Münih. Urban Schwarzenberg. **1990**
- 27- **Norton J A.** Pancreas. Mulvihill S J. *Surgey Basic Science and Clinic* 1990 517-584. Springer-Verlag 1st ed
- 28- **Guyton A C.** Text Book of Medical Physiology. 7th ed. Saunders Co. **1989**
- 29- **Shackelford R T, Zuidema G D.** Surgery of the Alimentary Tract. 2nd ed, W B Saunders Co. **1983**
- 30- **Mallory A, Kren F.** Drug Induced Pancreatitis: a critical review. *Am. J. Gastroenterology*, **1990**; 78: 813-820
- 31- **Schwartz S I.** Pancreas. Reber H A. Principles of Surgery. 1467-1499. MvGraw-Hill Co 7th ed. **1999**
- 32- **Toskes P P.** Hyperlipidemia pancreatitis. *Gastrentorlogy North Am*, **1990**; 19:783-91
- 33- **Izsak E M, Shicke M, Roulet M, Jeejeebhy K N.** Pacreatitis in associated with hypercalcemia in patients receving total parenthelial nutrition. *Gastroenlorology*, **1980**; 79:555-558
- 34- **Blumgart L H, Fong Y.** Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3 rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; **2000**
- 35- **Marshall J B.** Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch. intern. Med*, **1993**; 153:1185-1198
- 36- **Büchler M W, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P.** Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy. 1st ed, Bern: Blackwell; **1999**
- 37- **Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevallainen T J, Freiss H, Beger H.** Role of phospholypas A₂ in human acute pancreatitis. *Gasltroentorology*, **1989**; 97:1521-1526
- 38- **Geokas M C, Bultaxe H A, Banks P A, Siva J J, Frey C F.** Acute Pancreatitis. *Ann. Intern Med*, **1985**; 103:86-100
- 39- **Valenzuela J E, Ribet A.** Pathogenic Mechanisms of Pancreatitis in Venazuela. *Medical and Surgical Dieaseas of the Pancreas*. 1 at ed. New York, N. Y: Igaku-Shoin Ltd. 29-45. **1991**

- 40- **Tsiotas G G, Luque-de Leon E, Söreide J A, Bannon M P, Zietlow S P, Varela Y B, Sarr M G.** Manegament of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a Zipper technique. *AmJ. Surg*, **1998**; 175:91-98
- 41- **Sweeney K J, Kell M R, Coates C, Murphy T, Reynolds J W.** Serum Antigen(s) Drive the Inflammatory T Cell Response in Acute Pancreatitis. *Br. J-Surg*, **2003**; 90:313-319
- 42- **Dib M, Zhao X, Wang W D, Andersson R.** Role of Mast Cells in the Development of Pancreatitis-Induced Multiple Organ Dysfunction. *Br. J Surg*, **2002**; 89:172-178
- 43- **Michael D M, Thorsten P L, Vollmar B.** Microcirculatory derangments in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, **2001**; 8:187-194
- 44- **Vivek V G, Pradyuman B, Dawe D W, Julio M.** A new index that distinguishes acute episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *Gastroenterology*, **1991**; 101:1367-1366
- 45- **Balthazar J B.** Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*, **2002**; 223:603-613
- 46- **Neoptolemos J P, Kemppainen E A, Mayer M J, Fitzpatrick J M, Toraty M G T, Slavin J, Beger H, Hietoranta A J.** Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptid: a multivariate sruty. *The Lancet*, **2000**; 355:1955-1960
- 47- **Mayer M J, Rotary M, Slavio J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Pvolakkinen P, Beger H G, Neoptolemos J P.** Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br. J. Surg*, **2002**; 89:163-171
- 48- **Ammori B J, Becker K L, Kite P, Snider R H, Nylan E S, White J C, Larvin M, McMahon M J.** Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br. J. Surg*, **2003**; 90:197-204
- 49- **Lankish P G, Shirrea C A, Otto J.** Methemalbumine in acute pancreatitis: An evaluation of its prognostic value and comperison with multiple prognostic parameters. *Am. J. Gastroenlorology*, **1989**; 84(11):1391-1394
- 50- **Hartwig W, Werner J, Uhl W, Büchler M W.** Manegament of infection in acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg*, **2002**; 9:423-428
- 51- **Hartwig W, Werner J, Müller C A, Uhl W. Büchler M W.** Surgical menagement of severe acute pancreatitis including steril necrosis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg*, **2002**; 9:429-435

- 52- **Beger H G, Bettina R, Isenmann R.** Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J Hepatobiliary Pancreat. Surg*, **2001**; 8:140-147
- 53- **Beger H G, Isenmann R.** Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surgical Clinics of North America*, **1999**; 79(4):783-799
- 54- **Beger H G, Bittner R, Btack S, Büchler M.** Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*, **1986**; 91:433-438
- 55- **Ranson JHC, Roses DF, Fink SD.** Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg* **1973**;178:75-79.
