



TC.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA CERULEİN İLE OLUŞTURULAN AKUT PANKREATİTTE
CHRYŚİN'İN PANKREATOPROTEKTİF VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİ**

Dr. Akın Çalışır

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Hüsnu Alptekin

KONYA - 2016

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince cerrahi disiplinin temel değerlerini öğrendiğim, manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, cerrahi dışında insani ilişkilerde ve akademik çalışmalarda da yol göstericim olan saygıdeğer hocalarım; başta Prof. Dr. Mustafa Şahin hocam olmak üzere, sayın Doç. Dr. Hüsnü Alptekin, Doç. Dr. Hüseyin Yılmaz, Doç. Dr. Fahrettin Acar, Yrd. Doç. Dr. M. Ertuğrul Kafalı hocalarıma, hem bilgi hem de dostluklarıyla zor anlarımda daima yanımda olan kıymetli uzman abilerime; sevgi ve saygı içerisinde çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma; yardımsever servis ve ameliyathane hemşirelerine ve personeline; ihtisas hayatım boyunca hep yanımda olan, desteklerini benden hiç esirgemeyen başta sevgili eşim olmak üzere tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Akın ÇALIŞIR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMA DİZİNİ	iv
TABLO DİZİNİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ	1
2. TARİHÇE	3
3. EMBRİYOLOJİ	4
4. PANKREAS ANATOMİSİ	5
4.1. Pankreasın Damarları	6
4.2. Pankreasın Lenfatikleri	7
4.3. Pankreasın İnervasyonu	7
4.4. Pankreatik Kanallar	7
4.5. Sıçanlarda Safra Yolu ve Pankreas Anatomisi	7
5. FİZYOLOJİ	9
6. AKUT PANKREATİT	11
6.1. Etyoloji	12
6.2. Patoloji	13
6.3. Klinik	13
6.4. Tanı	15
6.4.1. Laboratuvar Bulguları:	15
6.4.2. Radyolojik Tetkikler	16
6.5. Prognoz	19
6.6. Tedavi	21

6.6.1. Cerrahi Dışı Tedaviler	21
6.6.2. Cerrahi Tedaviler	23
6.7. Akut Pankreatitin Komplikasyonları ve Komplikasyonları Tedavisi	24
6.7.1. Sistemik Komplikasyonlar.....	24
6.7.2. Lokal Komplikasyonlar	25
7. MATERYAL VE METOD	27
8. BULGULAR.....	30
9. TARTIŞMA.....	38
10. SONUÇ.....	43
11. KAYNAKLAR	44
12. ÖZGEÇMİŞ.....	52

KISALTMA DİZİNİ

TNF α	: Tümör nekrosis faktör α
IL	: İnterlökin
PAF	: Platelet aggregating faktör
USG	: Ultrason
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ERCP	: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
TPN	: Total parenteral nütrisyon
EN	: Enteral nütrisyon
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
CRP	: C reaktif protein
Ca	: Kalsiyum
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
DMSO	:Dimetil sülfoksid
TAS	: Total antioksidan statüs
TOS	: Total oksidan statüs
OSİ	: Oksidatif stres indeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 Beger Sınıflaması	11
Tablo 2 Atlanta Sınıflaması	11
Tablo 3: Direk Grafi Bulguları.....	16
Tablo 4: Balthazar Sınıflaması.....	18
Tablo 5: Ranson Kriterleri	20
Tablo 6: Imrie Kriterleri	20
Tablo 7: APACHEE II Skorlama Sistemi.....	20
Tablo 8 * İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi	33
Tablo 9 * İstatistiksel anlamlılık için $p<0.008$ kabul edildi.	34
(Tablo 10)* İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.....	36
(Tablo 11) * İstatistiksel anlamlılık için $p<0.008$ kabul edildi.	37

ÖZET

Pankreas, insanlarda sindirim enzimleri salgılayan bir organdır. Çeşitli nedenlerden dolayı bu bezde akut pankreatit diye adlandırılan inflamatuvar bir süreç oluşabilir ve hayatı tehdit edebilen istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir. Bu nedenler arasında safra kesesi taşları, alkol, travma, duktal tıkanıklıklar, enfeksiyon, metabolik bozukluklar ve iskemi bulunmaktadır. Akut pankreatit tanısı fizik muayene, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri ve çeşitli biyokimyasal tetkiklerle koyulur. Sebebi ne olursa olsun ortaya çıkan bu durum hastanede yatırılarak sıvı, analjezik ve antibiyotik verilerek tedavi edilmeye çalışılır. Bu hastalık tedavi edilmesine rağmen tekrarlayabilir ve ilerleyen dönemlerde pankreas bezinde psödokist, nekroz gibi yan etkiler, organ yetmezlikleri ve ölüm gerçekleşebilir. Bu hastalık nedeniyle sürekli hastanede yatış ve tedavi denemeleri nedeniyle tedavi maliyetleri artar. Ayrıca hastaların tekrarlayan bu süreç nedeniyle hayat kaliteleri belirgin şekilde azalır. Literatürde akut pankreatit ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalığın önlenmesi, sıklığının azaltılması veya oluşan akut pankreatit durumunun tedavisi üzerinde durulmuştur. Hastalığın medikal tedavi ile etkin şekilde gerilemesini sağlamak amacıyla standart sıvı, antibiyotik ve analjezik tedavilerinin yanı sıra etkili yeni maddeler de kullanılabilir.

Chrysin, mavi tutku çiçeği gibi birçok bitkide ve balda bulunan doğal bir maddedir. Literatürde chrysinin birçok etkisi tanımlanmıştır ve çeşitli deneysel çalışmalar ile bu etkilerin olası klinik kullanımları araştırılmıştır. Bunlar antineoplastik, antiinflamatuvar, antioksidan, antihipertansif, hepatoprotektif gibi etkilerdir. Fakat chrysinin antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin pankreas üzerine olası pozitif etkileri üzerine herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile akut pankreatit tedavisinde oral yolla beslenme ile alınan chrysinin tedaviye olan etkisi araştırıldı.

Çalışmada elde edilen sonuçlarla, akut pankreatit tedavisinde oral olarak chrysin verilmesinin akut pankreatitin şiddetini azalttığı ve tedavide etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Chrysin

ABSTRACT

Pancreas is an organ that secretes digestive enzymes in humans. Because of several reasons, an inflammatory condition that is called acute pancreatitis may occur and can cause unintended consequences and may be life-threatening. These causes include cholelithiasis, alcohol, trauma, ductal obstructions, infections, metabolic disorders and ischemia. Acute pancreatitis is diagnosed with physical examination, computerized tomography and several biochemical tests. Whatever the reason, this situation is treated by fluid and electrolyte therapy, painkillers and antibiotics with hospitalization. This disease can recur, despite treatment side-effects, even multi-organ failure and death may occur. Treatment costs increase due to continuous hospitalization and treatment trials due to illness. In addition, due to repetitive processes, the quality of life of patients significantly reduces. In literature, there are studies about prevention, reducing the frequency of disease or healing the disease. In addition to standard medical treatment, new materials can be used for better results.

Chrysin is a natural substance that can be found in many flowers and honey. Many effects of chrysin have been identified with various experimental studies and possible clinical uses have been investigated. Some of these effects are; antineoplastic, anti-inflammatory, antioxidant, antihypertensive and hepatoprotective effects. Chrysin has potential positive effects on pancreas because of the antioxidant and anti-inflammatory properties, but there is no study about pancreatic effects. In this study the effects of orally taken chrysin will be investigated in the treatment of acute pancreatitis.

Our study's results show that orally taken chrysin has positive effects on the treatment of acute pancreatitis.

Key Words: Acute Pancreatitis, Chrysin

1. GİRİŞ

Akut pankreatit; pankreastaki enzimlerin, safra kesesi taşı, alkol gibi etyolojik faktörlerle başlayan inflamatuvar bir süreç sonrasında aktiflenerek pankreasta asiner hücre hasarına sebep olması durumudur(1-2). Benign bir süreç olmasına rağmen, hem kısa hem de uzun dönem morbiditeleri açısından dikkatli olunması gereken bir durumdur. Akut pankreatitin, kendini sınırlayan bir biyokimyasal enzim yüksekliğinden; fulminan, sistemik ve ölüme kadar gidebilen bir spektrumu vardır. Akut pankreatit sonucunda oluşan yaygın inflamasyon, organizmada lokal, bölgesel ve sistemik komplikasyonlara yol açabilir(3-4).

Akut pankreatit, hastaların büyük bölümünde hafif seyreder. Bu hastalarda pankreasda sadece interstisyel ödem izlenir ve makroskopik olarak nekroz meydana gelmez. Hastalığın progresyon göstererek ağırlaştığı hastalarda ise nekroz gelişir ve bu hastalar ağır akut pankreatit vakaları olarak adlandırılır(5-6). Pankreasda % 30'dan fazla nekroz bulunan hastaların % 30-40'ında sekonder enfeksiyon oluşur. Akut pankreatite bağlı mortalitelerin yaklaşık % 80'inde bu sekonder pankreatik enfeksiyonlar etken olmaktadır(7-8). Klinik bulgular arasında en sık izleneni karın ağrısıdır. Hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak hipotansiyon, peripankreatik alanda sıvı birikimi, asit-baz dengesinde değişiklik, elektrolit bozuklukları ve sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak sepsis gibi değişik klinik prezentasyonlar da ortaya çıkabilir(9).

Akut pankreatit etyolojisinde bulunan safra taşı, alkol, enfeksiyon, ilaçlar gibi etyolojik faktörler sonrasında, asiner hücrelerde çeşitli progresif inflamatuvar hadiselerin meydana geldiği ve protein sindirim enzimlerinin bez içinde aktiflendiği düşünülmektedir(10-11-12-13). En sık görülen etyolojik faktörler ise safrakesesi taşı ve alkoldür(14-15).

Pankreatik inflamasyon sırasında; kapiller permeabiliteyi, lökosit adheransını ve ektravazasyonunu arttıran ve kliniğin ağırlaşmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına sebep olan bazı sitokinler salgılanır(16). Bunların başlıcaları TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve PAF'dır (17). Hastalığın tanısında genellikle ilk olarak başvuru metot serumda amilaz ve lipaz ölçümüdür. Ancak bu enzimlerin sensitivitesi ve spesifitesi yüksek değildir (18). Ayrıca lökosit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akut faz reaktanları gibi biyokimyasal tetkikler de

kullanılır. Bu tetkikler ile birlikte görüntüleme yöntemleri de kullanılarak hastalığın kesin tanısı ve takibi yapılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi, akut pankreatit tanısının koyulmasında ve hastalığın progresyonunun ve ağırlığının saptanmasında en güvenilir görüntüleme yöntemidir.

Cerulein, sekresyonları artıran, oddi sfinkterinde kasılma ve safra kesesinde kontraksiyonlara neden olarak pankreas kanalına safra reflüsüne ve pankreatite yol açan bir kolesistokinin analogudur (19) ve birçok çalışmada deneysel pankreatit modellerinde kullanılmıştır (20-21).

Flavonoidler, birçok bitkide ve balda bulunan doğal polifenol grubu maddelerdir(22). Anti-inflamatuvar özellikleri, sikloosijenaz ve nitrik oksid sentetaz gibi proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu düzenlemesi ile ilişkilidir(23-24). Doğal bir flavonoid olan Chrysin'in anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-diabetik ve anti-neoplastik özellikleri tanımlanmıştır (25-26).

Günümüzde deneysel pankreatit modellerinde, çeşitli maddelerin akut pankreatit tedavisi üzerindeki etkinliğinin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmaktadır fakat chrysinin pankreas dokusu üzerine olan etkileri hakkında herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada ratlarda cerulein ile oluşturulan akut pankreatitte Chrysin'in tedavi üzerine olan etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. TARİHÇE

Pankreas, tarihte ilk kez M.Ö.300’lerde Herophilus tarafından tanımlamıştır. Fakat organa “pankreas” ismi yaklaşık M.S.100’lerde Rufus tarafından verilmiştir (27).

Akut ve kronik pankreatitin tanımı ise ilk kez 1579 tarihinde Pare tarafından yapılmıştır (28). İlk deneysel pankreatit çalışması 1856 yılında Claude Bernard tarafından gerçekleştirilmiştir(29,30). Yine 1856 yılında Nikolas Senn tarafından, gangrenöz ve peripankreatik apse oluşan olgular tanımlanarak bunların tedavisinin cerrahi olabileceğinden bahsedilmiştir (28,31). 1889 yılında akut pankreatit ve komplikasyonlarının patofizyolojisi Reginald Fitz tarafından yayınlamıştır (30). 1901 yılında Opie; ampulla, koledok ve wirsung obstrüksiyonuna sebep olan safra taşlarının pankreatite neden olduğunu göstermiştir (29,31). Serum amilaz düzeyi ile akut pankreatit arasındaki ilişki ilk defa Elman tarafından 1929 yılında gösterilmiştir (29). Whipple tarafında 1940 yılında ilk defa pankreatektominin gerçekleştirilmesinden sonra pankreatik hastalıkların cerrahi tedavisine olan ilgi ve bu yönde araştırmalar artmıştır (29).

3. EMBRİYOLOJİ

Emriyolojik dönemde pankreasın gelişiminin başlaması 4. fetal haftaya tekabül eder. Pankreas, ön kaudal bağırsaktan ve arka pankreas tomurcuklarından gelişmeye başlar. Bu iki noktadan çıkan yapılar geliştikçe birleşir ve sola kayar. Ön pankreastan unsinat çıkıntı ve başın kaudal bölgesi çıkar. Kalan kısım ise dorsal pankreastan kaynaklanır. Ana kanal olan Wirsung kanalı, dorsal ve ventral kanalların birleşmesi sonucu oluşur ve duodenuma papilla vateriden açılır. Bu kanalların bir bölümü ise Santorini aksesuar kanalını oluşturur. İnsanların yaklaşık % 10'unda bu kanallar tam olarak birleşmez ve minör papillaya Santorini kanalı açılır(32,33).



4. PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas L 1-2 vertebra hizasında, retroperitoneal olarak transvers yerleşimli bir organdır. Ön-üst kısmında duodenum 1. kıta, dalak ve midenin alt yüzü bulunur. Ön-alt kısmında ise transvers kolon, jejunum ve duodenumun bir kısmı bulunur. Arka kısmında v. cava inferior, v. porta, aorta, a-v. renalis dextra, kurs diyafragmatica ve a-v. mezenterica süperior bulunur.

