

I-GİRİŞ

Pankreatit, pankreas bezinde ödem, kanama ve nekrozla seyreden ve sistemik etkileri olan inflamatuvar bir hastalıktır. Akut pankreatit, hafif intertisyel ödemden ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar değişen geniş bir patolojik tabloyu kapsamaktadır (1). Normal şartlar altında kendi dokusu içinde inaktif olarak bulunan sindirim enzimlerinin farklı etyolojik faktörlerle aktif hale geçerek pankreası sindirmeleri sonucu ortaya çıkan, bölgesel ve sistemik etkileri ile komplikasyonlara yol açabilen nonbakteriyel inflamasyona akut pankreatit denilmektedir (2).

Tanımlanmasının üzerinden bir asırdan daha fazla süre geçmiş olmasına ve bu süre içinde yapılmış olan oldukça fazla klinik ve deneysel çalışmalara karşın, akut pankreatitin patogenezi, etyolojik faktörler ile patogenez arasındaki direkt ilişki ve etkin tedavisi konusunda halen kesin görüş birliği bulunmamaktadır. Ayrıca sahip olduğu yüksek morbidite ve mortalite oranları ile akut pankreatit günümüzde tıbbın en önemli problemlerinden birisini oluşturmaktadır (3- 5).

Etyolojik faktör ne olursa olsun, ortaya çıkan tablo pankreas enzimlerinin aktivasyonu sonucu dokunun kendi kendini sindirmesi (otodijesyonu) ve buna bağlı gelişen inflamasyondur (6, 7).

İnflamasyon ve sitokinlerin, hastalığın fizyopatolojisindeki rolleri ortaya konulduktan sonra, özellikle son 2 dekatta, çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır. Alkol, safra taşı, ilaçlar, enfeksiyon gibi patogeneze birçok faktörün, asiner hücreleri aynı şekilde etkilediği ve proteolitik enzimleri aktive ettiği düşünülmektedir (8, 9).

Klinik görünüm kendi kendini sınırlayan hafif bir abdominal rahatsızlıktan, hipotansiyon, metabolik düzensizlikler, sepsis ve ölüme kadar ilerleyebilen bir hastalık tablosuna dönüşebilmektedir (10).

Abdomende sağ üst kadranda ağrıyla seyreden akut kolesistit, perfore peptik ülser, akut pankreatit vb. tablolar arasında ayırıcı tanı, fizik bakı, laboratuvar incelemeler ve radyolojik yöntemler ile yapılabilmekle beraber, sıklıkla tanısal zorluklarla da karşılaşılabilinmektedir. Pratikte en önemli ayırım, diyafragma altı serbest havanın olmadığı akut perforasyon ile serum amilaz değerlerinin artmadığı ya da çok az arttığı akut pankreatit tabloları iledir. Bu ikilem tanısal laparoskopik inceleme ile kolayca aşılabilmektedir (11).

Cerulein ile indüklenen pankreatit, deneysel pankreatit modelleri arasında tekrar edilebilen bir yöntem olup, genel olarak en sık tercih edilen modellerden biridir (12). Cerulein asiner hücrelerde bir takım değişikliklere neden oluşturmakta ve bu da çok fazla miktarda serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır (13). Oksijen kaynaklı stabil olmayan reaktif toksik metabolitler, lipid peroksidasyonu ile enzimlerin ve proteinlerin denatürasyonuna neden olabilmektedir (14).

Özellikle son iki dekatta tanı ve tedavi amaçlı laparoskopik girişimler, giderek artan bir oranda, cerrahlar tarafından kabul görmekte ve yaygın olarak uygulanmaktadır (15).

Bu çalışmada, deneysel akut pankreatit oluşturulmuş modelde, değişik basınçlarda oluşturulmuş pnömoperiton ile laparatominin, akut pankreatitin ciddiyeti üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

II. 1. TARİHÇE

Akut pankreatit çok eski zamanlardan beri bilinen bir hastalıktır. Pankreasın, 19.yüzyılın ortalarında sindirim sistemi ile ilgili bir organ olduğunun anlaşılmasından sonra, yagısal hastalıklarının da önemi ortaya çıkmıştır. 1886’da Senn (16) pankreas apsesi veya gangreninde cerrahi tedaviden bahsetmiştir. Akut pankreatitin doğru olarak ilk tanımlanması ve sınıflandırılması üç yıl sonra, 1889’da Fitz (17, 18) tarafından yapılmıştır. Hastalığı hemorajik, süpüratif ve gangrenöz olmak üzere üç tabloda sınıflandırmıştır. Opie (19) 1901’de akut pankreatit nedeniyle hayatını kaybetmiş bir hastanın ampulla vateride safra taşı bulunduğunu otopsi ile göstererek, safra taşı pankreatiti hakkında ilk bilgileri vermiştir. Opie ve Halsted (19- 21) bu bilgiden yola çıkarak, pankreatit etyopatogenezinde hala tartışılmakta olan “Birleşik kanal teorisini” ortaya atmıştır. 1925’ de Moynihan (22) akut pankreatite bağı morbidite ve mortalitenin önemini “batın içi organlara bağı olarak meydana gelen felaketlerin en kötüsü” şeklinde tanımlayarak belirtmiştir. 19. ve 20. yüzyılda pankreatit ile alkol ve diğerk etkenler arasındaki ilişki üzerine pek çok araştırma yapılmış ve son 2-3 dekatta yapılan araştırmalar ise pankreas içi enzimlerin nasıl aktif hale geçtikleri üzerine odaklanmıştır. Pankreatitin medikal tedavisinde birçok madde denenmiş olmasına rağmen, bu tedaviler destekleyici olmaktan ileri gidememişlerdir (23).

II. 2. PANKREAS ANATOMİSİ

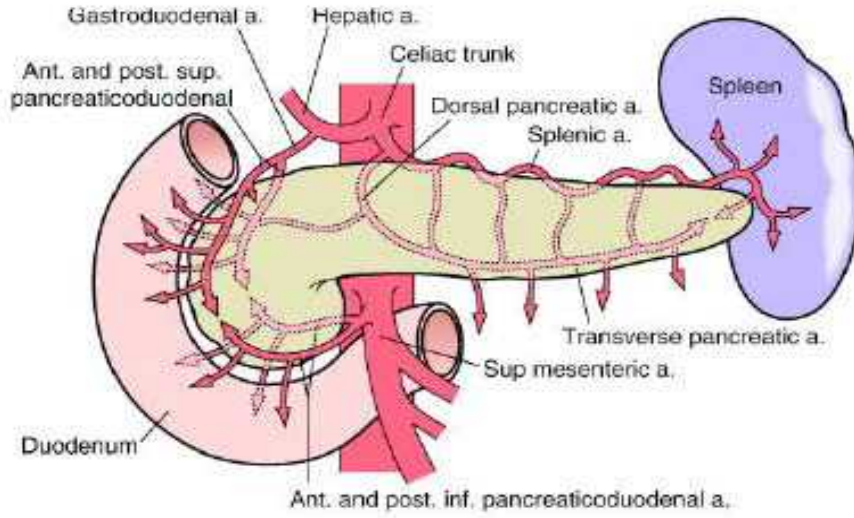
Pankreas ortalama 10-15 cm uzunluğunda, yaklaşık olarak 120 gr ağırlığında olup üzeri ince bir periton yaprağı ile örtülü olarak karın arka duvarına retroperitoneal yerleşim göstermektedir. Duodenum kıvrımı içinde dalağa kadar transvers olarak uzanır. Rengi sarımtırak ve hafif kırmızı renkte olup endokrin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

Pankreasa doğrudan fizik muayene yapılamaz. Organ caput, corpus, cauda olmak üzere üç bölümde incelenmektedir. Pankreas korpusunun üst kenarı boyunca arteria splenica seyretmektedir. Üst kenar sağ kısmında tuber omentale denilen kabartı bulunmaktadır. Bu kenar truncus coeliacus ve ganglion coeliaca ile komşuluk içindedir (24).