- 56- **Schoenberg MH, Buchler M, Beger HG.** Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* **1994**;41:313-319.
- 57- **Ho HS, Frey CF.** The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* **1997**;132:487-492.
- 58- **Guice KS, Miller DE, Oldham KT, et al.** Superoxide dismutase and catalase: A possible role in established pancreatitis. *Am J Surg* **1986**;151:163-169.
- 59- **Guice KS, Oldham KT, Caty MG, et al.** Neutrophil-dependent, oxygen-radical mediated lung injury associated with acute pancreatitis. *Ann Surg* **1989**;210:740-747.
- 60- **O'Donovan DA, Kelly CJ, Abdih H, Bouchier-Hayes D, Watson RW, Redmond HP, et al.** Role of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis. *Br J Surg* **1995**; 82:1122-6
- 61- **Sanfley H, Bulkley GB, Cameron JL.** The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* **1984**;200:405-413.
- 62- **Kubes P, Granger DN.** Nitric oxide modulates microvascular permeability. *Am J Physiol* **1992**;262:611-615.
- 63- **Roissant R, Falke KJ, Lopez K, et al.** Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N England J Med* **1993**;328:399-455.
- 64- **Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al.** Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* **1991**;83:2038-2047.
- 65- **Roberts JD; Polaner DM, Lang P, et al.** Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* **1992**;340:818-819
- 66- **Tsukahara Y, Horita Y, Anan K, et al.** Role of nitric oxide derived from alveolar macrophages in the early phase of acute pancreatitis. **1996**;66:43-50.

- 67- **Anastasi A, Erspamer V, Endean R:** Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experimentia* **1967**;15:699-704.
Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klin Deney Cerrah Derg* **1997**;5:185-198.
- 69- **Lampel M, Kern HF:** Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch Path Anat Histol* **1977**;373:97-117.
- 70- **Manuel A; Manso PD, Jose I, San R.** CAurelin induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* **1992**;37:364-368.
- 71- **Baxter JN, Jenkins SA.** Effect of somatostatin and a long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg* **1985**;72:382-385.
- 72- **Adler G, Hupp T, Kern HF:** Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat. *Virchows Arch Path Anat Histol* **1979**; 382:31-36.
- 73- **Willemer S, Ellsasser HP, Adler G.** Hormone induced pancreatitis. *Eur Surg Res* **1992**;24:29-39.
- 74- **Mc Cutcheon AD.** Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* **1964**;5:260-265.
- 75- **Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS.** Acute hemorrhagic pancreatitis with fat necrosis induced in mice by Diethionine fed with a cholin deficient diet. *Am J Pathol.* **1975**;79:46-54.
- 76- **Yoshino T, Yamaguchi I.** Possible involvement of 5-HT₂ receptor activation in aggravation of diet induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* **1997** Dec; 83:1495-1502.
- 77- **Banerjee AK, Galloway SW, Kingnorth AN.** Experimental models of acute pancreatitis. *British J Surg* **1994**
- 78- **Page BJ, Toid DF, Müller CJF, Mattysen J, Lyners R.** An immunocytochemical profile of the endocrine pancreas using an occlusive duct ligation model. *J Pancreas.* **2000**;1:191-203.