Düzgün ve lobüle bir yapısı mevcuttur. Erişkinde ortalama 80-90 gr ağırlığındadır. Uzunluğu ortalama 17-22 cm ve genişliği 4 cm'dir. Ağırlığı ortalama 90-100gr'dır. Anatomik olarak 5 bölümde incelenebilir:

Baş: Pankreas başı yassı şekilde olup ön ve arka yüzleri vardır. Ön yüz pilor ve transvers kolona bitişiktir. Ön pankreatikoduodenal ark, pankreas başının ön yüzünde görülebilir ve kabaca duodenal yaylanmaya paralel seyreder. Arka pankreatikoduodenal vasküler ark, pankreas başının arka yüzündeki esas yapıdır. Pankreas başının arka yüzü sağ böbreğin medial sınırına, sağ renal damarlara, inferior vena kavaya ve diyafragmanın sağ krusuna çok yakındır. Bu bölüm duodenum kavsi içinde yer alır. Pankreas baş kısmı, boyun kısmından portal ven ve süperior mezenterik ven arasından çizilen hayali bir hat ile ayrılır.

Unsinat çıkıntı: Pankreas başının solundan aşağı doğru uzanır. Daha sonra süperior mezenterik damarların arkasından, aorta ve inferior vena kavanın önünden devam eder. Sagittal düzlemde unsinat çıkıntı, aort ile süperior mezenterik arterin arasında, sol renal venin yukarısında ve duodenumun aşağısında olacak şekilde uzanır. Her insanda olmayabileceği gibi süperior mezenterik damarları tamamen çevreleyecek şekilde de bulunabilir.

Boyun: Pankreasın boyun kısmı, süperior mezenterik damarların geçtiği alan ile portal venin başlangıcı arasındaki bölge olarak tanımlanabilir. Yaklaşık 1-2 cm uzunlukta olup parsiyel olarak önden pilor tarafından sarılmıştır. Gastroduodenal arter boyun kısmının sağına ilerleyerek anterior süperior pankreatikoduodenal arterin başlangıcını verir. Portal ven; pankreas boyun kısmının arkasında süperior mezenterik ve splenik venler tarafından meydana getirilir. Pankreas boynunun alt sınırına yakın yerde inferior pankreatikoduodenal ven ve sağ gastroepiploik venler görülür ve bu venler süperior mezenterik veya splenik venler veya portal vene dökülür.

Gövde: L1 vertebra hizasındadır. Ön yüzü mide ile pankreası ayıran bursa omentalisin çift kat peritonu ile kaplıdır. Gövde ayrıca transvers mezokolonla ilişkili olup mezokolonu iki yaprağa ayırır: Üst yaprak ön yüzü sararken, alt yaprak ise pankreasın altına ilerler. Orta kolik arter pankreasın altından çıkıp mezokolonun yaprakları arasında ilerler. Pankreas gövdesi arkada aorta, süperior mezenterik arterin başlangıç noktası, diyafragmanın sol kurusu, sol böbrek ve damarları, sol adrenal bez ve splenik venle ilişkilidir. Pankreasa gelen küçük damarlar splenik vene dökülür.

Kuyruk: Lineorenal ligamanın içinde yer alır ve göreceli olarak mobildir. Dalak hilusuna kadar uzanabilir.

4.1. Pankreasın Damarları

Pankreasın damarlanması, süperior mezenterik arterden ve çölyak turunkusdan ayrılan dallardan gelir. Ana hepatik arter çölyak trunkustan ayrıldıktan sonra hepatoduodenal ligaman içinde karaciğere yönelmeden gastroduodenal dalını verir. Gastroduodenal arter duodenumun ilk kısmının arkasından geçerken süperior pankreatikoduodenal arter adını alır ve hemen sonra anterior ve posterior süperior pankreatikoduodenal arter dallarına ayrılır. Süperior mezenterik arter pankreas boynunun arkasından geçerken pankreas alt kenarı hizasında inferior pankreatikoduodenal arter dalını verir, bu da hemen sonra anterior ve posterior inferior pankreatikoduodenal arter dallarına ayrılır. Süperior pankreatikoduodenal arter ve inferior pankreatikoduodenal arter dalları pankreas başının ön ve arkasında, parankim içinde kollateraller oluşturarak pankreas başının ve duodenumun kan akımını sağlayan küçük dallar verirler. Bun nedenle duodenumu devaskülarize etmeden pankreas başını çıkarmak mümkün değildir. Dorsal pankreatik arter splenik arterin 2 cm proksimalinden ayrılır, başa bazı dallar verdikten sonra sola döner ve bezin gövde ve kuyruğunu besler. Burada transvers pankreatik arter adını alır. Splenik arterden birkaç dal da transvers arterle anastomoz yapacak şekilde beze girer. Venöz drenajı arteriyel dolaşıma benzerlik gösterir. Pankreas başının içindeki süperior ve inferiordan gelen anterior ve posterior venler birleşir. Süperior venler pankreas boynunun hemen üzerinden direk portal vene dökülürken, posterior inferior pankreatikoduodenal ven direkt olarak inferior mezenterik vene dökülür. Anterior inferior pankreatikoduodenal ven sağ gastroepiploik vene ve sağ kolik vene katılarak, süperior mezenterik vene dökülen bir venöz trunkus oluşturur. Pankreas gövde ve kuyruğunun venöz drenajı ise splenik vene olmaktadır.

4.2. Pankreasın Lenfatikleri

Lenfatik sistem doku içinde başlar ve pankreas yüzeyine ulaşır. Daha sonra bölgesel lenf nodlarına ulaşır. Lenfatik kanallar, genellikle damarlara paralel olarak seyrederek. Ana lenfatikler öncelikle pankreatikoduodenal lenf nodlarına, buradan da periaortik lenf nodlarına ulaşır.

4.3. Pankreasın İnnervasyonu

Pankreas bezi innervasyonu sempatik ve parasempatik sistem tarafından sağlanır. Sempatik ve parasempatik innervasyonun merkezi ise çölyak ganglionudur.

4.4. Pankreatik Kanallar

Ana ve aksesuar pankreatik kanallar major pankreatik damarların önünde yer alırlar. Ana pankreatik kanal (Wirsung) pankreasın kuyruğundan çıkar. Pankreas kuyruk ve gövdesinde kanal alt ve üst sınırlar arasında önden ziyade arkaya daha yakın seyrederek. Ana kanal vertebrayı torakal 12 ve lomber 2 arasında çaprazlar. Pankreasın kuyruk ve gövdesinde 15-20 kısa dal dik açı ile kanala katılır. Ana kanala unsinat proçesten drenaj olabilir, bazı insanlarda aksesuar kanal da ana kanala dökülebilmektedir. Baş kısmındaki küçük dallar ana safra kanalının intrapancreatik kısmına direk olarak katılabilir. Pankreasın boyun veya baş kısmına gelince ana kanal arkaya ve kaudale doğru döner. Major papilla seviyesinde ana safra kanalı horizontal olarak döner ve genellikle ikinci lomber vertebra seviyesinde duodenum duvarına Papilla Vateri'den girer. Aksesuar pankreatik kanal (Santorini) baş kısmının anterosüperiorunu, ya minör papilladan duodenuma ya da ana pankreatik kanala drene eder. İki pankreatik kanalın gelişimsel kaynağı nedeniyle çeşitli varyasyonlar görülebilmektedir; bunların çoğu normal olarak kabul edilmektedir. Aksesuar kanal ana pankreatik kanaldan küçüktür ve minör papilladan duodenuma açılır. Normal insanların %10'unda pankreas divisum görülür. Bu durumda ana pankreas kanalı minör papilladan boşalırken, Papilla Vateri'den sadece unsinat proses drene olur.

4.5. Sıçanlarda Safra Yolu ve Pankreas Anatomisi

Sıçanların, karaciğerde üretilen safrayı depoladıkları safra keseleri yoktur. Karaciğerdeki minör safra kanalları birleşerek ana safra kanalını oluşturur. Bu kanal pankreas içerisine girer ve pankreastan gelen kanalcıklar da ana safra kanalının içerisine açılır. Birleşik biliopankreatik kanal adı verilen bu ana kanal duodenuma

açılır. Pankreas bezi; duodenum kavsi ve ileumun üst kısmı arasında, dalak ve mide büyük kruvaturu arasında mezenter içine loblar halinde yerleşmiştir.



5. FİZYOLOJİ

Pankreas bezi endokrin ve ekzokrin salgı fonksiyonu olan hayati bir organdır. Endokrin salgı fonksiyonunu gören langerhans adacıklarında alfa, beta ve delta hücreleri olarak adlandırılan üç tip hücre bulunur. Alfa hücrelerinde glukagon salgılanır ve adacıkların yaklaşık %10-20'sini oluşturur. Beta hücrelerinde insülin salgılanır ve adacıkların %60-80'ini oluşturur. Delta hücrelerinde ise somatostatin salgılanır ve adacıkların yaklaşık %10'luk kısmını oluşturur (81).

Pankreasın ekzokrin fonksiyon gören ünitesine ise asinüs ismi verilir. Asinüslerde günde ortalama 1500-2000 ml alkali salgı üretilir. Bu salgıdaki başlıca iyonlar Na, K, Cl ve Mg' dur. Ayrıca salgıda bikarbonat iyonları da bulunur. Bu bikarbonat iyonları sayesinde mideden boşalan asitli içeriğin nötralize edilmesi mümkün olur.

Pankreas ekzokrin salgısında protein, karbonhidrat ve yağların sindirimini sağlayan enzimler bulunur. Proteinleri parçalayan enzimler; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükeaz'dır. Bunlar arasında en fazla miktarda olanı tripsindir. Tripsinojen, barsak lümeninde, barsak mukozasından salgılanan enterokinaz aracılığıyla tripsin formuna dönüşür. Tripsin ise inaktif durumdaki diğer proteolitik enzimleri aktifler. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere ayırır. Aminoasitlerin parçalanmasında karboksipolipeptidazlar, nükleik asitlerin parçalanmasında ise nükleazlar rol alır. Karbonhidrat sindirimini sağlayan enzim amilazdır. Amilaz fonksiyonu sayesinde karbonhidratlardan disakkaritler ve az miktarda da trisakkaritler oluşur. Pankreasda lipaz, fosfolipaz ve kolesterol esteraz enzimleri yardımıyla da lipidler sindirilir.

Asinüslerde sentezlenen aktif olmayan formdaki proteolitik enzimler sindirim kanalına geldikten sonra aktif hale gelirler. Bu nedenle üretildikleri pankreas dokusuna zarar vermezler. Bunu sağlayan, asinüslerde üretilen tripsin inhibitörü adı verilen bir maddedir. Diğer tüm proteolitik enzimleri aktifleyen madde tripsin olduğu için, tripsin inhibitörü ile tüm proteolitik enzimlerin inaktivasyonu sağlanmış olur. Pankreasın hasarlanması veya kanalının tıkanmasına bağlı basınç artışı sonucu pankreasın haraplanması durumunda çok miktarda proteolitik enzim birikimi olur. Tripsin inhibitörünün yetersiz kalması sonrasında pankreas salgısı, pankreas dokusunun içerisinde aktive olur ve akut pankreatit tablosu gelişir (81).

Pankreasda salgılanan sitokinler ve mediatörler tahrip edici etkiler meydana getirir. Bu sitokinler kendilerinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimlerini artırır ve ortaya çıkan tablo ağırlaşır. Akut pankreatitte fonksiyon gören sitokinler öncelikle interlökin-1 (IL-1) ve TNF- α ' dır. Bu mediatörler akut pankreatitte görülen birçok lokal ve sistemik komplikasyondan sorumludurlar (91).

Pankreasın ekzokrin salgısı üzerine hormonal ve nöronal kontrol mekanizmaları mevcuttur. Hormonal kontrolde temel olarak sekretin ve kolesistokinin rol alır. Bunların dışında daha az olarak da gastrin, glukagon gibi diğer bazı hormonlar da etkilidir. Nöronal kontrolden N. vagus sorumludur. Direkt vagal uyarı, pankreatik salgıya neden olur.

Ekzokrin salgı; sefalik, gastrik ve intestinal faz olmak üzere üç fazda oluşur. Yemeği düşünmek veya kokusunu almakla sefalik faz başlar, ardından yemeğin mideye girmesi ile gastrik distansiyon oluşur ve gastropankreatik vagovagal refleks ile pankreas salgısı uyarılır. Bu faza gastrik faz denir. Daha sonra kimusun duodenuma girmesi ile intestinal faz başlar ve sindirim gerçekleşir(92,93).

6. AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit, pankreas enzimlerinin doku içerisinde otoaktivasyonu sonucu oluşan inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık, pankreasda minimal ödemden hemorajik nekroza, hatta endokrin ve ekzokrin fonksiyonların da bozulabileceği fibroze kadar değişkenlik gösterebilen geniş bir spektrum içerisinde klinik verir.

Önceleri; hastalığın prognozunu belirlemede klinik semptomlarının şiddetine göre karar verilirken, daha sonraları psödokist, apse gibi komplikasyonların varlığı daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Bunlara ek olarak ilerleyen zamanlarda prognozu belirlemede Ranson ve Imrie prognostik kriterleri ve APACHE skorlama sistemi değerlendirilmede kullanılmaya başlanmıştır (34,35,36). İlk sınıflamayı Beger ve Buchler, şiddetli akut panreatit için pankreatik nekroz kavramını yeni bir kriter olarak önererek yapmışlardır (Tablo 1). Daha sonra 1992 yılında toplanan Atlanta Konsensusu'nda pakreatit ve komplikasyonları için ortak bir sınıflama oluşturulmuştur (Tablo 2) (35).

Beger Sınıflaması
1- Ödematöz tip
2- Nekrotizan tip a-Steril b-Enfekte
3- Pankreas Apsesi
4- Psödokist

Tablo 1 Beger Sınıflaması

Atlanta Sınıflaması
1-Hafif Tip
2-Ağır tip a-Steril b-Enfekte
3- Pankreas Apsesi
4- Psödokist
5- Pankreatik Sıvı

Tablo 2 Atlanta Sınıflaması

Akut pankreatit genellikle nekroz içermeyen hafif formda karşımıza çıkar. Bu hastalarda sadece pankreasın boyutları ödeme bağlı olarak artmıştır. Mevcut tabloya nekrozun eklenmesi ise hastalık tablosunun ağırlaştığını gösterir (5-6). Pankreasda % 30'dan fazla nekroz bulunan hastaların % 30-40'ında sekonder enfeksiyon oluşur. Akut pankreatite bağlı mortalitenin yaklaşık % 80'inden bu sekonder pankreatik enfeksiyonlar sorumludur (7-8). Klinik bulgular arasında en sık izleneni karın ağrısıdır. Hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak hipotansiyon, peripankreatik alanda sıvı birikimi, asit-baz dengesinde değişiklik, elektrolit bozuklukları ve sekonder

enfeksiyonlara bağılı olarak sepsis gibi değışik klinik prezentasyonlar da ortaya çıkabilir (9).