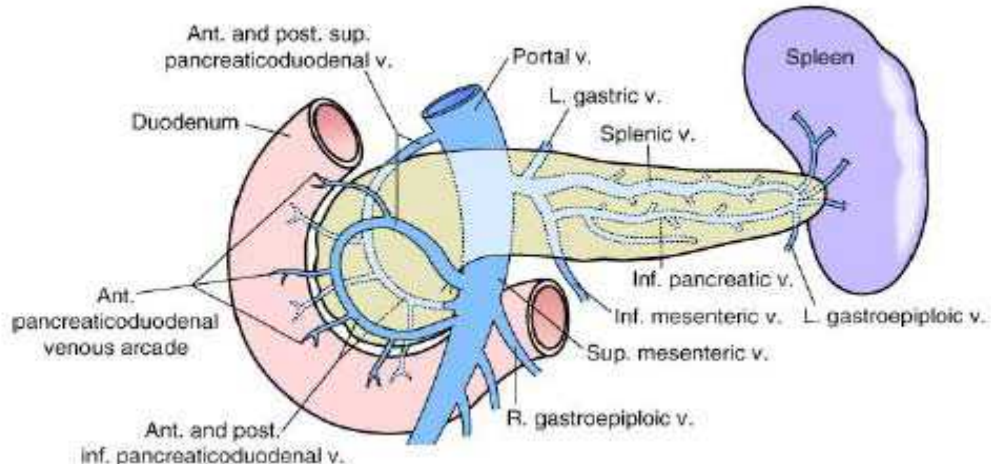
Wirsung adı verilen pankreatik duktus kuyruktan başlar, baş kısmında biraz aşağı döner, duodenum ikinci parçasının duvarına girdikten sonra 1,5 cm kadar aşağı iner ve koledok kanalı ile birleşerek papilla duodeni major'e açılmaktadır. Bundan başka pankreasın başından ductus pancreaticus accesorius isimli ikinci bir kanalda sokulmaktadır. Sol aksesuar kanal, pankreatik kanal ile birleşmektedir. Sağ aksesuar kanal papilla duodeni major'un 2 cm kadar üstünde papilla duodeni minor'e açılmaktadır. Ancak bu anatomik yapının da çeşitli varyasyonları olabilmektedir.

Koledok ve pankreatik kanal genellikle ampulla hepatopancreaticus (Ampulla vateri) denilen bir odacığa kanalla açılmaktadırlar. Ampullanın etrafındaki kas düzenine ise "Oddi sfinkteri" denilmektedir. Oddi sfinkteri, plexus hepaticus ve sağ nervus vagus'un her ikisinden de gelen ayrı bir nervus gastroduodenalis tarafından innerve edilmektedir (25).

Pankreasın arterleri arteria gastroduodenalis, arteria mesenterica superior ve arteria splenica dallarıdır. Baş kısmı yukarıda gastroduodenal arterden çıkan yukarı önde arteria pancreaticoduodenalis anterior superior, arteria pancreaticoduodenalis posterior superior ve aşağıda arteria mesenterica superior'dan çıkan arteria pancreaticoduodenalis anterior inferior ve arteria pancreaticoduodenalis posterior inferior'dan beslenmektedir. Bezin gövde ve kuyruk kısımları splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenmektedir (Şekil-I). Pankreasın venleri arterlerle yandaştır ve aynı isimleri alarak vena portae'ya dökülmektedir (Şekil-II). Pankreas kütesinin %80' i ekzokrin doku, %18' i kanal, damar, sinir ve bağ dokusu, %2' si ise endokrin dokudan oluşmaktadır (25, 26).



Şekil- I: Pankreas arterleri (27)



Şekil- II: Pankreas venleri (27)

Sıçanda mide, dalak, duodenum arasında bir dantel gibi dağılmış yapıdadır. İki daldan oluşmaktadır, sol dal duodenum kıvrıntısı içinde duodenum boyunca uzanmaktadır. Sağ dal ise, midenin gerisinde yer alır. Safra kanalı duodenuma açılmadan önce bir süre pankreas içinde yol alır ve bezden gelen kanalcıklar safra kanalına açılmaktadır. Daha sonra ortak bir kanal halinde duodenuma dökülmektedir (28).

II. 3. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas ekzokrin ve endokrin salgı yapan bir bezdir. Büyük bir kısmını oluşturan “asiner bölümü” sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumludur. Pankreasın diğer bölümü “Langerhans adacıkları” adı verilen endokrin hücre gruplarından oluşmaktadır ve bu hücrelerden vücudun glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan insülin ve glukagon salgılanmaktadır.

Pankreasın sindirim sıvısı ince barsağın üst bölümündeki kimusun uyarısıyla salgılanmaktadır. Kimusta bulunan besin maddelerinin tipi bir dereceye kadar bu salgının niteliklerini de belirlemektedir. Salgılanan proteolitik enzimler tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz ve elastazdır. Bu enzimler inaktif tripsinojen, kemotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve proelastaz olarak salgılanırlar. Enzimler barsağa dökülene kadar inaktif haldedir ve bunu sağlayan tripsin inhibitörüdür. Proteolitik enzimleri salgılayan hücreler tripsin inhibitörünü de beraber salgılamaktadır. Herhangi bir nedenle pankreas zedelenirse bezden ve kanallardan dışarı çıkan tripsin aktive edilebilir ve kısa sürede pankreas dokusu tamamen tahrip edilir. Tripsinojenin tripsin haline dönüşmesinde duodenum mukoza hücrelerinden salgılanan enterokinaz önemli bir rol oynamaktadır. Bu enzim tripsinojeni aktif tripsine dönüştürmektedir. Tripsin de kemotripsinojeni aktif kemotripsine dönüştürmektedir. Bu iki enzim endopeptidazdır ve proteinleri peptidlere ayırır. Bir ekzopeptidaz olan karboksipeptidaz ise peptidleri aminoasitlere parçalamaktadır. Karbonhidratlar pankreatik amilaz tarafından sindirilir. Bu enzim nişastayı, glikojeni ve selüloz dışında birçok karbonhidratı hidrolize etmektedir. Pankreatik lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz ise yağ sindiriminde rol oynayan enzimlerdir. Nükleik asitleri yıkan enzimler ise ribonükleaz ve deoksiribonükleaz enzimleridir. Pankreatik enzimlerin yanı sıra, bikarbonat iyonları ve su salgıda bulunan diğer iki önemli komponentidir (29).

Pankreas salgısının düzenlenmesi hem sinirsel hem de hormonal yol ile olmaktadır. Mide sekresyonunun sefalik ve gastrik fazı ortaya çıktığı sırada vagus yolu ile pankreas uyarılmaktadır. Hormonal yol ise besinlerin ince barsağa geçişi ile oluşan intestinal duvar gerilmesi ile salgılanan sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile başlamaktadır. Sekretin ile pankreastan bol miktarda bikarbonat ve su

salgılanır iken kolesistokinin ile sindirim enzimleri salgılanmaktadır. Bu etkiler, pankreas sekresyonunun intestinal evresini temsil eder (29, 30).

Pankreas ekzokrin sekresyonu esas olarak kolesistokinin tarafından uyarılır, ancak birkaç diğer nörokrin ajanlar da uyarıda rol oynar. Bunlar asetilkolin, vazoaktif intestinal polipeptid, gastrin salgılatıcı peptid, substant P olarak sayılabilir. Pankreasın ekzokrin salgısının inhibisyonu ise somatostatin tarafından sağlanır (30).

Pankreasın bir diğer önemli fonksiyonu ise, kan şekeri düzeyinin düzenlenmesini sağlayan endokrin fonksiyonudur. Glukagon salgılayan alfa hücreleri, insülin salgılayan beta hücreleri ve somatostatin salgılayan delta hücreleri endokrin fonksiyonu yerine getirmektedir (29,30).

II. 4. TANIMLAMA VE İNSİDANS

Akut pankreatit, pankreasın fibrozis ile az veya hiç ilgisi olmayan yangısal bir hastalıdır. Safra taşı, alkol, travma ve enfeksiyon gibi nedenlerle başlayabilmektedir veya bazı olgularda ise herediter nedenli olabilmektedir. Akut pankreatitli olgularda mortalite ve morbiditeyi arttıran sepsis, şok, solunum ve renal yetmezlik gibi ek komplikasyonlar gelişebilir. ABD’ de her yıl %10-20’ si ciddi olan ve 3000’ den fazlası ölümle sonuçlanan, 300.000 yeni olgu görülmektedir. Pankreatit her yıl 4000 ölümden sorumludur. Yıllık maliyeti ise, 2 milyon doları aşmaktadır (31). Otopsi çalışmalarında erken dönem sayılan ilk yedi günde ölümlerin %95’ inden pulmoner ödem ve konjesyon, geç dönem sayılan yedi günden sonra ise, %85’ inden sepsis ve multiorgan yetmezliğinin sorumlu olduğu bilinmektedir. Akut pankreatitin mortalite oranı %10-15 olarak bildirilirken bu oranın nekrotizan pankreatitli olgularda %20-30’ lara kadar erişebildiği bildirilmektedir (32).