- 79- **Mc Cutcheon AD, Race D.** experimental pancreatitis: A possible etiology of postoperative pancreatitis. *Ann Surg* **1962**;155:5233-5531.
- 80- **Haas GS, Warshaw AL, Daget WM, Aretz HT.** Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* **1985**;149:508-515.
- 81- **Reber HA, Roberts C, Way LW.** The pancreatic mucosal duct barrier. *Am J Surg* **1979**;137:128-134.

- 82- **Liu Q, Djuricin G, Nathan C, Gattuso P, weinstein RA, Prinz RA.** The effect of epidermal growth factor on septic complication aof acute pancreatitis. *J Surg Res* **1997**;69:171-177.
- 83- **Watanabe O, baccino M, Steer ML, Meldorasi J.** Supramaximal cerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic aciner cell: Early morphological changes during development of acute pancreatitis.*Am J Physiol* **1984**;246:457-467.
- 84- **Satio I,Hashimoto S, Saluja A, Steer ML, Meldosi J.** Intracellular transport of pancreatic zymogens during cerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* **1987**;251:517-526.
- 85- **Steer ML, Meldolesi J.** The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med* **1987**;316:144-150.
- 86- **Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F.** Cerulein pancreatitis increase mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *AJP Gastrointestinal and liver physiology* **1997**;273:937-945.
- 87- **Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A.** Oxygen free radicals in acute pancreatits of the rat. *Gut* **1990**;31:1138-1143.
- 88- **Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron JL.** The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* **1984**;200:405-413.
- 89- **Karne S, Gorelik FS.** Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surgical Clinics Of North America* **1999**;79:44:699-709.
- 90- **Deveny ZJ, Orchard JL, Powers RE.** Xantine oxidase activity in Mouse pancreas: Effect of cerulein induced acute pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* **1987**;149:841-845.
- 91- **Wisner J, Gren D, Ferrel L, renner I.** Evidence for acute pancreatitis: Role of oxygene derived free radicals in the pathogenesis of cerulein induced acute pancreatitis in rats. *Gut* **1988**;29:1516-1523.
- 92- **Dobrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczynska U, Chyczewski L.** Oxygene-derived free radicals in cerulein induced Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* **1988**;47:1245-1249.

- 93- **Wenbo QI, Dun-Xian Tan, Reiter JR, Seok KJ, Lucien CM, Cabrera J, Rosa MS, Mayo JC.** Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue edema in cerulein induced Acute Pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci.* **1999**;44:11:2257-2262.
- 94- **Yamauchi J, Sunamura M, Shibuya K, Takeda K.** A novel diamino-pyridine derivative prevents excessive leukocyte infiltration in aggravation of acute necrotizing pancreatitis. *Digestion.* **1999**;60:40-47.
- 95- **Telek G, Ducroc R, Scoazec J, Pasquier C, Feldman G, Rose C.** Differential upregulation of cellular adhesion molecules at the sites of oxidative stress in acute pancreatitis. *J Surg Res* **2001**;96(1):56-67.
- 96- **Harwig W, Jimenez RE, Castillo CF, Kelliher A.** Expression of the adhesion molecules Mac-1 and L-Selectin on neutrophils in acute pancreatitis is protease and complement-dependent. *Ann Surg* **2001**;3:371-378
- 97- **Matuszczak Y, Viïres N, Allameddin H, Aubier m.** Alteration in diaphragmatic function induced by acute necrotizing pancreatitis in a rodent model. *Am J Resp Crit Care Med* **1999**;160:1623-1628.
- 98- **Bathi M, Saluja AK, Hofbauer B, Frossard JL, Lee HS.** Role of substance P neurokinin 1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis associated lung injury. *Physiol* **1998**;95:4760-4765.
- 99- **Gündoğdu RH.** Akut pankreatit ve beslenme desteği. *T Klini Cerrahi.* **1994**;4:114-118
- 100- **Titova GP, Megomedov MK.** Clinicoanatomical analysis of the complications and causes of death in pancreonecrosis. *Arch Pathol* **1985**; 47:65-70.