6.1. Etyoloji

Safra taşları ve alkolizm akut pankreatit olgularının %80-90'ından sorumludur. Kalan %10-20'lik kısım ise travma, cerrahi, ilaçlar, heredite, enfeksiyon ve toksinler gibi çeşitli nedenler ya da idiopatik olarak da görülebilir.

Safra Taşları (bilyer pankreatit): Safra taşlarının pankreatite neden olma mekanizması tam olarak açık olmamakla beraber 1901'de Opie tarafından ortaya atılan ortak kanal teorisine göre, safra ve pankreas kanallarının birleşim yerinde taşın neden olduğu obstrüksiyon sonucu safranın pankreatik kanala reflüsünün pankreatite neden olduğu düşünölmüştür. Fakat bu teorinin gerçekliğı konusunda şüpheler mevcuttur. Çünkü yapılan anatomik çalışmalarda, safra taşının yerleşerek akımı engellediğı uygun uzunluktaki bir ortak kanal, ancak küçük bir hasta grubunda saptanabilmiştir (37,38).

Alkolizm (Alkolik pankreatit): Alkolün nasıl akut pankreatite yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Sadece bir kez ve az miktarda alkol alımından sonra akut pankreatit gelişebilmekle beraber hastalık genellikle, en az iki yıl ama daha sıklıkla 10 yıldan fazla alkol kullanımı olan kişilerde görülür. Genel kanı, alkolün veya metabolitlerinden birinin direk veya indirek toksik etkisine bağılı olarak akut pankreatit oluştuğı yönündedir. Ayrıca alkol, oddi sfinkterini kasar ve pankreatik salgıyı artırır. Bunun sonucu olarak da duktal hipertansiyon oluşur ve pankreatit gelişebilir. Alkolün, pankreatik salgının protein konsantrasyonu artırdığı bilinmektedir. Sonuç olarak alkolün, nidus oluşumunda artışa ve ilerleyen dönemlerde kalsifikasyon oluşumunun artmasıyla akut pankreatite neden olabileceğı de ileri sürölmektedir (39).

Travma: Travmanın akut pankreatite neden olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda araç içi trafik kazalarında emniyet kemerine bağılı travma sonrası pankreatit ve pankreatik yaralanmalar bildirilmiştir. Künt karın travmalarından sonra %1-3 oranında pankreatit görölmektedir. Bu vakalarda hastalığın prognozunu ve mortaliteyi tayin eden ana faktör travmaya bağılı diğerkarın içi organ yaralanmalarının olup olmadığıdır (40).

Postoperatif Pankreatit: Postoperatif dönemde pankreatit gelişme insidansı bütün operasyonlarda %1'den azdır. Biliyer operasyonlarda ise bu oran %5-10'a kadar çıkabilir. Pankreas yakınlarında gerçekleştirilen operasyonlarda, damarsal yapı hasarı, direkt pankreas doku hasarı veya pankreas kanallarında tıkanmaya neden olabilecek girişimler, postoperatif dönemde pankreatite sebep olabilirler (41,42).

İlaçlara Bağlı Pankreatit: Kullanımı sonrası pankreatit görülme ihtimali en yüksek olan ilaçlar; kortikosteroidler, östrojen içeren kontraseptifler, azotioprin, tiazid grubu diüretikler, furosemid, 6-merkaptopurin, metildopa, sülfonamidler ve tetrasiklinlerdir.

Ailevi Pankreatit: Mevcut olan bir genetik defekt sonrası oluşan ailevi pankreatit olgularında ataklar genellikle çocukluk çağında başlar. Çoğu hastada ilerleyen dönemlerde kronik pankreatit gelişir ve bu hastalarda pankreas karsinomu normal popülasyondan daha sık görülür (43).

Enfeksiyon, Toksinler ve İdiopatik Pankreatit: Enfeksiyöz pankreatitte etkenin, duodenum veya safra yollarından gelme olasılığı olmakla beraber, hematojen veya lenfatik yolla taşınma da mümkün olabilir. Ayrıca direk komşuluk yolu ile civardaki organların enfeksiyonları da pankreasa atlayabilir. Pankreatite yol açabilecek herhangi bir faktör saptanamayan hastalar ise idiyopatik pankreatit grubunu oluşturmaktadır.

6.2. Patoloji

Sık görülen patolojik olaylar ödem, yağ nekrozu, kanama, parankim nekrozu ve süpürasyondur. Pankreatitin erken evrelerinde yalnızca interstisiyel ödem vardır. Bunu fokal ya da yaygın nekroz alanları izler (29,5). Arter ve arteriollerin nekrozu, hemorajiye yol açar. Daha sonra sekonder bakteriyel bir yayılma ortaya çıkar. Buda pek çok alanda süpüratif nekroz ve apse odaklarına yol açar. Hastanın tedavi ile yaşaması durumunda yıkım alanları geriler ve bunun yerinin fibrozis, kalsifikasyon ve duktal dilatasyonlar alır (94).

6.3. Klinik

Akut pankreatit hastalarında genellikle hastaların doktora başvuru nedenleri fazla miktarda alkol kullandıktan veya ağır bir yemekten sonra epigastrik bölgeden sırta vuran şiddetli karın ağrısıdır. Ağrı kuşak tarzında yayılım gösterir. Ağrının kuşak tarzında olması, pankreatit için karakteristiktir. Ağrı enflamasyon yatışana

kadar devamlı olarak künt ya da batıcı tarzda devamlılık gösterir. Ağrının şiddeti hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile doğru orantılıdır. Başlangıçta şiddetli ağrıya rağmen batin muayenesinde defans ve hassasiyet yoktur, bunun nedeni pankreasın retroperitoneal yerleşimli olmasıdır. Fakat epigastrik hassasiyet, akut pankreatitin değişmez bulgusudur ve hemen hemen tüm hastalarda görülür (95).

Olguların %70-90'ında ateş mevcuttur. Vücut ısısının 39°C'yi aştığı durumlarda; enfekte pankreatik nekroz, apse, pnömoni ve kolanjit gibi komplikasyonların varlığı düşünülmelidir. Şiddetli ataklarda hastalarda hipovolemik şok bulguları olabilir, bunun sebebi retroperitoneal bölgeye ve periton boşluğuna aşırı miktarda sıvı geçişidir.

Lomber bölgede ve periumblikal bölgede fasiyal tabakalar arasında subkutan dokuya kanlı asitin yayılması sonucu ekimoz benzeri mavimsi lekeler oluşabilir (Grey Turner ve Cullen belirtisi). Hastalarda barsak seslerinin azalması ve subileus tablosu görülebilir. Hastalığın şiddetli seyrettiği hastalarda epigastriumda ele gelen kitle oluşması psödokist oluştuğunu akla getirmelidir (96).

Retroperitoneal alanda meydana gelen yağ nekrozu, kandan fazla miktarda kalsiyum kaybına yol açar ve karpopedal spazma neden olabilir. Hipokalsemik tetani %1'den daha az rastlanan nadir bir bulgudur.

Hastaların yaklaşık %25'inde sarılık görülür. Bunun sebebi, pankreatitin de etyolojisinde bulunan koledok kanalı taşları veya enflame ödemli pankreasın koledoga dıştan basısı nedeniyle tıkanma olmasıdır.

Akut pankreatit olgularında %20-40 oranında pulmoner komplikasyonlar görülür. Bunun sebebi inflamatuvar mediatörlerin diyafragmatik lenfatikler aracılığıyla toraksa geçmesi ile oluşan alveolar harabiyettir(97). Pulmoner bulguları olan olgularda sol tarafta plevral efüzyon, akciğer bazallerinde atelettazi ve infiltrasyon görülebilmektedir. Hastalığın şiddetine bağlı olarak hastalarda ARDS gelişebilir ve bu kötü prognoz işaretidir. Ayrıca hastalarda pankreas apsesi de görülebilir. Bu durum geç komplikasyon olup yaklaşık 1-4 hafta sonra ortaya çıkar. Akut pankreatitli hastaların yaklaşık beşte birinde akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu hastalarda da prognoz kötü ilerlemektedir (98).

6.4.Tanı

6.4.1. Laboratuvar Bulguları:

Amilaz: Eskiden değişik testler arasında en kolay uygulananı ve en spesifik olanı olarak kabul edilen serum amilaz seviyesinin ölçümü, bugün o kadar güvenilir bir tanı metodu olarak kabul edilmemektedir. Amilaz değeri pankreatitli hastaların 3/4'ünde yükselir fakat amilaz düzeyi ile akut pankreatitin prognozu arasında tam bir kolerasyon yoktur. En yüksek seviyesine genellikle 12-72 saat arasında ulaşır ve 7-10 güne kadar serumda yüksek seviyede kalabilir. Alkolik pankreatitte serum amilaz düzeyleri genellikle daha düşük olarak saptanır. Sensitivitesi ve spesifitesi yüksek değildir. Bu nedenle tek başına tanı testi olarak kullanılması doğru değildir. Akut pankreatit atağı üzerinden 10 gün geçmesine rağmen halen amilaz yüksekliği mevcutsa apse veya psödokist gibi komplikasyonların varlığını düşündürmelidir. Erken dönemde amilaz seviyesinin normal değerlere gelmesi halinde akut pankreatitin iyiye gitmekte olduğunun düşünülebileceği gibi bu durumun yaygın pankreas hasarı sonucu da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (44, 45). Amilaz, pankreas dokusuna özgün değildir. Vücutta birçok dokudan salgılanabilir. Akut pankreatitli hastalarda kan amilazı normale indikten sonra da, idrar amilazı, 10 güne kadar yüksek kalabilir. Ayrıca akut pankreatitli hastalarda gelişmesi mümkün olan intraabdominal sıvılarda veya akciğerde biriken sıvılarda da amilaz değeri, serum amilazından beş kata kadar yüksek bulunabilir (46).

Lipaz: Akut pankreatit atağı geçiren kişilerde lipaz, %90'a yakın oranlarda yüksek bulunur. Pankreatit için amilazdan daha spesifiktir ancak peptik ülser perforasyonu, kolesistit, mezenter emboli gibi durumlarda da yükselebilir ve karaciğer ve mideden de salgılanan bir enzimdir. Böbrekten tamamen emildiği için idrarda da görülmez. Alkolik pankreatitte lipaz, amilaza oranla daha fazla artar (46). Lipaz/Amilaz oranının yüksek olması alkolik pankreatit lehine değerlendirilebilir.

Diğer parametreler: Glukoz, SGOT, SGPT, alkalin fosfataz, bilirübin düzeyi yükselmiş olabilir. Genelde orta derecede bir lökositoz vardır, ancak süpüratif komplikasyonların olmadığı bir durumda lökosit sayısının 12000'in üzerine çıkması beklenmez (47,48). Sıvı kaybına bağlı hematokrit yükselebilir. Ağır vakalarda sıvı açığına bağlı böbrek yetmezliği bulguları olabilir. Serum kalsiyum değerinde düşüklük izlenebilir. Bunun sebebi negatif akut faz reaktanı olan albümin kaybı ve

kalsiyumun yağ nekrozu sonrasında yağ asitleriyle kompleks oluşturarak çökmesidir. Tüm akut hadiselerde olduğu gibi akut faz reaktanlarında artış saptanır. Bunların içinden CRP’deki artış prognozunu değerlendirilmesinde yararlıdır olabilir (49).

6.4.2. Radyolojik Tetkikler

Radyolojik inceleme yöntemlerinin gelişmesi sayesinde akut pankreatitli hastalarda tanı koyma işlemi kolaylaşmıştır. Ayrıca hastalığın yaygınlığının belirlenmesi, olası komplikasyonlarının ve prognozunu tayininde de çok değerli bulgular elde edilebilmektedir.

Direk Grafler: Günümüzde ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi daha ayrıntılı görüntüleme yöntemleri olmasına rağmen direk graflerin hastalığın takibi ve olası gelişmiş komplikasyonları göstermede rolü vardır. Daha kolay ve hızlı çekilebilme ve sonuçlarının erken alınması nedeniyle kullanımı devam eden tetkiklerdir. Direk karın graflerinde, akciğer graflerinde ve baryumlu graflerde çeşitli direk ve indirek bulgular izlenebilir (Tablo 3)(50)

Direkt karın grafisinde elde edilen bulgular
Retroperitoneal yağ dokusu nekrozu ve inflamasyona bağlı organ konturlarında (psoas kası ve böbrek) belirsizleşme ve sol çevresinde radyolüsen halka
Asite bağlı silik görünüm
Pankreasa komşu ince barsak ansındaki lokal ileusa bağlı “Sentinel loop” belirtisi
Transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı transvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (Cut-off belirtisi)
Paralitik ileusa bağlı seviyeli görünüm
Mezenter infarktüsü gelişmişse barsak duvarında parmakla basılmış gibi görünüm
Perforasyona yolaçmış ise sağ subdiyafragmatik bölgede serbest hava varlığı
Kronik pankreatit sonucu pankreasta oluşan kalsifikasyonlar
Akciğer grafisindeki bulgular
Plevral effüzyon
Her iki diafragma da yükselme
Bazolateral diskoid atelektaziler
Pulmoner ödem bulguları
Baryumlu kontrast graflerdeki bulgular
Duodenal C lupta genişleme, mukozada ödem, rölyefte silinme
Papilla Vaterideki büyümeye bağlı hemisferik dolma defekti
Basıya bağlı olarak mide boşalmasında gecikme

Tablo 3: Direk Grafi Bulguları

Ultrasonografi (USG): Ultrasonografi; ucuz, noninvazif ve gerektiğinde kolaylıkla tekrarlanabilen bir tetkidir. Bu avantajlara karşın pankreasın retroperitoneal bir organ olması nedeniyle hastaların yaklaşık %30' unda pankreas barsak gazı nedeniyle optimal olarak değerlendirilememektedir. Pankreasta ödem ve boyutlarında artış, ekojenitede azalma, pankreatik kanallarda dilatasyon, apse ve pankreasda kalsifikasyonlar değerlendirilebilir. Ayrıca USG özellikle pankreatit etyolojisinde sıklıkla izlenen hepatobilier sistem hastalıklarının gösterilmesinde çok faydalıdır (50).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Bilgisayarlı tomografi, retroperitoneal alanın değerlendirilmesinde sahip olduğu üstünlük sebebiyle akut pankreatit tanısında ve komplikasyonlarının görüntülenmesinde en yararlı yöntemdir. İntravenöz kontrastlı BT incelemesi ile hafif akut pankreatit olgularında sadece pankreatik genişleme, ödem ve inflamasyon, pankreasın sınırlarında düzensizleşme ve genişleme izlenebilirken daha ileri vakalarda pankreatik nekroz, peripankreatik hemoraji, psödokist ve apse gibi komplikasyonlar da gösterilebilmektedir. BT' nin safra yolları patolojisini göstermede etkinliği sınırlıdır. Bu nedenle pankreatit etyolojisinin değerlendirilmesinde USG ile birlikte kullanılması uygundur.