Kronik pankreatit, tedavisi olmayan, etyolojisi multifaktoriyel olan pankreas ekzokrin ve endokrin fonksiyon kaybının değişik derecelerde etki ettiği kronik yangısal bir hastalıktır. Toplumlar arası farklılıklar göstermekle beraber, prevalansı 100.000’ de 5-27’ leri bulmaktadır.

Otopsi verilerinin fibrozis, duktal ektazi ve asier atrofi gibi kronik pankreatit ile ilgili birçok değişikliğin yaşlılarda da görülmesi nedeni ile yorumlanması çok zordur. Alkolik sirozu ve değişik derecelerde karaciğer

yağlanması görülen olgularda kronik pankreatitin prevalansı %9-34 arasında değişmekle birlikte, alkolikler arasında kronik pankreatitin görülme olasılığı %5-15 olarak bildirilmektedir (33).

II. 5. ETYOLOJİ

Akut pankreatitin etyolojisi oldukça karışıktır. Birçok neden bulunabileceği gibi kimi zamanda hiçbir neden bulunamamaktadır. Safra yolu taşları ve alkol en önemli iki nedendir ve bütün akut pankreatitlerin %80-90'ından sorumludur. Kalan %20-30 olguda ise idiopatik, travma, cerrahi, ilaç kullanımı, enfeksiyon, toksinler ve heredite gibi farklı nedenler sorumludur (Tablo-I) (31).

Tablo- I: Akut pankreatit etyolojisi

Alkol	İskemi (Hipoperfüzyon, Ateroembolik, Vaskülit)
Safra yolu hastalıkları	Pankreatik kanal obstrüksiyonu (Neopazmlar, Pankreas divisum, Ampluller ve duodenal lezyonlar)
Hiperlipidemi	Enfeksiyonlar
Hereditör	Zehirler
Hiperkalsemi	İlaçlar
Travma (eksternal, cerrahi, ercp)	İdiopatik

II. 5. 1. SAFRA YOLU HASTALIKLARI:

Akut pankreatitli hastaların 2/3' ünde safra yollarında taş bulunmaktadır. Safra taşları ve pankreatit arasındaki bu ilişki, ilk olarak 1901' de Opie tarafından "ortak kanal teorisi" ile tanımlanmıştır (20). Bu teoriye göre ana safra kanalı ve pankreas kanalının ortak bir kanal halinde duodenuma açılması halinde, ampulla vateriye yerleşen bir safra taşının burayı tıkaması sonucunda meydana gelen safra reflüsünün akut pankreatite yol açtığı bildirilmiştir (34,35). Acosta ve Ledesma, akut pankreatitli hastaların feçes incelemelerinde %75 oranında safra taşlarını izole ederek "safra taşı migrasyon teorisini" ortaya atmışlardır (36). Bu teoriye göre, safra yollarındaki taşın duodenuma geçişi sırasında papillada geçici tıkanmaya bağlı safra reflüsünün akut pankreatite yol açabileceği belirtilmiştir.

Bu araştırmacılara göre; safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olması, taşların boyutlarının küçük ve sistik kanalın geniş olması, koledokta taş bulunması, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olması,

müşterek kanalın ortalama 5mm'den uzun olması, akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Her iki teoride de (20, 36) yer alan safra reflüsü sonucunda, safra ya kendisi doğrudan pankreas hücrelerini harap ederek ya da pankreatik sindirim enzimlerini aktive ederek pankreatite neden olmaktadır. Reber, safra tuzlarının pankreasta duktal mukoza bariyerini hasara uğrattığını ve bunun sonucunda sindirim enzimlerinin duktustan parankim içine geçtiklerini göstermiştir (37).

Hastaların çok büyük bir bölümünde ortak biliopankreatik kanalın çok kısa olduğunun gösterilmesi (38) ve pankreatik sekresyon basıncının biliyer sekresyon basıncından fazla olduğunun saptanması sonucunda, distal obstrüksiyonda safranın pankreas içine değil de, pankreas sıvının safra yolları içine reflü oluşturması gerektiğinin anlaşılması (39) ortak kanal teorisinin önemini yitirdiği izlenimi vermiştir. Ancak daha sonra yapılmış olan çalışmalarda safra taşı pankreatiti geçirmiş olan hastaların %90' ında kolanjiografik olarak ortak kanal gösterilmiş ve bu oran pankreatit anamnezi olmadan safra yollarında taş bulunan hastalar için %30 olarak saptanmıştır (40). Ayrıca pankreatit anamnezi bulunup kolesistektomi sırasında rutin olarak kolanjiografi çekilen bir başka seride %60 oranında pankreatik duktusa reflü saptanmıştır (41). Bu bulgularla, safra taşı pankreatitinde ortak kanal teorisi ve safra taşı migrasyonu teorisinin halen geçerliliğini koruduğunu söyleyebilmekteyiz.

Akut pankreatit patogenezinde ileri sürülen bir başka teoride doudenal reflü teorisi (42). Deneysel bir çalışmada, aktive olmuş sindirim enzimlerinin, doudenal içeriğin veya safra tripsin karışımının doğrudan pankreatik duktal sistem içine retrograd olarak enjekte edilmesi sonucunda pankreatitin oluştuğunun görülmesi, duodenum içi basıncının arttığı durumlarda oddi sfinkterinde bir yetersizlik de mevcutsa aktif enzimlerin pankreas kanalına geçerek akut pankreatit oluşturabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu düşünce bir akut pankreatit yöntemi olan "kapalı duodenal loop yöntem (Pfeffer yöntemi)" (42) ile de desteklenmiştir. Burada bahsedilen duodenal reflü teorisine göre taşın safra yollarından doudenuma geçişi sırasında oddi sfinkterindeki musküler bariyerde hasar oluşmakta ve duodenal içerik pankreas içine girebilmektedir. Sfinkteroplasti,

pankreatikojejunostomi gibi ameliyatlar ve ERCP sonrası meydana gelen pankreatitler de bu teori ile açıklanabilmektedir.

Akut pankreatit patogeneğinde öne sürülen “tıkanma-salgılanma teorisine” göre; safra taşının pankreas duktusunu tıkayarak pankreatit yapabileceği gösterilmeye çalışılmıştır (42). Bu obstruksiyon sonucunda duktal hipertansiyon, küçük duktuslarda rüptür ve pankreas sıvısının parankim içine sızması olayı meydana gelmektedir. Fakat akut pankreatit oluşmaz. Çünkü parankime sızan enzimler halen inaktif durumdadırlar. Nitekim pankreas kanalının ağzının tam olarak bağlanması ile yapılmış olan çalışmalarda pankreasta sadece atrofi gelişmiştir. Bu teoriye göre pankreatit oluşabilmesi için, duktal obstruksiyonun yanında aşırı sekresyona neden olabilecek durumlar veya iskemiye neden olabilecek damarsal patolojiler gibi ek etkenler gerekmektedir.

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

II. 5. 2. ALKOLİZM:

Alkole bağı pankreatit; erkeklerde ve batılı ülkelerde, safra taşı pankreatiti ise; kadınlarda Asya ve Afrika ülkelerinde daha sık görölmektedir (43). Alkolik hastaların %0,9-9,5’ inde klinik pankreatit görölmektedir. Alkolün pankreatit patogeneğindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kendisi ya da metabolitlerinin pankreas üzerine direkt veya indirekt olarak toksik etkili olduğı sanılmaktadır. Pankreas sekresyonunu stimüle ederek ve Oddi sfinkterinde de spazm yaparak duktal hipertansiyona neden olmaktadır. Ayrıca sekresyonun viskozitesini arttırarak protein çökeltilerine yol açmakta ve böylece duktal akım bozulmaktadır (44).

Mide asit sekresyonunu arttırıp duodenumdan aşırı miktarda kolesistokinin salgılanmasına neden olarak pankreatit gelişimine yardımcı olmaktadır. Ayrıca alkolik hastalarda serum lipidlerinin yüksek olması nedeniyle alkolün hiperlipidemi yaparak pankreatit oluşturduğu da savunulmuştur (45). Sonuç olarak, alkol tek başına değil de bazı yardımcı faktörler ile birlikte akut pankreatite neden olabilmektedir.