- 101- **Willemer S, Feddersen CO, Kerges W.** Lung injury in acute experimental pancreatitis in rats. *Int J pPancreatol.* **1991**;8:305-321.
- 102- **Closa D, Bulbena O, Catafau JR, Cruz FL, Gelpi E.** Effects of prostaglandins and superoxide dismutase administration on oxygen free radical production in experimental acute Pancreatitis. *Inflammation.* **1993**;5:563-571.
- 103- **Jaworek J, Jachimczak B, Tomaszewska R, Konturek PC, Pawlik WW, Sendur R, Hahn EG, Stachura J, Konturek SJ.** Protective action of lipopolysaccharides in rat cerulein-induced pancreatitis: Role of nitric oxide. *Digestion.* **2000**;62:1-13.
- 104- **Nonaka A, Manabe T, Tobe T.** Effect of new synthetic ascorbic acid derivative as a free radical scavenger on the development of acute pancreatitis in mice. *Gut.* **1991**;32:528-532.

- 105- **Guice KS, Miller DE, Oldham KT, Townsend CM, Thompson JC.** Superoxide dismutase and catalase: A possible role in established pancreatitis. *Am J Surg.* **1986**;151:163-169.
- 106- **Steer ML, Rutledge PL, Powers RE, Saluja M, Saluja AK.** The role of oxygen-derived free radicals in two models of experimental acute pancreatitis: Effects of catalase, superoxide dismutase, dimetil sulfoxide and allopurinol. *Klin Wochenschr.* **1991**;69:1012-1017.
- 107- **Konturek PC, Dembinki A, Warzecha Z, Ihml A.** Comparision of epidermal growth factor and transforming growth factor beta 1 expression in hormone induced pancreatitis in rats. *Digestion* **1998**;59:110-119.
- 108- **Dembinski A, Warzecha Z, Konturek PC, Konturek SJ.** EPidermal growth factor accelerates pancreatic recovery after cerulein induced pancreatitis. *Euro J Pharm.* **2000**;398:159-168.
- 109- **Wallach J.** Interpretation of diagnostic tests. **1992**;1:61-63.
- 110- **Joo Young Choi, Kyung Hwan Kim.** Effects of Small Molecular Antioxidants on Cerulein-induced Acute Pancreatitis in Rat. *Korean J Physiol Pharmacol.* **1998**;2:629-635.
- 111- **Demols, Anne; Van Laethem, Jean-Luc; Quertinmont, Eric; Legros, Franz*; Louis, Hubert; Le Moine, Olivier; Devière, Jacques** N-Acetylcysteine Decreases Severity of Acute Pancreatitis in Mice. *Pancreas*: **2000**;2:161-169.
- 112- **Balkan a, Balkan M, Yasar M, Korkmaz A, Erdem O, Kılıc S, Kutsal O, Bilgic H.** Pulmonary Protective Effects of Hyberbaric Oxygen andN-Acetylcysteine Treatment in Necrotizing Pancreatitis. *Physiol. Res.* **2006**;55; 25-31.
- 113- **Takaoka K, Kataoka K, Sakagami J.** The effect of steroid pulse therapy on the development of acute pancreatitis induced by closed duodenal loop in rats. *J Gastroenterol* **2002**; 37:537–542.
- 114- **Gloor B, Uhl W, Tcholakov O, Roggo A, Müller CA, Worni M, Buchler MW.** Hydrocortisone Treatment of Early SIRS in Acute Experimental Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **2001**;46; 2154–2161.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hasan ELKAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 14.05.1977 – Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Kurtuluş Mah. 13. Sok. Bankalar Apt. Kat:8 No:60
Seyhan - Adana
Telefon : 0 505 897 13 44
E-Mail : dr_elkan@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı (Adana)
Dernek Üyelikleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Koloproktoloji Derneği
Yabancı Dil : İngilizce