Akut pankreatitli hastalarda çekilen batın BT değerlendirilmesi sonucunda elde edilen bulgular ile Balthazar tarafından bir sınıflandırma oluşturulmuştur. BT bulgularının derecelendirilmesi ve nekroz oranına göre tespit edilen skor beraber değerlendirilerek bir şiddet indeksi belirlenir (Tablo 4)(51). Şiddet indeksi 3'ün altında olan hastalarda mortalite ve morbidite oldukça düşüktür. İndeks değeri 2-7 arasında olanlarda mortalite %6, morbidite %35 iken; şiddet indeksi 6'nın üzerinde olan hastalarda ise mortalite %17, morbidite ise %92 tespit edilmiştir (51).

BT bulgusu	Derece skoru
Normal pankreas	0
Pankreasın fokal yada difüz büyümesi	1
Peripankreatik enflamasyonla birlikte bezin anormal görünüşte oluşu	2
Tek yerleşimli sıvı birikintisi	3
Pankreasın bitişiğinde iki ya da daha fazla sıvı birikinti odağı ve/veya pankreas içinde ya da dolayında gaz varlığı	4
Nekroz oranı (%)	Nekroz skor
Yok	0
% 30'dan az	2
% 30-50 arası	4
% 50'den çok	6

Tablo 4: Balthazar Sınıflaması

Endoskopik incelemeler: ERCP (endoskopik retrograt kolanjiopankretografi), hem tanı hem de tedavi olanağı sağlayan önemli bir tetkiktir. Bu yöntem ile yapılan sfinkteretomi sonrası duktal dekompresyon sağlanabilir ve pankreatitin ilerlemesi önlenir.

ERCP yapılarak taş düşürülen hastalarda yapılan işlemin safra yolu basıncını düşürmesine sekonder klinikte iyileşme izlenmektedir (52). Bazı merkezlerde koledok taşı olan hastalarda operasyon gerekmesi halinde operasyon öncesinde ERCP her vakada yapılmaktadır(53, 54).

Klinik durumu iyi olan, yoğun bakımda takip gerekliliği olmayan biliyer akut pankreatit olgularında elektif şartlarda ERCP önerilmektedir fakat klinik durumu kötü olan hastalarda ERCP ve sfinkterotomi uygulaması önerilmemektedir (52). ERCP işleminin en büyük avantajı aynı zamanda tedavi amacıyla da kullanılabilir olmasıdır. Bu sayede operasyona gerek kalmadan etyoloji ortadan kaldırılır ve cerrahinin getirebileceği olası morbiditelerden kaçınılmış olur.

Endoskopik USG, diğer görüntüleme yöntemleri ile ortaya koyulamayan minör taşların gösterilmesinde çok etkilidir. ERCP' ye göre daha az girişimsel olması, x ışını kullanılmaması nedeniyle oldukça etkili ve aynı zamanda güvenli bir yöntemdir. Fakat göreceli olarak yeni bir teknoloji olması nedeniyle yetişmiş personel ve deneyim eksikliği nedeniyle çok fazla merkez tarafından kullanılamamaktadır (55, 56).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): PET, işaretli C-11 asetatları ile yapılan PET incelemesinde akut pankreatitte azalmış tutulum izlenir. Fakat F-18 ile işaretli fluordeoksiglikoz (FDG) akut pankreatit hastalarında pankreas hücreleri tarafından tutulmaz, bu sayede pankreas kanseri ve akut pankreatit ayırıcı tanısı yapılabilir. PET incelemesi akut pankreatitten ziyade pankreas kanseri olan hastalarda postoperatif rekürrensini değerlendirilmesinde çok yararlıdır(57).

6.5. Prognoz

Hastaneye karın ağrısı ile başvuran ve akut pankreatit tanısı koyulan hastaların büyük çoğunluğunda ılımlı bir klinik tablo ile seyreden hafif seyirli pankreatit izlenir. Fakat hastaların % 20-30'unda ağır ve fatal seyirli bir klinik ortaya çıkabilir. Prognoz tayininde dünyada en çok kabul gören ve kullanımı en yaygın olan kriterler Ranson kriterleridir (Tablo 5)(99). Ranson skoru ile prognoz arasında kolerasyon mevcuttur. Ranson kriterlerine göre mortalite oranlarını değerlendirecek olursak;

bir veya iki pozitif ise %0,9

3-4 pozitif kriter varsa %16,

5-6 pozitif kriter varsa %40,

6 ve üzeri pozitif kriter durumunda %100 olarak kabul edilmektedir.

Ranson kriterlerinin sık kullanılmasına rağmen bazı eksiklik ve dezavantajları mevcuttur. Bunlar; değerlendirmede 2 günlük süreye ihtiyaç olması, ödematöz ve nekrotizan pankreatit ayırımı yapmaya imkan vermemesi ve duyarlılığının düşük olmasıdır (58). Imrie kriterleri ise akut pankreatitin prognozunu değerlendirmede kullanılan bir başka sistemdir (Tablo 6) (59). APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) II skoru yine prognoz değerlendirmede kullanılabilir fakat daha karmaşık olması nedeniyle kullanımı diğer kriterlere göre biraz daha zordur (Tablo 7) (60). APACHE II ilk başvuruda, hospitalisasyon esnasında takiplerde prognozu belirlemek için birçok defa hesaplanabilir. Bu sayede prognozdeki değişiklikler yakından takip edilebilir.

İlk gelişte	48 saat içinde
Yaş >55	Htc'de düşme >%10
Lökosit >16000/mm ³	BUN'da artış >5 mg/dl
Glikoz >200 mg/dl	Kalsiyum < 8 mg/dl
LDH >350 U/L	PaO ₂ < 60 mmHg
SGOT >250 U/L	Baz Defisiti >4 mEq/L
	Sıvı Açığı >6 L

Tablo 5: Ranson Kriterleri

Yaş	>55
Lökosit	>15000/mm ³
BUN	>45 mg/dl
Glikoz	>180 mg/dl
Albümin	<3,2 g/dl
Kalsiyum	<8 mg/dl
PaO ₂	<60 mmHg
LDH	>500 U/L

Tablo 6: Imrie Kriterleri

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	YÜKSEK DEĞERLER				DÜŞÜK DEĞERLER				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
ISI (Rektal) (°C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
ORT.ARTER BASINCI (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
KALP ATIM SAYISI (vuru / dk)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
SOLUNUM HIZI (SS / dk)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon: A-aDO ₂ veya PaO ₂ a- FiO ₂ 0,5 A-aDO ₂ (mmHg) b- FiO ₂ < 0,5 PaO ₂ (mmHg)	≥ 500	350-499	200-349		<200 >70	61-70	7.25-7.32 7.15-7.24	55-60	<55 <7.15
ARTERİYEL pH	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		120-129	111-119	≤ 110
SERUM SODYUM (mMol / L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
SERUM POTASYUM (mMol / L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4		<0.6		
SERUM KREATİNİN (%mg / dl)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		20-29.9		<20
HEMATOKRİT (%)	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		1-2.9		<1
LÖKOSİT (mm ³ X1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9				
NÖROLOJİK PUAN	15 - GCS								
(A)- TOTAL AKUT FİZYOLOJİK SKOR (AFS) (12 Verinin toplamı)									
(B)- YAŞ PUANLARI: 44 - 0 45-54 - 2 55-64 - 3 65-74 - 5 75 - 6	(C)- KRONİK SAĞLIK DURUMU: Hastanın geçmişinde ciddi organ sistem yetmezliği veya immün supresyon öyküsü varsa*; a- Opere edilmemiş veya acil postoperatif hastalar için 5 puan, b- Elektif postoperatif hastalar için 2 puan eklenir.						APACHE II SKORU A()+B()+C()=		

Tablo 7: APACHEE II Skorlama Sistemi

6.6. Tedavi

6.6.1. Cerrahi Dışı Tedaviler

Akut pankreatit tedavisinde öncelikli tedavi çoğunlukla medikaldir. Öncelikle bezin ekzokrin fonksiyonlarının azaltılması, hastanın ağrısının kesilmesi ve hastanın metabolik durumunun dengede tutulması yönünde tedaviler başlanır.

Hafif ya da orta şiddetteki pankreatitlerde nazogastrik dekompresyon hastalığın seyrini etkilememektedir. Fakat oral alımın durdurulacağı ve mide salgısının dışarı alınması gereken, nekroz ile ilerleyen ağır akut pankreatit vakalarında nazogastrik sonda uygulaması gerekmektedir. Ağır hastalarda ek olarak oluşabilecek stres ülserleri ve oluşabilecek üst gastrointestinal sistem kanamalarını önlemek amacıyla mide koruyucu medikasyon da tedaviye eklenmelidir (61).

Akut pankreatitin medikal tedavisinin en önemli basamaklarından birisi de hastada mevcut olan şiddetli ağrının tedavi edilmesidir. Bunun için morfin ve türevi narkotik analjezikler de dahil olmak üzere kuvvetli ilaçların verilmesinden kaçınılmamalıdır. Morfinin oddi sfinkterini kastığına dair bilgiler mevcuttur fakat bu durum akut pankreatit tedavisinde morfin kullanımı açısından uygulamada önemli değildir bu nedenle birçok otör bu durumu akut pankreatit tedavisinde morfin kullanımını sınırlayıcı bir faktör olarak görmemektedir (61, 62).

Akut pankreatit tanısı koyulan hastalarda organ yetmezliği bulguları (hipoksi, hipotansiyon, üremi, gastrointestinal sistem kanaması) ve bilgisayarlı tomografide nekroz bulguları varsa yoğun bakım şartlarında takip yapılmalıdır. Yeterli sıvı replasmanına rağmen vazopressör ajanların kullanımına ihtiyaç olabilir. Dopamin, böbrek ve pankreasın kanlanması azalmaya yol açmaması nedeniyle diğer vazopressör ajanlara kıyasla daha avantajlıdır.

Hastaların takiplerinde sıvı-elektrolit dengesinde düzeltilmesi gereken bozukluklar sıklıkla meydana gelir. Özellikle K, Na ve Ca düşüklüğü olan hastalarda açık hesaplanmalı ve replasman yapılmalıdır. Ca düşüklüğü olan hastalarda hipoalbüminemi olup olmadığı mutlaka kontrol edilmeli ve replasman kararı düzeltilmiş Ca değeri dikkate alınarak yapılmalıdır. (61).

Eskiden klasik yaklaşım olarak akut pankreatit hastalarında beslenme desteğinde Total Parenteral Nutrisyon (TPN) mutlak olarak tek seçenek olarak görülmekteydi. Çünkü oral beslenme sonrası pankreas ekzokrin salgısı artacak ve

linik daha kötüleşecek düşüncesi mevcuttu. Fakat parenteral tedavi verilen hastalarda hiperglisemi ve kateter ile ilişkili sepsis gibi komplikasyonların artmasıyla bu konudaki araştırmalar arttı. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada enteral nütrisyonun (EN) önemi vurgulanmaya başlamıştır. Tedavi esnasında sekonder enfeksiyonun en sık sebebi, bağırsaklardan peritona bakteri translokasyonudur. Bunun önüne geçmek için gereken ise fizyolojik beslenme yolunun kullanılmasıdır. Bu sebeple EN çok önemlidir. EN ile parenteral nutrisyonu karşılaştıran çalışmalarda; EN' un daha fizyolojik olması nedeniyle enfeksiyon, şeker yüksekliği ve katater kaynaklı diğer komplikasyonlarda kayda değer azalma olduğu izlenmiştir. Ayrıca EN alan hastalarda inflamatuvar yanıtın da daha iyi olduğu gösterilmiştir(62). Kullanılacak TPN solüsyonlarında esansiyel yağ asidi içeren yüksek enerji veren formlar kullanılabilir. Eğer hastalar takip esnasında herhangi bir cerrahi operasyona alınırsa bu hastalara beslenme jejunostomisi koyulması ilerleyen dönemlerde enteral beslenmenin daha etkin kullanılmasına olanak sağlayacaktır.

Hastalar enteral beslenmeyi tolare edebilecek klinik duruma geldikten sonra özellikle glutamin, arginin ve $\omega 3$ yağ asidi, içeriği yüksek ürünler ile beslenme desteklenmelidir (61, 62, 63, 64).

Akut pankreatit vakaları safra yollarının normal şartlarda enfekte durumda olmaması nedeniyle her zaman steril olarak başlar fakat ilerleyen dönemlerde sekonder enfeksiyonlar gelişebilir. Bu nedenle öncelikle profilaktik antibiyoterapi başlanması uygun olacaktır. Pankreatik enfeksiyona yol açan en sık etken E.Coli'dir. Tedavide kullanılacak ajanlar asiner hücrelere penetre olarak etkin doku konsantrasyonları sağlamalıdır. Bunu sağlayan, dolayısıyla akut pankreatit tedavisinde en çok etkili olan antibiyotikler kinolon ve karbapenem grubu antibiyotiklerdir (65). Yapılan çalışmalarda bir karbapenem türevi olan imipenem ile tedavi edilen akut pankreatit hastalarında sepsis insidansında anlamlı azalama izlenmiştir (66). Cefuroksim, amfoterisin-B gibi antibiyotiklerle yapılan çalışmalarda da bu ilaçların da etkili olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (67).

Akut pankreatitli hastaların medikal tedavisinde uygulanabilen bir diğer yöntem ise pankreas ekzokrin salgısının azaltılmasıdır. Bunun için antikolinerjikler, kalsitonin, somatostatin gibi ajanlar kullanılabilir (64). Pratikte somatostatin analogu olan octreotid kullanılır. Güncel kullanımda olmayan fakat deneysel çalışmalarda

serbest oksijen radikal yakalayıcıları ve ksantin oksidaz inhibitörleri de akut pankreatit tedavisinde faydalı bulunmuşlardır(68,69).