II. 5. 3. HİPERLİPİDEMİ:

Süt görünümündeki serum ile akut pankreatit arasında yakın bir ilişki olabileceği düşünülmüş, bu görünümün hiperlipidemi ile olan ilişkisi ve hipertrigliserideminin akut pankreatiti başlatma mekanizması, bir dizi deneysel çalışmadan sonra açıklanmıştır. Buna göre, pankreas lipazı pankreas içinde ve çevresinde yüksek miktarda bulunan trigliseridleri serbest yağ asitlerine dönüştürmektedir. Serbest yağ asitleri toksik maddelerdir ve asinus hücrelerini ve kapillerleri tahrip ederek akut pankreatite yol açmaktadırlar. Bu teoriyi doğrulayan olgular Frederickson sınıflamasına (20) göre Tip 1, 4 ve 5 familial hiperlipoproteinemisi olan hastalarda görülen pankreatitlerdir. Şilomikronların ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin arttığı bu durumlarda, pankreatik lipaz tarafından çok fazla miktarda toksik yağ asidi serbestleşmekte ve pankreatik kapiller dolaşıma katılmaktadır (46).

Lipoprotein değerlerinin normale getirilmesi ile akut pankreatit tablosu da düzelmektedir. Aynı şekilde östrojen verilen bazı kadınlarda, prostat kanseri nedeniyle orşiektomi yapılarak östrojen uygulanan erkeklerde ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan hipertrigliseridemiden sonra ortaya çıkan akut pankreatit bu yolla açıklanmaktadır. Akut pankreatitlerin ne kadarının hiperlipidemiye bağlı olduğu kesinlikle belirlenmemiştir. Literatürde %4 ile %53 arasında değişen oranlara rastlanmaktadır.

II. 5. 4. TRAVMA:

Künt karın travmalarının %1-3' ünde pankreasın vertebralara karşı sıkışması sonucu pankreatik yaralanma meydana gelmektedir. Delici yaralanmalarda duktal hasarlar oluşabilmektedir. Travmatik pankreatitin en önemli nedenlerinden birisi de “operatif travma” dır. Klinikte saptanan pankreatitli olgularının yaklaşık %8' ini oluşturmaktadırlar. Koledok

eksplorasyonu, splenektomi, sfinkteroplasti, kolektomi, distal gastrektomi, ERCP, kardio-pulmoner by-pass, pankreasın perkütan iğne biyopsisi, translomber aortografi, transüretal prostat rezeksiyonları gibi girişimlerden sonra akut pankreatit görülebildiği bildirilmiştir.

II. 6. PATOFİZYOLOJİ

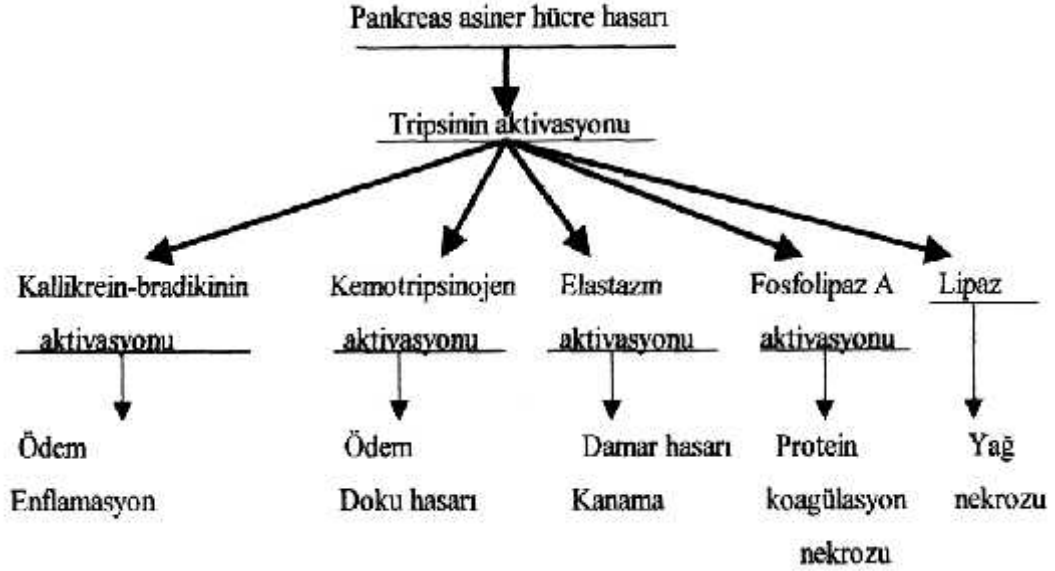
Akut pankreatit tablosu farklı derecelerde görülür. Günümüzde yaygın olan düşünce akut pankreatitin asiner hücre hasarına neden olan asiner hücrelerde zimojen aktivasyonu ile başladığıdır. Son yapılan çalışmalar pankreatit tablosunun şiddetinin asiner hücre hasarı ile açıklanabileceğini desteklemektedir. Bu da inflamasyon hücrelerinin bölgeye toplanması ve aktivasyonu ile birlikte sitokin ve diğer inflamasyon medatörlerinin üretimi ve salınımını kapsamaktadır (47).

Enzim otoaktivasyonu: Mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Daha önce sunulan etyolojik nedenler ile hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz aktivasyonu pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana getirmektedir. Tripsin tripsinojenden intraasiner seviyede aktifleşerek pankreatit patogeneğinde pek çok olayın başlamasına yol açar ve basit interstisyel ödemden şiddetli nekroz, multiorgan yetmezliği ve şoka kadar değişen tablolar meydana gelebilmektedir (48,49).

Kallikrein - bradikinin sisteminin aktif hale geçmesi sonucu damar permeabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşturmaktadır. Bu vazoaktif peptidlerin dolaşımda artması sonucu hipotansiyon ve şok meydana gelmektedir. Yine tripsinin aktifleştirdiği proteolitik enzim olan elastaz, kan damarlarındaki elastik lifleri parçalayarak kanama ve ödeme neden olmaktadır. Fosfolipaz A'nın aktifleşmesi hücre duvarlarını tahrip ederek pankreas parankiminde nekroza neden olmaktadır. Dolaşıma karışan fosfolipaz A ve toksik etkili çeşitli hücre zar lizolesitinleri, akciğerlerde surfaktan hasarı oluşturarak, pankreatit olgularında Adult Respiratuar Distres Sendromu'na (ARDS) neden olabilmektedir (50,51).

Lipaz diğer enzimlerden farklı olarak asiner hücrelerde üretilir ve etkinlik gösterebilmesi için fosfolipaz A gibi ortamda safra asitlerinin varlığına ihtiyaç duymaktadır. Yağ nekrozunun nedeni, pankreasın kendi kendini sindirmesidir (50, 52, 53). Tripsinin aktif forma nasıl geçtiği bilinmemektedir. Yapılan hayvan

alışmalarında oluşturulan pankreatitlerde tripsin duodenal enterokinaza ihtiyaç duymadan aktif hale geçmiştir ancak hangi mekanizma ile aktif forma döndüğü açık değildir.



Şekil- III: Akut pankreatit fizyopatolojisi (27)

Son zamanlarda akut pankreatitin patogenezi çeşitli hayvan deneylerinde oluşturulan pankreatit olgularında hücresel düzeyde araştırılmıştır (54). Mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile karakterize enflamatuvar cevabın başlamasında santral rol oynadığı belirlenmiştir. Akut pankreatitin indüksiyonundan sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda, özellikle de akciğer ve kolonda endotelial bariyerin disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Akut akciğer yetmezliği, pankreatik sepsis, multiple organ disfonksiyonu gibi mortaliteye neden olan klinik tablolar, endotel disfonksiyon ve permeabilite artışı sonucu oluşan bakteriyel translokasyon ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik değişime aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, platelet aktive edici faktör, lökotrienler, oksijen radikalleri ve diğer mediatörler neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve neticesinde pankreatik nekroz gelişmektedir. Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelikle tümör nekrozis faktör α salgılanmaktadır.

Tümör nekrozis faktör α 'nın etkisi ile daha sonra interlökin-1 ve interlökin-6 salgılanmaktadır. Bunlarda sistemik yanıtta anahtar rol oynamaktadır. Interlökin-10 ve indüklenbilir nitrik oksit (INOS) ise oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynar (50, 55- 57).

II. 7. SEMPTOM VE BULGULAR

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

Klinik bulgular genellikle doğru tanı için yönlendirse de bunu laboratuvar bulguları ile desteklemek gerekir. Yaklaşık %5 olguda doğru tanı laparotomi ile konulur. Çocuk hastalarda genellikle aile hikayesi veya travma öyküsü vardır. Ailesel pankreatit olgularında ağrı atakları genellikle 10 yaşın altında görülür. Genç erişkinlerde genellikle alkol alımı, 40-70 yaş arası popülasyonda ise çoğunlukla safra taşı öyküsü vardır (58-60).

II. 8. TANI

II. 8. 1. LABORATUVAR BULGULAR:

Akut pankreatit tanısı için klinik bulgular esas alınır. Klinik bulgular laboratuvar ve radyolojik bulgular ile doğrulanır. Laboratuvar olarak birçok parametre tanı için yardımcıdır. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği görülen hastaların sadece %65' inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların %95' inde amilaz düzeyi yüksek bulunmuştur. Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır (58-60).

Serum amilaz değerleri akut atağın başlaması ile birlikte ilk 6 saat içinde normalin yaklaşık 2,5 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. 1000 IU/dl'nin üzeri serum amilaz değeri biliyer pankreatit için önemli bir bulgudur. Bu değerin daha altı ise akut alkolik pankreatit için tipiktir. Etyolojinin hiperlipidemi olduğu pankreatit tablosunda ise, amilaz değeri normaldir. Pankreatik enflamasyonun başlamasından kısa süre sonra idrar amilaz klerensi yükselir ve bu nedenle serum amilaz konsantrasyonu normale geriler. Bu nedenle amilaz düzeyi bazen normal olarak ölçülür. Bu durumda idrar amilaz düzeyi ölçmek daha yararlıdır. İdrarda günlük 5000 IU/24h'nin üzerinde amilaz düzeyi pankreatit için karar verdirir. Yine kronik pankreatit olgularında önemli oranda parankim fibrozisine bağlı amilaz salınım yetersizliği olacağından, serum amilaz düzeyleri akut atak sırasında normal olarak ölçülebilir. Bunların yanında, yükselmiş amilaz düzeyi pankreatit düşünülen durumlarda önemli bir bulgu olsa da spesifik değildir. Akut pankreatit olgularında, amilazın renal klerensi önemli oranda artmaktadır. Serum amilaz düzeyi ile pankreatit şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (50, 58- 61).

Lipaz sadece pankreatik kaynaklı olduğundan, akut pankreatit tanısında daha güvenilir görünmektedir. Ancak ölçümü zaman aldığından ve her yerde ölçüm olanağı olmaması nedeni ile rutin laboratuvar tetkiki olarak sık kullanılmamaktadır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter enfarktüsü, ileus gibi hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde, hiperlipazemi de bulunabilir. Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir, bu da gecikmiş olgularda tanısal değer taşır (49, 60).

Başka laboratuvar bulguları da akut pankreatite eşlik edebilir. Lökositoz, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Yapılan bir çalışmada, serum alanin transaminaz düzeyinin 150 IU/l'nin üzerinde olmasının, %96 oranında biliyer pankreatit ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Ayrıca elastaz, immünoreaktif tripsin, fosfolipaz A₂, C-reaktif protein, pankreatik spesifik protein gibi serum belirleyicileri de yüksek düzeyde saptanabilir. Bunlara ilave olarak serum kalsiyum düzeyinde, serum albumini ile eşzamanlı düşme gözlenir, ancak iyonize kalsiyum düzeyi çoğunlukla normaldir (45, 58, 60).

II. 8. 2. RADYOLOJİK BULGULAR:

Direk karın ve akciğer grafilerinde, en sık görülen bulgu pankreasa komşu izole bir barsak ansında dilatasyondur. Buna “sentinel loop” denir. Gaz dolu sağ kolon veya transvers kolonda ani bir kesilme görülür. Bu bulgu enflamasyona komşu kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olur. Nadir olsa da pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları görülebilir. Akciğer grafilerinde sol diyafram yüksekliği, sol veya bilateral plevral efüzyon görülebilir (58- 60).

Ultrasonografi, safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. Safra taşlarına sensitivitesi %100'e yakındır. Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebilir. Ultrasonografi ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonunu ve psödokisti gösterebilir. Lokalizasyon olarak pankreasın kolon gazının arkasında kalması görüntülemeyi bozar. Gebelikte ve idiopatik grupta kullanım kolaylığı sağlar (46, 58, 60).

Bilgisayarlı tomografi, pankreatit tanı ve şiddetinin belirlenmesinde en önemli yöntemdir. Başlangıç değerlendirmesinde klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen veya komplikasyondan şüphe duyulduğunda çekilmelidir. Normal pankreas, pankreatik ödem, peripankreatik enflamasyon, pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu, psödokist ve apse görülebilir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, enfeksiyonun tespiti, perkütan iğne aspirasyonunda ve bazen tedavide oldukça faydalıdır. Komplikasyon gelişen olgularda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespiti, tedavi için oldukça önemlidir (44, 46, 50).

Bilgisayarlı tomografi'yi (BT) değerlendirme ve sınıflamada Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma mevcuttur. Balthazar'ın önerdiği BT şiddet indeksi (Tablo-II) gerek pankreasın radyolojik görünümü, gerekse yangının ve nekrozun şiddetini içermesi dolayısıyla kullanılabilirliği yüksektir. BT şiddet indeksi, BT derece skoru ve nekroz skoru toplamından oluşmaktadır. Hesaplanan BT şiddet indeksi BT görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Balthazar tarafından yapılan çalışmada şiddet indeksi 0-2 olan hastalarda mortalite %0, morbidite %4; şiddet indeksi 3-6 olanlarda mortalite %6, morbidite %35; şiddet indeksi 7-10 olanlarda mortalite %17, morbidite %92 olarak bulunmuştur (62). Balthazar BT şiddet indeksi hesaplanmasındaki sınırlamalardan biri zamanlamadan kaynaklanmaktadır. Nekroz genellikle ilk 24 saat içinde gelişmekte, bu nedenle nekrozu doğru olarak tespit için klinik semptomların başlamasından 2-3 gün sonra BT çekilmesi önerilmektedir.

Tablo- II: Akut pankreatitte Balthazar'ın dinamik kontrastlı tomografi ölçütleri

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

Manyetik rezonans, akut pankreatit tanı ve evrelemesinde başarılı bir noninvazif alternatif yöntem olmuştur. Özellikle iyotlu kontrast maddeye karşı allerji veya böbrek yetmezliği durumlarında tercih edilmelidir. Kontrastlı

tomografi ile karşılaştırıldığında başarı oranlarının aynı olduğu tespit edilmiştir (46).

Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatikografi (ERCP), özellikle idiyopatik pankreatit olgularında, duktal darlık, ampuller tümör gibi etyolojik nedenlerin tespitinde kullanılır. İdiopatik pankreatit olgularında ERCP ile %30-50 oranında etyoloji tespit edilmiştir. Ayrıca kolanjitin eşlik ettiği pankreatit olgularında erken dönemde tedavi amacı ile sfinkterotomi yapılabilir (48, 49, 58).

II. 8. 3. KLİNİK TANI VE PROGNOSTİK KRİTERLER:

Akut pankreatit klinik tanısı için aşağıdaki üç kriterden ikisinin olması yeterlidir; karakterize epigastrik ağrı, serum amilaz ve lipaz düzeylerinin normalin üç katından daha fazla artışı, tomografi veya manyetik rezonans’ da spesifik bulgular.

Hastalığın tedavisinde başarılı olabilmek için şiddetinin doğru tayin edilebilmesi oldukça önemlidir. Klinik, laboratuvar ve radyolojik kriterlere dayanılarak birçok prognostik skorlama yöntemi geliştirilmiştir. Atalanta sınıflamasının geliştirilmesi ile bu kriterleri kullanarak hastalığın şiddetini saptamak olanaklı olmuştur. 3 ve üzerinde Ranson skoru veya 8 ve üzerinde APACHE II skoru ciddi pankreatit, organ yetmezliği ve nekroz göstergesidir. Obezite, serum CRP, nötrofil elastaz, pankreatit asosiye peptit, interlökin 6, 8, 1, 10 ve çözünbilir TNF reseptörleri ciddiyetin erken göstergesi olarak sayılabilir. CRP düzeyi bağımsız prognostik değere sahiptir.

1974 yılında Ranson tarafından geliştirilen ve ilk başvuru anında ve ilk 48 saatte önemli olabilecek kriterler Tablo- III. A ve Tablo- III. B’ de gösterilmiştir. Imrie ve arkadaşları bu kriterleri modifiye etmişlerdir (Tablo- IV). Imrie kriterlerine göre 3 veya daha fazla kriter varlığı şiddetli pankreatit göstergesi olarak kabul edilmiştir (61).