ERCP ve endoskopik sfinkterotomi (ES) akut pankreatitli hastaların tedavisinde kullanılabilecek bir diğer cerrahi dışı yöntemdir. ERCP ile birlikte ES yapılan akut pankreatit hastalarında morbiditenin azaldığı gösterilmiştir. Fakat ERCP sonrası steril nekrozu olan hastalarda nekroze alanın enfekte olması ciddi bir risktir.

6.6.2. Cerrahi Tedaviler

Akut pankreatit tedavisinde tek cerrahi endikasyon enfekte nekrozdur. Bunun dışında sadece komplikasyonların gelişmesi durumunda cerrahi uygulanabilir.

Ağır akut pankreatitlerin yaklaşık yarısı enfekte olur. Nekroz oranı dikkate alınarak yapılan sınıflama şu şekildedir:

Fokal	: nekroz < 50 gr ise
Yaygın	: nekroz 50-120 gr ise
Subtotal	: nekroz 120-190 gr ise
Total	: nekroz >190 gr ise

Pankreastaki nekrozun artması ile peripankreatik doku hasarı ve asit oluşumu da artmaktadır (70). Akut pankreatit tedavisi için yapılan cerrahi müdahalelerde amaç nekrozun temizlenmesi ve pankreatik salgının dışarı drenajıdır. Nekrotizan pankreatit, progresyonu tam olarak kestirilemeyen bir tablo olduğu için bu hastaların cerrahisinde değişik prosedürler uygulanabilir.

Pankreatektomi (total ya da subtotal): Nekrozun yaygınlığı ile ilişkili olarak distal pankreatektomi veya total pankreatektomi yapılabilir. Rezeke edilecek doku miktarındaki artış ile morbidite ve mortalite riski de artacaktır.

Perkütan Drenaj: Peritoneal ve retroperitoneal alanlardaki koleksiyonların ikisinin de drenajı yapılabilir. Fakat bu yöntem nekrozun ilerlediği kliniği ağır hastalarda yeterli olmayacaktır (71).

Nekrozektomi + Drenaj: Nekrozun ilerlediği vakalarda hasta operasyona alınarak nekrotik alanlar tamamen eksize edilir ve daha sonra oluşabilecek koleksiyonları önlemek amacıyla operasyon bölgesine drenler yerleştirilir. Bu işlem sonrası tekrarlayan müdahalelerde bulunmak gerekebilir (72).

Nekrozektomi + triple ostomi (gastrostomi + jejunostomi + koledok T tüp drenaj): Günümüzde çok fazla tercih edilen bir prosedür değildir çünkü drenaj işlemi sonrası açılan ostomilere bağlı komplikasyon ve morbiditeler oluşabilmektedir. Yapılan radikal işleme rağmen sadece drenaj yapıp ostomi açılmayan hastalara oranla anlamlı iyileşme saptanmamıştır (73).

Nekrozektomi + Sürekli periton lavajı (Beger tekniği): Bu yöntem beger tarafından klasik nekroz debritleme sonrasında operasyon lojuna daha sonra yıkama ve drenajı sağlamak amacıyla drenlerin yerleştirilmesi şeklinde uygulanmıştır. Amaç postoperatif takiplerde oluşabilecek yeni nekrozların ve toksik materyalin yıkama yoluyla ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Drenden steril izotonik verilir ve tekrar aspire edilerek işlem tekrarlanır. Drenden gelen sıvının renginin açıldığı, drenaj mayinden çalışılan amilaz ve lipaz değerlerinin gerilediği ve drenaj kültürünün temiz geldiği hastalarda yıkama işlemi sonlandırılır (74).

Nekrozektomi + Planlı relaparotomiler için open abdomen: Bu cerrahi yöntemin de temeli nekrozektomiye dayanmaktadır. Burada amaç zamanında yapılan tekrarlayan nekrozektomiler ile pankreasta oluşan yeni nekrozların ve toksik maddelerin temizlenerek hastanın septik tabloya girmesini önlemeye çalışmaktır. İşlem birkaç defa uygulanacağı için hastalar open abdomen veya Bogota bag yöntemi ile kapatılarak takip edilir. Bu işlem yeni nekrotik doku oluşumu sona erene kadar gün aşırı olarak tekrarlanır(75). Hemodinamisi stabil olmayan hastanın sürekli anestezi alması nedeniyle oluşabilecek morbidite ve mortaliteler nedeniyle günümüzde çok fazla kullanılan bir yöntem değildir.

6.7. Akut Pankreatitin Komplikasyonları ve Komplikasyonları Tedavisi

6.7.1. Sistemik Komplikasyonlar

Sıvı-elektrolit bozukluğu: Akut pankreatit nedeniyle takip edilen hastalarda erken dönemde görülen en sık komplikasyondur. Pankreatitten erken ölümlerin en sık sebebidir. Bu durumdan kana geçen vazoaktif maddelerin neden olduğu vazokonstriksiyon veya vazodilatasyonlar sorumludur. Tedavisinde hastaların yakın monitörizasyonu, aldığı-çıkardığı takibinin yapılması ve uygun elektrolit replasmanı yapılması önemlidir.

Akut böbrek yetmezliği: Renal damarlarda oluşan vazokonstriksiyona sekonder olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Bu vazokonstriksiyondan ise

pankreasın salınan inflamatuvar mediatörler suçlanmaktadır. Ayrıca sekonder pankreatik enfeksiyonlar sonrasında gelişen sepsis durumlarında da ortaya çıkmaktadır. Tedavide nefrotoksik ajanlardan kaçınılması, verilen antibiyotiklerin böbrek dozunda uygulanması, yeterli sıvı replasmanı ve gereğinde diyaliz uygulanmalıdır.

Hiperglisemi: Hipergliseminin en sık nedeni hiperglukagonemidir. Ayrıca travmaya metabolik yanıt olarak da hiperglisemi gelişir. Genellikle müdahale gerektirmez fakat glukoz düzeyleri 350-400mg/dl' yi geçerse subkutan insülin verilmesi veya insülin infüzyonu başlanması gerekebilir.

Fibrozis: Pankreas sekresyonlarının intraabdominal ve retroperitoneal bölgelere yayılması durumunda bu alanlarda bridler ve fibrozis oluşabilir. Genellikle herhangi bir müdahaleye ihtiyaç duyulmaz.

Trombositopeni: Kronik pankreatitli hastalarda trombositopeni gelişmesi halinde v. splenika mutlaka değerlendirilmelidir. Çünkü bu tablonun en sık sebebi splenik bu vende oluşan trombozlardır.

Hipokalsemi: Her zaman tedavi gerektirmez. $Ca < 8$ mg/dl olmadıkça veya asemptomatikse replasmana gerek yoktur. Kalsiyum tedavisine rağmen hipokalsemi bulguları düzelmiyorsa veya Ca değeri normale gelmiyorsa hipomagnezemi olabileceği akılda tutulmalıdır.

Plevral efüzyon: İntraabdominal sıvının transdiyafragmatik olarak veya retroperitoneal alandan plevral alana difüzyonu sonrası meydana gelir. Plevral sıvıdan alınan örneklerde amilaz değeri yüksek çıkar. Bu hastalarda tüp torakostomi ile efüzyon drenajı yapılabilir (76, 77, 44, 52).

6.7.2. Lokal Komplikasyonlar

Peripankreatik koleksiyon: Hastaların yaklaşık yarısında radyolojik yöntemlerle gösterilebilen sıvı koleksiyonu izlenir. Bu koleksiyon nedeniyle ilerleyen zamanlarda apse oluşabilir. Kliniğin ağır seyrettiği hastaların %90'ına yakınında peripankreatik alanda değişik miktarlarda koleksiyon meydana gelir fakat genellikle yarıdan fazlasında spontan gerileme izlenir. Sıvı birikimine sekonder olarak ağrı ve enfeksiyon meydana gelebilir. Koleksiyon ile birlikte pankreatik nekroz mevcutsa, pankreas nekrozu gibi tedavi edilir ve drenaj düşünülebilir. Nekroz mevcut değilse, oluşabilecek sekonder enfeksiyonları önlemek amacıyla

antibiyoterapi uygulanmalıdır. Böylece sıvı çevresinde kapsül oluşması için zaman kazanılmış olunacaktır (50).

Pankreas Psödokisti: Pankreatik psödokist, pankreasda oluşan inflamatuvar bir süreç sonrasında meydana gelir. Oluşan sıvı koleksiyonu 1-2 ay içinde kapsülle çevrelenir.

Psödokist kapsül oluşmasının gerekliliği nedeniyle geç dönemde oluşan bir komplikasyondur. Akut pankreatit kliniği düzelmesine rağmen serum amilaz değerinin geç dönemde düşmemesi psödokistin geliştiğini gösterebilir. Psödokist tedavisinde cerrahi uygulanıp uygulanmayacağı tartışmalı bir konudur. Çünkü spontan regresyon görülebilir. Bunun için cerrahi kararı vermeden önce en az 3 ay beklenmesi önerilmektedir. 3 ay takip sonrasında kaybolmayan 6 cm' in üzerinde çapı olan psödokistlere cerrahi uygulanabilir. Ayrıca hastada karın ağrısı varsa, sekonder enfeksiyon oluştuysa, pankreatik kanallarla bağlantılıysa ve psödokist progresif büyüyorsa cerrahi uygulanabilir. Cerrahide drenaj veya rezeksiyon yapılabilir. Cerrahi sonrası nüks oluşabileceğinden ve operasyona bağlı mortalite ve morbiditelerin oluşabileceğinden dolayı cerrahi kararı dikkatli alınmalıdır (6,78).

Pankreas Apsesi: Akut pankreatit sonrasında geç dönemde meydana gelen bir komplikasyondur. Apseyi, enfekte pankreas nekrozundan ayırt etmek önemlidir. Enfekte nekroz kapsül ile çevrili değildir ve akut pankreatitin erken döneminde ortaya çıkar. Oysa pankreatik apse kapsüllüdür ve geç dönemde ortaya çıkar. Pankreatik apse tanısında BT kullanılır. Vücutta oluşan tüm apselerde olduğu gibi pankreas apsesinin tedavisi de drene edilmesidir. Öncelikle morbiditesinin daha düşük olması nedeniyle perkütan drenaj değerlendirilmelidir. Perkütan drenajın teknik olarak mümkün olmadığı durumlarda ise cerrahi olarak drenaj yapılmalıdır. Aynı zamanda uygu antibiyoterapi de başlanmalıdır. Uygun tedaviye rağmen pankreas apsesine bağlı mortalite %10 civarındadır (72).

7. MATERYAL VE METOD

Çalışmada 24 adet yetişkin erkek rat kullanıldı. Ratlar oda şartlarında 21°C 'de 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık siklusunda muhafaza edidi. Hayvanların bakımı Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama merkezi tarafından belirlenen şartlar sağlanarak yapıldı. Ratlar 6 hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldı.

Grup 1 (sham + DMSO, n =6)

Hayvanlar standart rat yemi ve 5% dimethylsulfoksid (DMSO: besin değeri olmayan, diğer gruplarda chrysinin hayvanlara verilebilmesi için kullanılacak taşıyıcı ve çözücü solüsyon) ile beslendi. 6 gün sonunda anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifikasyon yapıldı. Anestezi intraperitoneal 45mg/kg Na pentobarbital ile indüklenip idame ettirildi. Anestezi derinliği kornea refleksi ve kuyruk sıkma yöntemiyle kontrol edildi. Batın steril şatlarda açıldı. Tüm kan; lökosit, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, LDH, Amilaz, Lipaz, albümin, total protein, Ca, glukoz, total antioksidan durum (TAS), total oksidan durum (TOS) ve CRP değerlerinin çalışılması için abdominal aortadan alındı. Ek olarak tüm pankreas çıkarılarak histopatolojik inceleme için kullanıldı.

Grup 2 (sham + Chrysin, n = 6)

Hayvanlara 6 gün boyunca standart rat yemi ve oral olarak 5% DMSO taşıyıcı solüsyonunda chrysin (25mg/kg/gün) veridi. 6 gün sonunda anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifikasyon yapıldı. Anestezi intraperitoneal 45mg/kg Na pentobarbital ile indüklenip idame ettirildi. Anestezi derinliği kornea refleksi ve kuyruk sıkma yöntemiyle kontrol edildi. Batın steril şatlarda açıldı. Tüm kan; lökosit, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, LDH, Amilaz, Lipaz, albümin, total protein, Ca, glukoz, TAS, TOS ve CRP değerlerinin çalışılması için abdominal aortadan alındı. Ek olarak tüm pankreas çıkarılarak histopatolojik inceleme için kullanıldı.

Grup 3 (ANP + DMSO, n =6)

Çalışmanın başlangıcında bu gruptaki hayvanlarda 1'er saat ara ile 4 kez subkutan 30 mcg/kg cerulein enjeksiyonu ile Akut nekrotizan pankreatit (ANP) oluşturuldu. Hayvanlar standart rat yemi ve 5% DMSO ile beslendi ve uygun analjezik tedavi verildi. 6 gün sonunda anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifikasyon yapıldı. Anestezi intraperitoneal 45mg/kg Na pentobarbital

ile indüklenip idame ettirildi. Anestezi derinliği kornea refleksi ve kuyruk sıkma yöntemiyle kontrol edildi. Batın steril şatlarda açıldı. Tüm kan; lökosit, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, LDH, Amilaz, Lipaz, albümin, total protein, Ca, glukoz, TAS, TOS ve CRP değerlerinin çalışılması için abdominal aortadan alındı. Ek olarak tüm pankreas çıkarılarak histopatolojik inceleme için kullanıldı.

Grup 4 (ANP + Chrysin, n =6)

Çalışmanın başlangıcında bu gruptaki hayvanlarda 1'er saat ara ile 4 kez subkutan 30 mcg/kg cerulein enjeksiyonu ile ANP oluşturuldu. Hayvanlar standart rat yemi ve 5% DMSO taşıyıcı solüsyonunda chrysin (25mg/kg/gün) ile beslendi ve uygun analjezik tedavi verildi. 6 gün sonunda anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifikasyon yapıldı. Anestezi intraperitoneal 45mg/kg Na pentobarbital ile indüklenip idame ettirildi. Anestezi derinliği kornea refleksi ve kuyruk sıkma yöntemiyle kontrol edildi. Batın steril şatlarda açıldı. Tüm kan; lökosit, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, LDH, Amilaz, Lipaz, albümin, total protein, Ca, glukoz, TAS, TOS ve CRP değerlerinin çalışılması için abdominal aortadan alındı. Ek olarak tüm pankreas çıkarılarak histopatolojik inceleme için kullanıldı.