Tablo- III. A: Safra taşı dışındaki nedenlere bağlı pankreatitte Ranson kriterleri

<i>İlk başvuru anı</i>	<i>Başvurudan 48 saat sonra</i>
Yaş>55	Hematokrit düşüşü>10 puan
WBC>16.000/mm ³	BUN artışı>5mg/dl
Kan şekeri>200mg/dl	Serum Ca<8 mg/dl
Serum LDH>350IU/L	Arteriyel PO ₂ <60 mmHG
Serum AST>250IU/dL	Baz açığı>4mEq/L
	Tahmini sıvı sekestrasyonu>6L

Tablo- III. B: Safra taşına bağlı pankreatitte Ranson kriterleri

<i>İlk başvuru anı</i>	<i>Başvurudan 48 saat sonra</i>
Yaş>70	Hematokrit düşüşü>10 puan
WBC>18.000/mm ³	BUN artışı2mg/dl
Kan şekeri>220mg/dl	Serum Ca<8 mg/dl
Serum LDH>400IU/L	Baz açığı>5mEq/L
Serum AST>250IU/Dl	Tahmini sıvı sekestrasyonu>4L

Tablo- IV: Modifiye Glaskow kriterleri (Imrie), (ilk 48 saat içinde)

Arteriyel PO ₂ < 60 mmHG
Albumin < 32g/l
Serum Ca < 2 mmol/l
Üre > 16mmol/l
WBC>15.000/mm ³
Serum AST>200IU/dL
Serum LDH>600IU/L
Kan şekeri>10mmol/l (DM olmaksızın)

II. 9. TEDAVİ

II. 9. 1. MEDİKAL TEDAVİ:

Akut pankreatit tedavisindeki yeni yaklaşımlara rağmen özellikle nekrotizan pankreatit olgularında mortalitede çok anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Akut pankreatit olgularının çoğu hafif klinik tablo ile seyreder. Hastalar ilk 24 - 48 saat yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Akut pankreatit olgularında tedavinin esası medikaldır ve intravenöz sıvı desteği, elektrolitlerin düzenlenmesine ve pankreasın sekretuar fonksiyonunun inhibisyonuna dayanır. Kusması ve ağrısı fazla olmayan, klinik tablonun hafif olduğu hastalar dışında, nazogastrik sonda çoğu hastaya takılmalıdır. Gastrointestinal motilite düzelene kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz seviyesi normale gerileyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek olabilir. Bu dönemde ağızdan beslenme yeniden başladığında hastalar tarafından tolere edilir. Akut pankreatit olgularında ağrı en önemli semptomdur ve iyi bir analjezi sağlanmalıdır. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir. Özellikle retroperitona olmak üzere, sistemik enflamatuvar mediatörler aracılığı ile üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olacaktır. Bu nedenle sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası en az 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat'in üzerinde olmalıdır. Yeterli hematokrit ve kan hacmini sağlamak, renal fonksiyonları korumak amacı ile albumin, taze donmuş plazma ve kan gibi kolloid sıvılar ve kristaloidler tercih edilmelidir. Erken resüstasyonun en önemli basamağı sıvı replasmanıdır. Şok nedeni ile pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine neden olacaktır. Kusma nedeni ile dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Hipokalsemi görülebilir ve kardiyak aritmilere neden olabileceğinden acil parenteral tedavisi gerekir. Özellikle alkolik hastalarda sık olmak üzere hipomagnezemi görülebilir ve tedavisi gerekir. Hastaların %30'unda arteriyel hipoksi görülür ve O₂ desteğine ihtiyaç duyulur. Bazı hastalarda ise Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS) gelişir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulabilmektedir (58-61).

Bazı araştırmacılar enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımını savunur iken bazılarıda bunun enfeksiyon riskini daha da arttıracığını bildirmektedirler (50,51, 63-65). Nekrotizan pankreatit olgularında ve biliyer obstrüksiyonda antibiyotik kullanımı önerilmektedir (58, 60). Pankreatik sekresyonu azaltmak için kullanılan atropin, antikolinerjikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H₂ reseptör blokörleri, protolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların bir yararı olmadığı anlaşılmıştır (60). Parenteral beslenmenin özel bir faydası görülmemiştir. Uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda kullanılabilir (58-61). Biliyer pankreatit olgularında patolojiye neden olan taş, genellikle kendiliğinden duodenuma düşer. Eğer serum bilirübin değeri 4 mg/dl'den yüksek, alkalen fosfataz değeri normalden yüksek ve hastanın klinik bulguları 24 - 36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir. Eğer endoskopik sfinkterotomi yapılamıyor ise uygun hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut pankreatit olgularında ek olarak kolanjit mevcut ise, erken ERCP önerilmektedir.

II. 9. 2. CERRAHİ TEDAVİ:

Hafif safra taşı pankreatitinde birçok cerrah nüks riskini azaltmak için hasta hazır hastanede yatarken kolesistektomi yapmayı tercih etmektedir. Ciddi akut pankreatitlilerde kolesistektomi, inflamasyonun çözülmesi ve hastanın beslenme durumunun normale dönmesi için beklenmektedir. Sadece, koledokolitazis ihtimali yüksek hastalarda operasyon öncesi ERCP yapılmaktadır. Canlı olmayan dokuların debridmanı için yapılacak cerrahi (nekrozektomi) zamanlaması ile ilgili görüşler de hızla değişmektedir. Birçok merkezde nekrozektomi sıvı koleksiyonu perkütan drene edilsin ya da edilmesin, 72 saat ya da daha uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermeyen yüksek ateş varlığında yapılmaktadır.

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

1. Hafif dereceli akut pankreatitlerde cerrahi endikasyon yoktur.

2. BT ile doğrulanmış nekrotizan pankreatit olgularında profilaktik geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının enfeksiyon oranının azaltmasına karşın hayatta kalıma katkısı yoktur.

3. Sepsis sendromu olan olgularda steril ve enfekte pankreatik nekroz ayrımı için ince iğne aspirasyon biopsi (FNAB) yapılmalıdır.

4. FNAB negatif olan hastalar konservatif olarak tedavi edilmeli, ancak organ komplikasyonu olan ve prognozu kötüye giden yoğun bakım hastalarında cerrahi tercih edilmelidir.

5. Spesifik endikasyonlar olmadıkça, nekrotizan pankreatiti olan olgularda ilk 14 gün cerrahi önerilmez.

6. Cerrahi ve diğer girişimsel tedavilerde debridman ve nekrozektomi gibi organ koruyucu yaklaşımlar tercih edilmeli ve retroperitoneal debris ve nekrozun postoperatif boşaltılmasını içeren yöntemler tercih edilmelidir.

7. Safra taşı pankreatitlerinde nüks olasılığını ortadan kaldırmak için kolesistektomi yapılmalıdır.

8. Hafif şiddetteki pankreatitlerde hasta düzelir düzelmez ve tercihen de taburcu olmadan cerrahi yapılmalıdır.

9. Safra taşına bağlı ciddi pankreatitlerde kolesistektomi inflamasyon düzeliş hastada yeterli klinik düzelme oluncaya kadar geciktirilmelidir.

10. Safra taşı pankreatitlerinde nüks riskini azaltmak için cerrahiye uygun olmayan hastalarda ERCP alternatif bir yöntemdir. Ancak teorik olarak steril nekrozu enfekte hale getirme olasılığı bulunmaktadır (61).

II. 10. DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELLERİ

II. 10. 1. KAPALI DUODENAL LOOP TEKNİĞİ:

Duodenumun, pankreatit kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının, intraduodenal basınç artışıyla pankreatik kanala reflü olmasıyla pankreatit oluşturulur (66).

II. 10. 2. DİYETLE OLUŞTURULAN PANKRETİT:

Etiyoninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile ratlarda pankreatit oluşturulabilir. Etiyonin pankreasın asiner hücrelerine karşı toksik etki göstermektedir (67, 68).

II. 10. 3. DUKTUS OBSTRÜKSİYONU:

Pankreatik kanalın bağlanması pankreatite neden olmadan pankreas asiner hücrelerinin atrofisine neden olmaktadır (69, 70). Ancak beraberinde sekretin ile stimülasyon olursa ileri düzeyde ödem ve yağ nekrozu görülmektedir (71).

II. 10. 4. ARTERYEL OBSTRÜKSİYON, İSKEMİ:

İskemi, akut pankreatiti başlatmak veya şiddetini artırmak için kullanılabilir. Köpekte, mikron çaplı polietilen mikro küreler kullanılmış ve bu yöntemle 11. saatte hemorajik nekroz oluşmuştur (72).

II. 10. 5. DUKTAL PERFÜZYON MODELİ:

Pankreatit kanalın permeabilitesinin artırılması, pankreatite neden olabilecek bazı maddelerin parankime geçmesiyle sonuçlanmaktadır. Pankreatik kanalın permeabilitesi; enfekte safra, aspirin (pH: 2.3), HCl (pH: 2.3), etanol (%5-10) ve sekonder safra asitiyle bozulabilir (73, 74).

II. 10. 6. SEKRESYONUN ARTTIRILMASI:

Cerulein kolesistokininin-pankrezozimin analogudur. Pankreas asiner hücrelerinin kaba endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinler golgi cisimciği tarafından kullanılacakları yere göre ayrılmaktadır. Sindirim enzimleri ve zimojenler, inaktif formlarında sekresyon için hazırlanmakta, lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içine yerleştirilmektedir. Cerulein bu aşamaları bozmakta ve her iki enzim grubu büyük immatür vakuoller içinde toplanmaktadır. Lizozomal bir enzim olan katepsin B' nin tripsinojeni aktive ederek sindirim enzimlerinin intrasellüler aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (75, 76).

Sitoplazma içinde bulunan zimojen granüller içeriklerini lizozomlara boşaltmaktadırlar. Buna “krinofaji” denilmektedir. Sonuçta yaygın enflamasyon ve pankreatit görülmektedir (77).

Cerulein intraperitoneal verileceği zaman 5-200 µg/kg doz aralığında ve birer saatlik intervallerle tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (78).

Schoenberg ve arkadaşları, antioksidan tedaviyi denedikleri çalışmalarda ratları 30. dakikada, 3.5 saatte ve 12. saatte sakrifiye etmiştir (79). Buna göre 30. dakikada histopatolojik hasar görülmemiş 3.5 saatten sonra interstisyel ödem, granülositlerin intravasküler migrasyonu, zimojen degranülasyonu ve asiner hücre nekrozu tespit edilmiştir. Ödem 12. saatte yaygınlaşmakta PMNL infiltrasyonu ve yağ nekrozu artmaktadır (76, 80).

Ayrıca deneysel pankreatit modeli olarak; “izole exvivo perfüzyon modeli”, “retrograd infüzyon modeli”, “exvivo duktal perfüzyon modeli”, “intraparenkimal sodyumtaurokolat enjeksiyonu” ve çeşitli infüzyon modelleri kullanılabilmektedir. Bu modeller, yapılacak çalışmaya göre kombine de edilebilmektedir (80, 81).

II. 11. LAPAROSKOPIK CERRAHİ VE PNÖMOPERİTON

Son iki dekattan bu yana cerrahideki gelişmelerin özellikle minimal invaziv girişimlerden yana olduğu görülmektedir. Tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılan laparoskopi komplike ameliyatlarda bile başarı ile uygulanabilmektedir. Bütün bu ameliyatlara özgü ortak özellik batın içi organlarının karın ön duvarından uzaklaştırılmasıdır. Bu amaca batın içine gaz verilerek ulaşılmakta buna da pnömoperiton denilmektedir.

Pnömoperiton için yaygın kullanılan gaz CO₂ gazıdır. CO₂ gazının avantajları; ucuz olması, yanıcı olmaması ve en son olarakta doku ve organ çözünürlüğünün düşük, kan ve diğer organ çözünürlüğünün yüksek olmasıdır.

Operasyon sırasında, insuflatör sistemi ile sürekli sabit basınç elde edilir. Tercih edilen basınç 10-12 mmHg civarındadır.

Pnömoperiton oluşturulmasının organizmada kompleks, sistemik ve lokal etkileri olmaktadır. Bu etkiler temel olarak kullanılan gazın çeşidine, intraabdominal basıncın düzeyine ve pnömoperitonun süresine bağlıdır. Sistemik etkilerin başlıcaları, kardiyovasküler, pulmoner ve renal sistem ile organizmanın asit baz dengesi değişiklikleridirler. Oluşturulan pnömoperiton, sistemik vasküler dirençte, ortalama arter basıncında ve myokard dolum basıncında artışa ve kardiyak indekste belirgin bir düşüşe yol açmaktadır.

Pnömoperiton ayrıca, mekanik etki ile akciğer kompliansı ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmalara sebep olabilmektedir. CO₂'in periton boşluğu ile

kan arasındaki kısmi basınç farkı ve sıvılardaki yüksek çözünürlük, sistemik emilimi sağlamakta bu da organizmanın CO₂ yükünün artmasına neden olmaktadır. Pnömooperiton, intratorasik basınç artışına yol açarak ventilasyon-perfüzyonun azalmasına neden olabilmektedir.

Pnömooperitonun, efektif renal plazma akımında, glomerüler filtrasyon hızında ve idrar çıkışında, anüriye varan azalmalara yol açtığı değişik klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.

Hepatoportal akım da, pnömooperiton nedeni ile ciddi olarak azalmaktadır. Hepatoportal akımdaki azalma batin içi basınç düzeyi ile ters orantılıdır. Özellikle yaşlılarda splanik dolaşım batin içi basınç düzeyine oldukça duyarlıdır. Normalde portal basınç değeri 7-10 mmHg iken, 7 mmHg'lik batin içi basınç düzeyi portal akımı %37 oranında azaltırken; 14mmHg basınçta ise bu oran %53'e kadar çıkabilmektedir. Pnömooperiton sırasında arteria mesenterica superior ve hepatoportal ven akımında %24' lük bir azalma bildirilmiştir. Yine batin içi basıncın 10mmHg'den 15mmHg'ya çıkması durumunda; mide kan akımında %54, jejunumda %32, kolonda %44 ve karaciğerde ise %39 azalma olduğu görülmüştür.

Splanik iskeminin abdominal vasküler yapılara direkt basısına, vazopressin gibi vazoaaktif hormonların salınımına, oluşan hiperkapniye bağlı olduğu bildirilmiştir. Operasyon bitiminde sağlanan desuflasyon ile splanik kan akımı tekrar artmaktadır. Bu şekilde tipik bir iskemi- reperfüzyon olayı oluşmakta ve ciddi bir serbest oksijen radikali salınımı gerçekleşmekte ve bunlarda belirgin kapiller permeabilite artışına ve hücre ölümüne neden olabilmektedir (82).

III- MATERYAL VE METOD

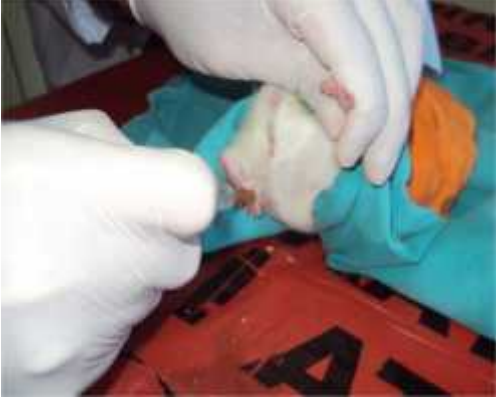
Bu deneysel çalışmamız, rat denekler üzerinde uygulanmış Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan B.30.2.AKÜ.09.Z.0000/64 No' lu onay ile gerçekleşmiştir.

Çalışmamızda Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinden elde edilen ağırlıkları ortalama 240-280 gr olan Wistar Albino cinsi 12 haftalık 35 adet erkek rat kullanılmıştır. Ratlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olan şartlarda 24°C lik bir oda ısısında tutuldular. Ratlara laboratuvar hayvan yemi ve çeşme suyu verildi. Ratlar rastgele seçilerek her grupta 7 rat olacak şekilde 5 gruba ayrılarak, standart kafeslerde 7' şerli gruplar halinde bulunduruldu.

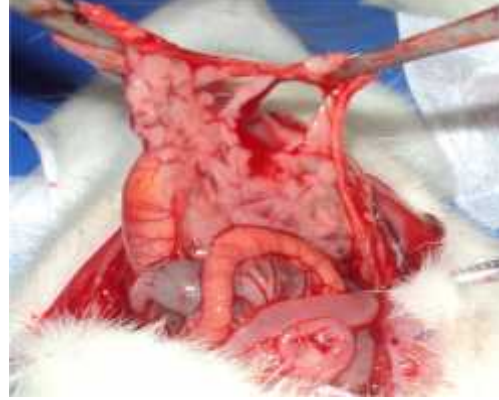
Grup 1 (n=7)	laparotomi grubu (AL) (kontrol grubu)
Grup 2 (n=7)	5 mmHg pnömoperiton grubu
Grup 3 (n=7)	10 mmHg pnömoperiton grubu
Grup 4 (n=7)	15 mmHg pnömoperiton grubu
Grup 5 (n=7)	20 mmHg pnömoperiton grubu

12 saat önceden aç bırakılan ratlara, pankreatit indüksiyonu bir saatlik aralarla 3 kez intraperitoneal olarak yapılan 50 µg/kg cerulein sulfated (Sigma, USA) ile enjeksiyonu sağlandı. Anestezi ise 50mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulanan Ketalar (ketamin hidroklorid, Pfizer, İstanbul) ile yapıldı. 6 rat anestezi sonrası solunum depresyonu nedeni ile kaybedildi.