Biyokimyasal değerlendirme S.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. Hemogram tüpüne alınan kanlardan lökosit sayısı çalışıldı. Biyokimya tüpüne alınan kanların santrifüj işlemi sonrası plazması ayrıldı. Plazmadan üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, LDH, Amilaz, Lipaz, albümin, total protein, Ca, glukoz, TAS, TOS ve CRP çalışıldı.

Patolojik değerlendirme S.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tek taraflı kör olarak yapıldı. Sakrifikasyon sonrası alınan pankreas dokuları %10' luk formaldehite koyuldu. Fiksasyon işlemi sonrasında dokular makroskopik olarak işleme alındı ve parafin kesitler hazırlandı. Hematoksilen Eosin boyama işlemi sonrasında mikroskop altında değerlendirme yapıldı. Değerlendirme Schmidt pankreas hasarı skrolama sistemine göre yapıldı (80). Ödem, asiner nekroz, hemoraji ve yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon açısından tek tek değerlendirme yapıp 0 ile 4 arasındaki değerler verilerek skrolama yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package For The Social Sciences) versiyon 15.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli verilerde ortalama, standart sapma (SS) ve değer aralığı, kesikli verilerde frekans ve

yüzdeleler kullanıldı. Sürekli ve ordinal verilerde ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi için ikişerli karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirilerek anlamlılık için $p < 0.008$ (dörtlü gruplarda) kabul edildi.

PANKREAS HASARI SKORLAMA SİSTEMİ (Schmidt skora kriterleri)

ÖDEM	
0	yok
0,5	interlober alanda fokal genişleme
1	interlober alanda diffüz genişleme
1,5	1 ile aynı + interlobuler alanda fokal genişleme
2	1 ile aynı + interlobuler alanda diffüz genişleme
2,5	2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında fokal genişleme
3	2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında diffüz genişleme
3,5	3 ile aynı + interselüler boşlukta fokal genişleme
4	3 ile aynı + interselüler boşlukta diffüz genişleme
ASİNER NEKROZ	
0	yok
0,5	1-4 nekrotik hücrede fokal tutulum
1	1-4 nekrotik hücrede diffüz tutulum
1,5	1 ile aynı + 5-10 nekrotik hücrede fokal tutulum
2	5-10 nekrotik hücrede diffüz tutulum
2,5	2 ile aynı + 11-16 nekrotik hücrede fokal tutulum
3	11-16 nekrotik hücrede diffüz tutulum (birleşik nekroz odağı)
3,5	3 ile aynı + >16 nekrotik hücrede fokal tutulum
4	>16 nekrotik hücrede diffüz tutulum (yaygın birleşik nekroz alanları)
HEMORAJİ VE YAĞ NEKROZU	
0	yok
0,5	1 odak
1	2 odak
1,5	3 odak
2	4 odak
2,5	5 odak
3	6 odak
3,5	7 odak
4	>7 odak
İNFLAMASYON VE PERİVASKÜLER İNFİLTRASYON	
0	0-1 intralobuler veya perivasküler lökosit
0,5	2-5 intralobuler veya perivasküler lökosit
1	6-10 intralobuler veya perivasküler lökosit
1,5	11-15 intralobuler veya perivasküler lökosit
2	16-20 intralobuler veya perivasküler lökosit
2,5	21-25 intralobuler veya perivasküler lökosit
3	26-30 intralobuler veya perivasküler lökosit
3,5	>30 lökosit ya da fokal mikroapse
4	>35 lökosit ya da birleşik mikroapse

8. BULGULAR

Ölçülen lökosit, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, LDH, amilaz, lipaz, total protein, albümin, kalsiyum, glukoz, CRP, TAS, TOS ve hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ) Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiklerinde AST, ALT, ALP, LDH, total protein, albümin, kalsiyum ve glukoz açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Diğer parametrelerde ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (tablo 8). Gruplar arası fark saptanan parametreler Mann Whitney U testi ile kendi içlerinde değerlendirildi (tablo 9).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün lökosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$) (tablo 8). Grup 3'ün lökosit ortalaması Grup 1, Grup 2 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,004$; $p:0,004$; $p:0,004$) (tablo 9). Ayrıca Grup 4'ün lökosit ortalamaları, Grup 1 ve Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,004$; $p:0,004$) (tablo9). Grup 1 ile Grup 2 ortalama lökosit değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p:0,873$) (tablo9).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p:0,001$) (tablo 8). Grup 1'in ortalama üre değerleri Grup 3 ve Grup 4'ün ortalama üre değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,004$; $p:0,004$) (tablo 9). Diğer grupların kendi aralarında ortalama üre değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (tablo 9).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p:0,009$) (tablo 8). Grup 2'in ortalama kreatinin değerleri Grup 4'ün ortalama kreatinin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,004$) (tablo 9). Diğer grupların kendi aralarında ortalama kreatinin değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (tablo 9).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün amilaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$) (tablo 8). Grup 3'ün amilaz ortalaması Grup 1, Grup 2 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,004$; $p:0,004$; $p:0,004$) (tablo 9). Ayrıca Grup 4'ün amilaz ortalamaları, Grup 1 ve Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

bulundu ($p:0,004$; $p:0,004$) (tablo9). Grup 1 ile Grup 2 ortalama amilaz değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p:1$) (tablo9).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün lipaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. ($p<0,001$) (tablo 8). Grup 3'ün lipaz ortalaması Grup 1, Grup 2 ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,004$; $p:0,004$; $p:0,004$) (tablo 9). Ayrıca Grup 4'ün lipaz ortalamaları, Grup 1 ve Grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,004$; $p:0,004$) (tablo9). Grup 1 ile Grup 2 ortalama lipaz değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p:0,2$) (tablo9).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün CRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p:0,001$) (tablo 8). Grup 3'ün CRP ortalaması Grup 1 ve Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,004$; $p:0,004$) (tablo 9). Ayrıca Grup 4'ün CRP ortalamaları da, Grup 1 ve Grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,004$; $p:0,004$) (tablo9). Grup 1 ile Grup 2' nin kendi arasında ortalama CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p:0,470$)(tablo 9). Ayrıca Grup 3 ile Grup 4'ün kendi arasında da ortalama CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p:0,575$) (tablo 9).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 8). Grup 4'ün TAS ortalaması Grup 1 ve Grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,004$; $p:0,004$) (tablo 9). Ayrıca Grup 2'nin TAS ortalamaları da, Grup 1 ve Grup 3' den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,004$; $p:0,004$) (tablo9). Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 4'ün kendi aralarında ortalama TAS değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p:0,676$; $p:0,373$) (tablo9).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün TOS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 8). Grup 4'ün TOS ortalaması Grup 1 ve Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,004$; $p:0,004$) (tablo 9). Ayrıca Grup 3'nin TOS ortalamaları da, Grup 1 ve Grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,004$; $p:0,004$) (tablo9). Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 3 ile Grup 4'ün kendi aralarında ortalama TOS değerleri

arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p:0,688$; $p:0,020$) (tablo9).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün OSİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 8). Grup 3'ün OSİ ortalaması Grup 1, Grup 2, ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,004$; $p:0,004$; $p:0,004$) (tablo 9). Grup 2 ve Grup 4'de OSİ ortalamalarında, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük saptandı ($p:0,004$; $p:0,006$) (tablo9). Ayrıca Grup 2'nin OSİ ortalamalarında Grup 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük saptandı ($p:0,004$) (tablo 9).



	Grup 1 (Sham)	Grup2 (Sham+Chrysin)	Grup 3 (ANP)	Grup 4 (ANP+Chrysin)	
	Ort.±SS (değer aralığı)				P ve χ^2 değeri
WBC	7653.16±1405.55 (6002-8996)	7615±1064.49 (6098-8854)	16339.50±1463.89 (14823-18765)	13683±676.59 (12687-14654)	p<0.001* χ^2 :19.447
Üre	45,91±1,50 (44,20-47,80)	40,88±3,95 (34,80-45,40)	39,28±2,84 (36,20-42)	33,78±2,93 (28,20-36,50)	p:0.001* χ^2 :17.199
Kreatinin	0,51±0,04 (0,45-0,59)	0,51±0,01 (0,50-0,55)	0,47±0,03 (0,44-0,51)	0,42±0,05 (0,34-0,49)	p: 0.009* χ^2 :11,656
AST	116,66±18,18 (89-137)	113,16±19,99 (76-131)	127±29,70 (98-182)	130,16±27,49 (109-179)	p:0,892 χ^2 :0,618
ALT	58±11,15 (42-74)	60,50±17,98 (39-82)	64±17,26 (42-88)	75±25,21 (53-123)	p:0,611 χ^2 :1,818
ALP	126,50±35,35 (92-186)	190±39,84 (144-260)	179,33±41,62 (98-216)	170,50±46,94 (103-246)	p:0,063 χ^2 :7,291
LDH	1740,83±531,82 (1179-2456)	1504,83±323,92 (1054-1989)	1998±428,51 (1596-2654)	1598,50±405,95 (1059-2042)	p:0,186 χ^2 :4,809
Amilaz	1047,66±147,79 (814-1192)	1066,50±131,96 (952-1292)	2541±443,68 (2046-2982)	1537±169,82 (1322-1790)	p<0.001* χ^2 :19,440
Lipaz	13±5,2 (7-22)	17,33±6,37 (8-27)	153±49,28 (101-237)	71±11,93 (58-91)	p<0.001* χ^2 :19,867
Total Protein	6,26±0,31 (5,80-6,70)	6,15±0,21 (5,80-6,40)	6,35±0,10 (6,20-6,50)	6,41±0,16 (6,20-6,60)	p:0,179 χ^2 :4,906
Albümin	3,03±0,16 (2,80-3,20)	2,95±0,20 (2,60-3,20)	3,05±0,05 (3-3,10)	3,01±0,14 (2,80-3,20)	p:0,827 χ^2 :0,895
Kalsiyum	10,41±0,24 (10-10,70)	10±0,25 (9,70-10,30)	9,98±0,11 (9,80-10,10)	9,88±0,40 (9,10-10,20)	p:0,027 χ^2 :9,167
Glukoz	145,50±30,23 (110-179)	165,33±37,53 (123-218)	201,66±50,59 (146-284)	193,33±33,91 (153-236)	p:0,123 χ^2 :5,784
CRP	22,16±8,47 (10-35)	19,33±5,12 (14-28)	158,66±35,68 (98-202)	158,66±65,17 (102-284)	p:0,001* χ^2 :17,512
Tas	2,33±0,08 (2,20-2,40)	4,96±0,47 (4,50-5,80)	2,31±0,11 (2,20-2,50)	5,05±0,22 (4,80-5,40)	p<0.001* χ^2 :17,755
Tos	23,95±3,35 (20,40-29,50)	23,41±2,94 (20,60-28,90)	46,75±5,32 (39,90-54,20)	39,58±3,29 (34,30-42,70)	p<0.001* χ^2 :18,740
Oksidatif Stres İndeksi	1025,43±128,33 (858,33-1229,17)	470,67±21,19 (438,78-498,28)	2026,34±287,79 (1662,50-2356,52)	783,68±53,69 (700-859,18)	p<0.001* χ^2 :21,367

Tablo 8 * İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edildi

	Grup 1/2	Grup 1/3	Grup 1/4	Grup 2/3	Grup 2/4	Grup 3/4
WBC	p:0.873 z:-0.160	p:0.004* z:-2,882	p:0.004* z:-2.882	p:0.004* z:-2.882	p:0.004* z:-2.882	p:0.004* z:-2.882
Üre	p:0,16 z:-2,402	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,337 z:-0,961	p:0,013 z:-2,486	p:0,010 z:-2,562
Kreatinin	p:0,627 z:0,486	p:0,053 z:-1,935	p:0,025 z:-2,246	p:0,040 z:-8,056	p:0,004* z:-2,908	p:0,199 z:-1,283
Amilaz	p:1 z:0	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882
Lipaz	p:0,200 z:-1,281	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882
CRP	p:0,470 z:-0,722	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,575 z:-0,561
Tas	p:0,004* z:-2,913	p:0,676 z:-0,418	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,373 z:-0,890	p:0,004* z:-2,898
Tos	p:0,688 z:-0,401	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,020 z:-2,326
Oksidatif Stres İndeksi	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,006* z:-2,722	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882	p:0,004* z:-2,882

Tablo 9 * İstatistiksel anlamlılık için $p<0.008$ kabul edildi.

Patolojik incelemede Schmidt kriterleri ile değerlendirilen ödem, asiner nekroz, hemoraji ve yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skorları; Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi ve gruplar arası anlamlı farklılık izlendi (tablo 10). Anlamlı fark saptanan bu parametreler Mann Whitney U testi ile kendi aralarında değerlendirildi (tablo 11).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün ödem skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 10). Grup 3'ün ödem skoru ortalaması Grup 1, Grup 2, ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,002$; $p:0,002$; $p:0,004$) (tablo 11). Grup 4'ün ödem skoru ortalamaları, Grup 1 ve Grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,007$; $p:0,007$) (tablo 11). Ayrıca Grup 1 ile Grup 2'nin ödem skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p:1$) (tablo 11).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün asiner nekroz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 10). Grup 3'ün asiner nekroz ortalaması Grup 1, Grup 2, ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,002$; $p:0,002$; $p:0,003$) (tablo 11). Grup 4'ün asiner

nekroz skoru ortalamaları, Grup 1 ve Grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,007$; $p:0,007$) (tablo 11). Ayrıca Grup 1 ile Grup 2'nin asiner nekroz skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p:1$) (tablo 11).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün hemoraji ve yağ nekrozu skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 10). Grup 3'ün hemoraji ve yağ nekrozu skoru ortalaması Grup 1, Grup 2, ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,002$; $p:0,002$; $p:0,004$) (tablo 11). Grup 4'ün hemoraji ve yağ nekrozu skoru ortalamaları, Grup 1 ve Grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,002$; $p:0,002$) (tablo 11). Ayrıca Grup 1 ile Grup 2'nin hemoraji ve yağ nekrozu skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p:1$) (tablo 11).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 10). Grup 3'ün inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skoru ortalaması Grup 1, Grup 2, ve Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p: 0,002$; $p:0,002$; $p:0,004$) (tablo 11). Grup 4'ün inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skoru ortalamaları, Grup 1 ve Grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,002$; $p:0,002$) (tablo 11). Ayrıca Grup 1 ile Grup 2'nin inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p:1$) (tablo 11).

		Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Sham Chrysin) +	Grup 3 (ANP)	Grup 4 (ANP + Chrysin)	
	sko r	n (%)				P ve χ^2
Ödem	0	6 (%100)	6 (%100)	0 (%0)	1 (%16.7)	p<0.00 1* χ^2 :20.7 96
	0.5	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16.7)	
	1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%50)	
	1.5	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16.7)	
	2	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16.7)	0 (%0)	
	2.5	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16.7)	0 (%0)	
	3	0 (%0)	0 (%0)	2 (%33.3)	0 (%0)	
	3.5	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16.7)	0 (%0)	
	4	0 (%0)	0 (%0)	1 (%16.7)	0 (%0)	
Asiner Nekroz	0	6(100%)	6(100%)	0(%0)	1(%16,7)	p<0.00 1* χ^2 : 20,850
	0.5	0(%0)	0(%0)	0(%0)	2(%33,3)	
	1	0(%0)	0(%0)	0(%0)	3(%50)	
	1.5	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	2	0(%0)	0(%0)	3(%50)	0(%0)	
	2.5	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	3	0(%0)	0(%0)	2(%33,3)	0(%0)	
	3.5	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)	0(%0)	
	4	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
Hemoraji ve Yağ Nekrozu	0	6(100%)	6(100%)	0(%0)	0(%0)	p<0.00 1* χ^2 : 22,198
	0.5	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)	
	1	0(%0)	0(%0)	0(%0)	4(%66,7)	
	1.5	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)	1(%16,7)	
	2	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)	0(%0)	
	2.5	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)	0(%0)	
	3	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)	0(%0)	
	3.5	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	4	0(%0)	0(%0)	2(%33,3)	0(%0)	
İnflamasy on ve Perivaskül er İnfiltrasyo n	0	6(100%)	6(100%)	0(%0)	0(%0)	p<0.00 1* χ^2 : 22,278
	0.5	0(%0)	0(%0)	0(%0)	3(%50)	
	1	0(%0)	0(%0)	0(%0)	2(%33,3)	
	1.5	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)	
	2	0(%0)	0(%0)	2(%33,3)	0(%0)	
	2.5	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)	0(%0)	
	3	0(%0)	0(%0)	2(%33,3)	0(%0)	
	3.5	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	4	0(%0)	0(%0)	1(%16,7)	0(%0)	

(Tablo 10)* İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edildi.

	Grup 1/2	Grup 1/3	Grup 1/4	Grup 2/3	Grup 2/4	Grup 3/4
Ödem	p:1 z:0	p:0,002* z:-3,083	p:0,007* z:-2,702	p:0,002* z:-3,083	p:0,007* z:-2,702	p:0,004* z:-2,908
Asiner Nekroz	p:1 z:0	p:0,002* z:-3,108	p:0,007* z:-2,708	p:0,002* z:-3,108	p:0,007* z:-2,708	p:0,003* z:-2,934
Hemoraji ve Yağ Nekrozu	p:1 z:0	p:0,002* z:-3,083	p:0,002* z:-3,140	p:0,002* z:-3,083	p:0,002* z:-3,140	p:0,004* z:-2,863
İnflamasyon ve Perivasküler İnfiltrasyon	p:1 z:0	p:0,002* z:-3,089	p:0,002* z:-3,108	p:0,002* z:-3,089	p:0,002* z:-3,108	p:0,004* z:-2,918

(Tablo 11) * İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.008$ kabul edildi.

9. TARTIŞMA

Akut pankreatit, ilk tanımlandığı zamanlardan bu yana klinisyenlerin tedavi ve takip aşamasında zorluklarla karşılaştığı ve hastalığın prognozunun kötü ilerlemesi halinde tedavi seçeneklerinin çok da yüz güldürücü olmadığı bir hastalıktır. Bu nedenle bu hastalığın etiyolojisini ortaya koymak, hastalığın fizyopatolojisini anlamak ve tedavi seçeneklerini artırmak amacıyla uzun yıllardır süregelen çalışmalar bulunmaktadır. Deney hayvanlarında kolaylıkla akut pankreatit oluşturulabilmesinden dolayı, yapılan deneysel çalışmalar ile hastalık hakkında daha çok bilgi edinme şansı olmuştur. İlk deneysel akut pankreatit çalışması Claude Bernard tarafından köpeklerin pankreatik kanalına zeytinyağı verilerek oluşturulmuştur (81). Günümüzde deneysel olarak akut pankreatit oluşturmak için çeşitli modeller tanımlanmıştır. Bu sayede insanda oluşan pankreatitteki biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin incelenmesi mümkün olmaktadır.

Akut pankreatit tedavisinde öncelikli yaklaşım çoğunlukla medikaldir. Öncelikle bezin ekzokrin fonksiyonlarının azaltılması, hastanın metabolik durumunun dengede tutulması ve ağrısının kesilmesi yönünde tedaviler başlanır. Hastalığın tedavisinde enteral beslenmenin kısıtlanması görüşü ise son yıllarda yapılan çalışmalar ile giderek zayıflamaktadır. Enteral olarak beslenme ile enfeksiyöz komplikasyonlarda, multiorgan disfonksiyonu sendromunda, hastanede yatış süresinde ve mortalitede azalma görülmektedir (82-83). Bu olumlu etkilerinin altında yatan mekanizmanın, enteral beslenme ile bağırsak mukozal bariyerinin korunması ve bakteriyel translokasyonun azalması olduğu düşünülmektedir (84-85)

Flavonoidler, birçok bitkide ve balda bulunan doğal polifenol grubu maddelerdir (22). Anti-inflamatuar özellikleri, sikloosijenaz ve nitrik oksid sentetaz gibi proinflamatuar genlerin ekspresyonunu düzenlemesi ile ilişkilidir (23-24). Doğal bir flavonoid olan Chrysin'in antioksidan, anti-inflamatuar, anti-diyabetik ve anti-neoplastik özellikleri tanımlanmıştır (25-26). Fakat pankreatit üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz, chrysinin akut pankreatit hastalarında antioksidan ve olası pankreatoprotektif etkileri sayesinde tedavide etkili olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda, günlük hayatta akut pankreatit takibinde ve vital organ fonksiyonlarının takibinde kullanılan biyokimyasal parametreleri, oksidatif stresi

ölçmek için TAS ve TOS değerlerini ve patolojik değerlendirmede pankreas hasarı skorlama sistemini kullandık.

Akut pankreatitin uzun dönem takibinde prognozun kötüye gittiği ve multiorgan disfonksiyonu gelişen hastalarda glukoz, AST, ALT, ALP, LDH değerinde artma, albümin ve kalsiyum değerlerinde ise azalma izlenebilmektedir. Çalışmamızda; gruplar arasında AST, ALT, ALP, LDH, total protein, albümin, kalsiyum ve glukoz ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Bunun sebebi ise çalışmamızda oluşturulan pankreatit tablosunun multiorgan disfonksiyonuna sebep olacak derece ağır olmamasıdır.

Lökosit değerinin akut, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerde artması beklenen bir durumdur. Akut pankreatit hastalarında da bununla uyumlu olarak belirli oranda bir lökositoz görülebilmektedir. Lökosit değerlerinin yükseklik oranları, ne kadar süre yüksek kaldığı, tedaviye rağmen bu değerde gerileme olup olmaması gibi durumlar akut pankreatitin tedavi ve takibinde klinisyenlere hastalığın seyri açısından önemli bilgiler verir. Hastanın lökosit değeri, bahsedilen açılardan değerlendirilerek hastanın diğer klinik bulguları ile birlikte hastanın operasyona alınıp alınmama kararında belirleyici etkenlerden birisi olarak dikkate alınmaktadır. Çalışmamızda lökosit değerlerinde, deneysel olarak akut pankreatit oluşturulan (Grup 3) ve akut pankreatit oluşturulup chrysin ile beslenen (Grup 4) gruplarda, kontrol (Grup 1) ve pankreatit oluşturmadan chrysin ile beslenen (Grup 2) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptandı. Grup 1 ve Grup 2’de lökositoz izlenmedi. Lökositöz ortaya çıkan Grup 3 ve Grup 4’ün kendi arasında karşılaştırılmasında ise Grup 4’de istatistiksel olarak anlamlı derece lökosit değerlerinde gerileme saptandı. Bu da bize, verilen chrysin ile istatistiksel olarak anlamlı derecede lökositozun geriletildiği fakat mevcut akut pankreatit tablosunun tamamen ortadan kalkmaması nedeniyle lökosit değerlerinin tam olarak normal değer aralığına inmediğini gösterdi.

Akut pankreatit hastalarının takibi esnasında hastalığın seyri sırasında akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu hastalarda üre ve kreatinin değerleri normal değer aralığının üzerine çıkar. Çalışmamızda böbrek fonksiyonlarını bozacak düzeyde bir akut pankreatit tablosu oluşmadı. Gruplar arası üre ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasına bakıldığında, üre değerlerinde Grup 1’de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulundu. Kreatinin değerlerinde ise Grup

2’de Grup 4’e göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı. Fakat ortaya çıkan bu tablo mevcut değerlerin normal değer aralığı içerisinde olması nedeniyle klinik anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Amilaz ölçümü günümüzde tek başına akut pankreatit tanısında güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle tek başına tanı testi olarak kullanılması doğru değildir. Erken dönemde amilaz seviyesinin normal değerlere gelmesi halinde akut pankreatitin iyiye gitmekte olduğunun düşünülebileceği gibi bu durumun yaygın pankreas hasarı sonucu da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (44, 45). Akut pankreatit atağı geçiren kişilerde lipaz, %90’a yakın oranlarda yüksek bulunur. Lipaz, pankreatit için amilazdan daha spesifiktir. Çalışmamızda amilaz ve lipaz değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Grup 3 ve Grup 4’de, Grup 1 ve 2’ye oranla anlamlı derece yükselme olduğu saptandı. Grup 1 ve 2’de amilaz ve lipaz değerleri normal sınırlarda izlendi. Grup 4’de ise amilaz ve lipaz değerlerinin normal sınırların üzerinde olmasına rağmen grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu izlendi. Biyokimyasal değerlendirme ile birlikte yapılan patolojik değerlendirmeden elde edilen sonuçlarla, Chrysin verilen gruptaki amilaz ve lipaz değerlerindeki gerileme durumunun pankreatit tablosundaki iyileşme ile doğru orantılı olduğu gözlemlendi. Bu durum bize akut pankreatit oluşturulan gruplarda amilaz ve lipaz değerlerinin yükseldiğini ve pankreatit oluşturulup Chrysin ile beslen grupta ise bu değerlerde anlamlı bir gerileme olduğu fakat bu değerlerin tam olarak fizyolojik değer aralığına inmediğini gösterdi.

Akut pankreatit atağında tüm akut hadiselerde olduğu gibi akut faz reaktanlarında artış saptanır. CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmasında Grup 3 ve Grup 4’deki CRP değerleri, Grup 1 ve Grup 2’ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Fakat Grup 3 ile Grup 4’deki ortalama CRP kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Bu tabloya bakıldığında akut pankreatit oluşturulan gruplarda CRP değerinin yükseldiği fakat verilen Chrysin’in CRP değerlerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı ortaya çıktı.

Canlıların normal fizyolojisinde, pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasında hassas bir denge vardır. Bu dengenin pro-oksidanlar lehine bozulması (oksidatif stres) oksidatif hasara yol açabilir (86). Oksidatif stres ve antioksidan durumun değerlendirilmesi için birçok belirteç ve bunları ölçen farklı yöntemler

bulunmaktadır. Ancak bu belirteçlerin ayrı ayrı ölçülmesi hem zaman alıcı hem de masraflıdır (86,87). Bu nedenle son yıllarda TOS (88) ve TAS (89) ölçülmekte ve bu verilerle OSİ hesaplanmaktadır (90). TOS değerinin TAS değerine oranıyla hesaplanan OSİ, oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (88-90). Gruplar arası TAS değerlerinin karşılaştırılmasına bakıldığında Chrysin verilen gruplarda (Grup 2 ve Grup 4) TAS değerlerinin Chrysin verilmeyen gruplara (Grup 1 ve Grup 3) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu saptandı fakat Grup 2 ve Grup 4'ün kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca Grup 1 ve Grup 3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir TAS değeri farkı saptanmadı. Bu verilerle Chrysin'in TAS değerini yükselttiği gözlemlendi. TOS değerlerinin karşılaştırılmasına bakıldığında akut pankreatit oluşturulan gruplarda (Grup 3 ve Grup 4), pankreatit oluşturulmayan gruplara (Grup 1 ve Grup 2) oranla TOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme olduğu izlendi. Yine Grup 1 ile Grup 2'nin ve Grup 3 ile Grup 4'ün kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir TOS değeri farkı saptanmadı. Buradan akut pankreatit oluşturulan gruplarda TOS değerinin arttığı ve Chrysin verilmesi ile TOS değerinde herhangi bir gerileme olmadığı sonucu ortaya çıktı. OSİ değerlerinin karşılaştırılmasında ise Grup 3'de elde edilen değerlerin diğer grupların hepsine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bunun sebebi akut pankreatitin en ağır olduğu, dolayısıyla oksidatif stresin en yüksek olduğu grubun grup 3 olmasıdır. Grup 1'deki OSİ değerleri Grup 2 ve Grup 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Aslında kontrol grubu olan Grup 1'de OSİ' nin Chrysin verilen gruplara göre daha yüksek olmasının sebebi ise Chrysin maddesinin antioksidan etkisi sayesinde bu gruplarda TAS değerinin artması ve dolayısıyla hesaplanan OSİ değerinin düşmesidir. Grup 2'deki OSİ değerlerinde ise Grup 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük bulundu. Elde edilen değerlere genel olarak bakıldığında akut pankreatit tablosu ile OSİ değerinin arttığı gözlemlendi. Chrysin verilen gruplarda ise OSİ değerinde gerileme olduğu görüldü. Hatta Grup 4'de akut pankreatit oluşturulmasına rağmen, Chrysin verilmesinden dolayı OSİ değerinin kontrol grubuna (Grup 1) göre daha düşük olduğu izlendi. OSİ değerinin en düşük olduğu grup ise akut pankreatit oluşturmadan Chrysin verilen grup olarak ortaya çıktı (Grup 2).

Histopatolojik hasar skorları değerlendirildiğinde, Grup 1 ve Grup 2’de akut pankreatit oluşturulmadığı için patolojik olarak herhangi bir bulgu saptanmadı. Akut pankreatit oluşturulan Grup 3 ve 4’de belirgin olarak dem, asiner nekroz, hemoraji ve yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyonda artış izlendi. Chrysin verilen Grup 3’de ise bu patolojik skorlarda Grup 4’e göre istatistiksel olarak anlamlı derece gerileme izlendi. Mevcut patolojik bulguların şiddetinin, akut pankreatitin şiddetini gösteren biyokimyasal parametreler ile doğru orantılı olarak değişiklik gösterdiği gözlemlendi.



10. SONUÇ

Çalışmamız, yirmi dört adet ratla oluşturulan dört ayrı grupta yapıldı. Ratların bir kısmında cerulein kullanımıyla pankreatit geliştirilerek Chrysin'in ratlardaki etkileri araştırıldı. Çalışmada biyokimyasal parametreler ve histopatolojik incelemelerle sonuçlar değerlendirildi. Karşılaştırılan biyokimyasal parametreleri genel olarak değerlendirecek olursak; akut pankreatit oluşturulması ile lökosit, amilaz, lipaz, CRP, TOS ve OSİ değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme meydana geldiği, Chrysin verilmesi ile de lökosit, amilaz, lipaz ve hesaplanan OSİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda gerileme olduğu, TAS değerinde ise artış olduğu saptandı. Chrysin'in CRP ve TOS değerleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisi saptanmadı. Ayrıca elde edilen bu sonuçlar ile histopatolojik inceleme sonuçlarının da uyumluluk gösterdiği görüldü.

Çalışmamızda Chrysin maddesinin pankreas üzerine olan antioksidan ve protektif etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu etkilerin ortaya koyulması ve klinik olarak kullanımın olması durumunda; akut pankreatitli hastalarda tedavi maliyetinin düşürülmesi, hastalığın ortaya çıkarabileceği mortalite ve morbiditenin azaltılmasının mümkün olacağı düşüncesiyle çalışma planlandı.

Sonuç olarak çalışmamız, Chrysin maddesinin antioksidan ve pankreatoprotektif özelliklerinin olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, ileride bu konuda yapılabilecek klinik araştırmalara zemin hazırlayacaktır.

11. KAYNAKLAR

- 1- Lund H, Tonnesen H, Tonnosen NH, Olsen O. Long term recurrence and death rates after acute pancreatitis. *Scand J gastroenterology* 2006; 41:234-38.
- 2- Sakorafas GH, Tsiotou AG, Peros G. Mechanism and natural history of pain in chronic pancreatitis: A surgical perspective 1997 41(7):689-9
- 3- Ammann D, Warshaw AL. Acute pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. In: Le Roy H editor. *Bockus Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia: W.B Saunders; 1985: p. 3993-97
- 4- Glazer G. Contentious issues in acute pancreatitis. In: Glazer G, Ranson JHC editor. *Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management*. 1st ed. London: Bailliere Tindall; 1988: p. 1-36
- 5- Leach SD, Gorelick FS, Modlin JM. Acute pancreatitis at its centenary; The contribution of Reginald. Fitz Ann Surg 1990; 19: 779-786
- 6- Baron TH. Treatment of pancreatic pseudocysts, pancreatic necrosis, and pancreatic duct leaks. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 559-79
- 7- Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997;21:130-5.
- 8- Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997;21:155-61 Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31
- 9- Yeo CJ, Cameron J. Acute pancreatitis.” Shackelford’s surgery of the alimentary tract, GD Zuidema, , Philadelphia, Saunders Company “1991s.19-36.
- 10- Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. A lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724-26
- 11- Mora A, Perez Mateo M, Viedma JA. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 794-97
- 12- Schoenberg MH, Buchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M. Oxygen free radicals in acute pancreatitis. *Gut* 1990; 31: 1138-48

13- Korsten MA, Dlugozs JW, Saeli J, Lieber CS. Inhibition of Cathepsin B reduces the severity of experimental pancreatitis in the rat. *Gastroenterol* 1990; 98: 223-26

14- Lankisch PG, assmus C, Lehnich D, Maisonneuv P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2470.2474.

15- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best pract Res clin Gastroenterol* 2008; 22:45-63.

16- 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

17- 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

18- Wong ECC, Burch AW, Rosenblum JL, Ladenson LH, Score MG. The clinical chemistry laboratory and pancreatitis. *Clin Chem* 1993; 39: 234-43

19- Manuel A, Manso PD, Jose I, San R. Cerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci.* 1992, 37:364-368

20- 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 591 Issue 7 - 595 – July 2004

21- 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

22- Kawai Y. β -Glucuronidase activity and mitochondrial dysfunction: the sites where flavonoid glucuronides act as anti-inflammatory agents. *J Clin Biochem Nutr* 2014;3:145–50.

23- Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, Hoult JR, Halliwell B. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol* 1991;42:1673–81.

24- Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, di Benedetto R, Filesi C, Masella R. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Ann Ist Super Sanita* 2007;43:394–405.

25- Rehman MU, Tahir M, Khan AQ, Khan R, Lateef A, Oday-O-Hamiza, Qamar W, Ali F, Sultana S. Chrysin suppresses renal carcinogenesis via amelioration of hyperproliferation, oxidative stress and inflammation: plausible role of NF- κ B. *Toxicol Lett* 2013; 216: 146-158.

26- Sirovina D, Orsolić N, Končić MZ, Kovacević G, Benković V, Gregorović G. Quercetin vs chrysin: effect on liver histopathology in diabetic mice. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 1058-1066.

27- Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. *Textbook of Surgery*. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997. p. 1156-1165

28- Ranson HJL. Acute pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. *Maingot's Abdominal Operations*. 10th ed. Appleton & Lange; 1997. p. 1899 - 1905

29- Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y, editor. *Pankreas Cerrahisi*. İstanbul: Logos; 1991. p. 119-137

30- Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 699-710

31- Yavuz N, Ergüney S. Akut Pankreatitte serum elastaz 1'in tanısal ve prognostik değeri. *Çağdas Cerrahi Dergisi* 1998; 263-264

32- Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. *Basic Histology*. 9th Ed. Appleton & Lange 1998

33- Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998

34- Larvin Michael, McMahon MJ. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989 jul. 22; 2(8656): 201 -205

35- Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DT, et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery Gynecol Obstet* 1974; 139: 69 -81

36- Imrie CW, Benjamim IS, Ferguson JC, et al. A single centre double blind trial of trypsin therapy in primary Acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1978; 65: 337 - 341

37- Steer ML: Classification and pathogenesis of Acute pancreatitis. Surgery Clinical North America 1989; 69: 487-481

38- Jones BA, Salsberg BB, Bohnen JMA: Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. Ann. Surgery, 1987; 205: 123 -125

39- Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pankreatitis. The role of lysosomes. Digestive Diseases Sciences 1984; 29: 934-8

40- Acosta JM, Ledesma CL: Gallstone migration as a cause of Acute pancreatitis. New England Journal of Medicine. 1974; 290: 484

41- Peterson L: Acute pankreatitis occuring after operation. Surgery Gynecology and Obstetetrics, 1968; 127: 23-28

42- Thompson S: postoperative pancreatitis. Surgery Gynecology and Obstetrics, 1988 Nov., Vol. 167

43- Reber HA, Way LW: Pancreas. Current surgical diagnosis and treatment. Textbook, Lawrence W. Way, 8. edition 1988: 517 -530

44- Mayer KL, HoHs, Frey CF. The Pancreas. In: Cameron JL, editor. Current Surgical Therapy. 6th ed. Mosby Inc; 1998; p. 487-543.

45- Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in Acute pancreatitis. British Journal of Surgery 1988; 76: 1234-43

46- Beger HG, Rau BM. Severe Acute pancreatitis: Clinical course and management. World Journal of Gastroenterology 2007; 13: 5043-51

47- Bradley EL, Zeppa RB: The Pancreas in textbook of surgery D.C. Sabiston(Ed) WB SaundersCo, Igaku-Shoin 13 th Edition, 1986; 1: 1170 -1187

48- Stephen W. Gray, Lee J. Skandalakis, Joseph S. Rowe, John E. Skandalakis. Anatomy of pancreas. Mastery of surgery: 745-757

49- Reber HA. Pancreas. In: Schwartz SI, editor. Principles of Surgery. 7th ed. New York: Graw-Hill cop; 1996; p. 1467-1501

50- Sayek İ. Pankreatit. In: Sayek İ, editor. Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; p. 1414-7

51- Balthazar EJ, Lutzker S. Radiological signs of acute pancreatitis. CRC Critical Reviews in Clinical Radiology and Nuclear Medicine. 1976; 7: 199-242

52- Michael L, Steer, M. D. Acute necrotizing pancreatitis. Problems in general surgery 1997; 13: 145 - 60

53- Fan ST, Lai ECS, Mok FPT. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. England Journal of Medicine 1993; 328: 228-31

54- Rattner DW, Warshaw AL. Surgical intervention in acute pancreatitis. Critical Care Medicine 1988; 16: 89-95

55- Bloom SR, Polak JM. Somatostatin. British Med Jour Of Surgery 1987; 295: 288-90

56- Malfertheiner P, Kemmer TP. Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 1991; 38: 97-100

57- Rasmussen I, Sørensen J, Långström B, Haglund U. Is positron emission tomography using 18F fluorodeoxyglucose and 11C-acetate valuable in diagnosing indeterminate pancreatic masses? Scandinavian Journal of Surgery 2004; 93: 191-7

58- Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. World Journal of Surgery 1997; 21: 136-42

59- Imrie CW. Medical treatment of acute pancreatitis. Gastroenterology 1978; 75: 766-7

60- Triantopoulou C, Lytras D, Maniatis P, Chrysovergis D, Manes K, Sifas I, Papailiou J, Dervenis C. Computed tomography versus Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score in predicting severity of acute pancreatitis: a prospective, comparative study with statistical evaluation. Pancreas 2007; 35: 238-42

61- Tenner S, Banks PA, Acute pancreatitis: Nonsurgical management. World J Surg 1997; 21: 143-8

62- Çelik F, Bozkurt S. Akut pankreatitte nütrisyon. Klinik Gelişim 2003; 16: 1-8

63- Guice KS, Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB. In: Lillemore KD, editor. Surgery: Acute pancreatitis. Scientific principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot- Raven publishers; 1997; p. 874-88

64- Dragonetti GC, Licht H, Ruban W. Pancreatitis, evaluation and treatment. Primary Care 1996; 23: 1993-7

65- Büchler M, Malfertheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess T, Beger HG. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterology 1992; 103: 1902-8

66- Pedrzolli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomised multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute pancreatitis with Imipenem. Surgery Gynecology and Obstetric 1993; 176: 480-3

67- DiMagno MJ, DiMagno EP. New advances in acute pancreatitis. Current Opinion in Gastroenterology 2007; 23: 494-501

68- Mithöfar K, Fernandez-Del Castillo C, Ferraro MJ. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. Gastroenterology 1996; 110: 232-40

69- Jenkins SA, Berein A. Review article: the relative effectiveness of somatostatin and octreotide therapy in pancreatic disease. Alimentary Pharmacology Therapeutics 1995; 9: 349-61

70- Wertheimer MD, Norris CS. Surgical management of necrotizing pancreatitis. Arch Surgery 1986; 121: 484-7

71- Mayer AD, Mc Mahon MJ. The diagnostic and prognostic value of peritoneal lavage in patients with acute pancreatitis. Gynecology and Obstetrics 85; 160: 507-12

72- Warshaw AL, G Jin. Improved survival in 45 patients with pancreatic abscess. Annals of Surgery 1985; 202: 408-15

73- Howard A. Reber. Pancreas. In: Schwartz I. S., editor. Principles of surgery. 7th ed. International Edition; 1999; p. 1467-501

74- Beger HG, Krautzberger W, Bittner R. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis. World J Surg 1985; 9: 972-9

75- Bradley EL. Operative management of acute pancreatitis: ventral open packing. Hepatogastroenterology 1991; 38: 134-8

76- National Pancreas Foundation. Pancreatic disorders: state of the science and future directions. *Pancreas* 2007; 35: 276-80

77- Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 132-44

78- D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implication. *British Journal of Surgery* 1992; 78: 981-4

80- J Schmidt, D W Rattner, K Lewandrowski, C C Compton, U Mandavilli, W T Knoefel, and A L Warshaw. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Annals of Surgery* 1992; 215: 44–56.

81- Guyton AC. *Pancreas. Textbook of medical physiology.* 6th ed. London: W.B. Saunders company; 1981

82- Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, et al. (2010) Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, issue 1, CD002837.

83- Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. (2008) Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surgery* 143, 1111–1117.

84 - Petrov MS (2013) Nutrition, inflammation, and acute pancreatitis. *ISRN Inflamm* 2013, 341410.

85- Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al. (1997) Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *British Journal of Surgery* 84, 1665–1669.

86- Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicology and Pathology* 2002; 30(6):620-50.

87- Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 2004; 286(3):431-44.

88- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* 2005; 38(12):1103-11.

89- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry* 2004; 37(4):277-85.

90- Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Medical Weekly* 2003; 133(41- 42):563-6.

91- Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 1995; 82: 6-13

92- Sayek İ. Temel Cerrahi 3.Baskı 2004 s.: 1409-1416.

93- Schwartz, Textbook, Principles of Surgery, Cerrahinin İlkeleri 2004, 7. Edition; 2: 1489 -1522

94- Aderson . Anderson's pathology. 9th ed. 1990.

95- Mitchell S. Cappell, Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy, , Medical Clinics of North America 92 (2008) 889–923

96- Meyers MA, Feldberg MA, Oliphant M. Grey Turner's sign and Cullen's sign in acute pancreatitis. *Gastrointestinal Radiology* 1989;14:31-37.

97- Imrie CW, Ferguson JC, Murphy D, Blumgart LH. Arterial hypoxia in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 1977; 64: 185-188

98- Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 899-903

99- Ranson JHC. Etiological and Prognostic factors in human acute pancreatitis: A review. *American Journal of Gastroenterology* 1982; 77: 633–638.

12. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Akın ÇALIŞIR

Doğum Yeri ve Tarihi : 15/09/1986 - ÇORUM

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : dracalisir@gmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Bursa Atatürk Lisesi - 2004

Üniversite : Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi -

2010

Çalıştığı Kurum/Kurumlar : Van Özalp Sağlık Ocağı - 2010

Van 112 Sağlık Hizmetleri - 2010

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Kliniği 2011- 2016