Laparotomi grubu (Grup1), pankreatit indüksiyonu sonrası 4. saatte anestezi altında median insizyon yapılarak batınları açıldı ve 1 saat süreyle bu şekilde beklendikten sonra batın 3/0 vicryl'le tek kat ve continue olarak kapatıldı. 8 saat bekleme süresi ardından anestezi altında batın tekrar açılarak pankreas dokusundan örnekler alındı. Ardından torakotomi ile ortalama 5-7 cc intrakardiak yolla kan aspire edilerek ratlar sakrifiye edildi.



Şekil- IV: İntraperitoneal cerulein enjeksiyonu



Şekil- V: Pankreas doku örneği alınması ve ödematöz pankreatit



Şekil- VI : Batın içi insuflasyonun sağlanması

Sırasıyla 5- 10- 15- 20 mmHg'lik pnömoperiton grupları (grup 2, 3, 4, 5), pankreatit indüksiyonu sonrası 4. saatte anestezi altında 20 gauge'lik intravenöz bir kanül ile batınlarına girilerek ratlar elektronik insuflatör (GIMMI GmbH· Surgical Instruments Carl-Zeiss-Straße, Tuttlingen) yardımı ile 5mmHg' lik bir pnömoperiton oluşturularak 1 saat beklendikten sonra işleme son verildi. Ardından 8 saat bekleme sonrasında anestezi altında median insizyonla batın açılarak pankreas dokusundan örnekler alındı. Torakotomi yapılarak intrakardiak ponksiyon yardımı ile 5-7 cc kan aspire edilerek ratlar kurban edildi.

III. 1. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER:

Bütün biyokimyasal incelemeler Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı. Deneklerden alınan bütün kan örnekleri +4°C' de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek plazması ayrıştırıldı.

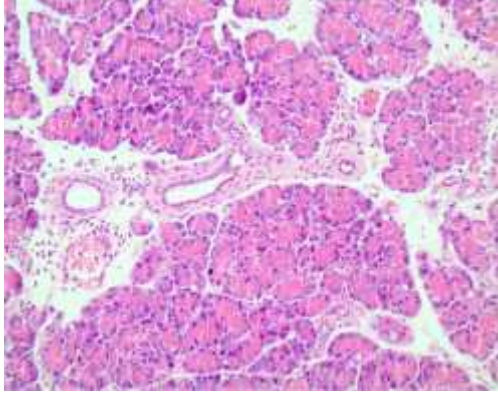
Elde edilen plazma örnekleri çalışma gününe kadar -70°C’ de saklandı. Plazma örneklerinde malondialdehit (MDH) ve glutatyon (GSH) düzeyleri bakıldı. Biyokimyasal analizler Chromsystems diagnostic (Betamed, Ankara) hazır kitleri kullanılarak HPLC Agilent 1100-seriS floresan dedektörlü otoanalizatörlerde çalışıldı. MDA, serumda çalışılmış olup ex 515nm, EM 553nm dir. GSH tam kan örneklerinde ex 385nm, EM 515nm’dir. Sonuçlar GSH için Umol/g Hgb, MDH için Umol/l olarak verildi.

III. 2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER:

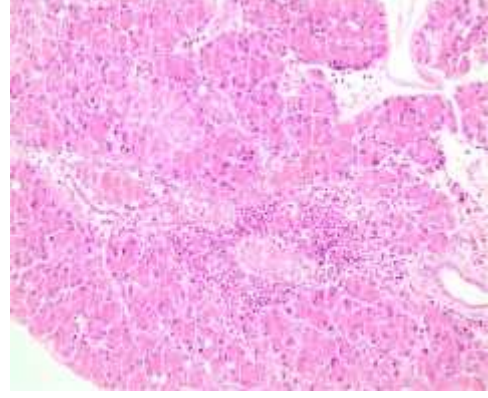
Histopatolojik değerlendirmeler, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda yapıldı. Pankreas dokusundan alınan örnekler %10’luk formaldehitte fiksasyona alındıktan ve sonra kesitler alınarak hematoksilen eosin ile boyanarak ışık mikroskobu altında ve çalışma gruplarından habersiz bir patoloji ekibi tarafından pankreatitin şiddetini belirleyen ödem, mononükleer yangı, polimorfo mononükleer lökosit, granulasyon dokusu ve nekroz; 0-3 arasında birimlendirilerek inflamatuvar skorlama yoluyla değerlendirildi. Pankreatitin ciddiyeti bu bireysel skorlar yoluyla objektif kriter sağlanarak değerlendirmeye alındı (Tablo- V).

Tablo- V: Histopatolojik skorlama sistemi

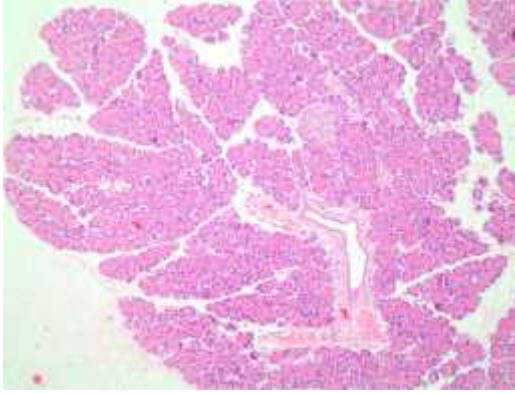
	Ödem	Mononükleer yangı	PMNL	Granulasyon dokusu	Nekroz
0	yok	normal sayıda	normal sayıda	yok	yok
1	bazı alanlarda	hafif artmış	hafif artmış	bazı alanlarda	bazı alanlarda
2	belirgin	belirgin infiltrasyon	belirgin infiltrasyon	belirgin	belirgin
3	ciddi	masif infiltrasyon	masif infiltrasyon	ciddi	ciddi



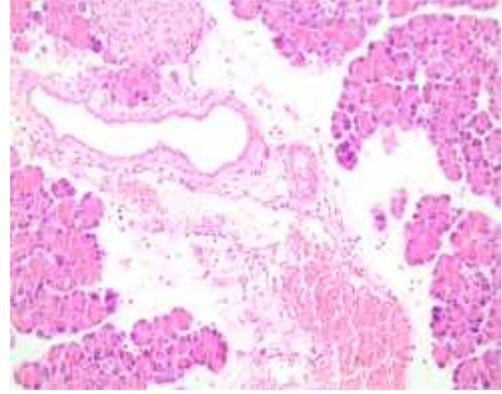
Şekil- XII: Laparotomi grubu inflamasyon



Şekil- XIII: 5 mmHg grubu inflamasyon



Şekil- IX: Laparotomi grubu ödem



Şekil- X: 15 mmHg grubu ödem

III. 3. BİYOİSTATİSTİKSEL İNCELEME:

İstatistiksel değerlendirmeler, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Öncelikle kesikli ve sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri verildi. Veri analizi yapılırken iki grup olan değişkenlerin kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken sayılabilen değişkenler olduğu için ki-kare analizi yapıldı. 5'ten küçük gözeler için monte carlo simulasyon yöntemi ile analiz değerlendirildi (İki kesikli değişken karşılaştırılırken parametrik olmayan yöntemlerden ki kare analizi kullanıldı). Üç grup veya daha fazla grubu olan değişkenlerin kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi sonucunda anlamlı bulunan değişkenlerin karşılaştırılmasında çoklu

karşılaştırmalardan Bonferroni testi kullanıldı. Yukarıda bahsedilen tüm parametrik testler normallik önşartı, varyansların homojenliği gibi ön şartların kontrolü yapılan analizler (Shapiro Wilk ve Levene Testi) sonucunda test edildikten sonra analizler uygulandı. Veriler SPSS 15 paket programında değerlendirildi. 1. Tip hata ($\alpha=0,05$) olarak kabul edildi.

IV-BULGULAR

Tablo- VI: Önşart kontrol testleri 1

GRUP		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
GSH umol/g Hgb	AL	,166	5	,200(*)	,972	5	,885
	5	,208	7	,200(*)	,906	7	,368
	10	,190	6	,200(*)	,946	6	,705
	15	,207	7	,200(*)	,956	7	,783
	20	,227	4	.	,936	4	,630
MDA umol/l	AL	,213	5	,200(*)	,915	5	,500
	5	,406	7	,001	,615	7	,000
	10	,316	6	,061	,836	6	,120
	15	,185	7	,200(*)	,960	7	,818
	20	,224	4	.	,953	4	,732

*P<0.005 olarak kabul edildi

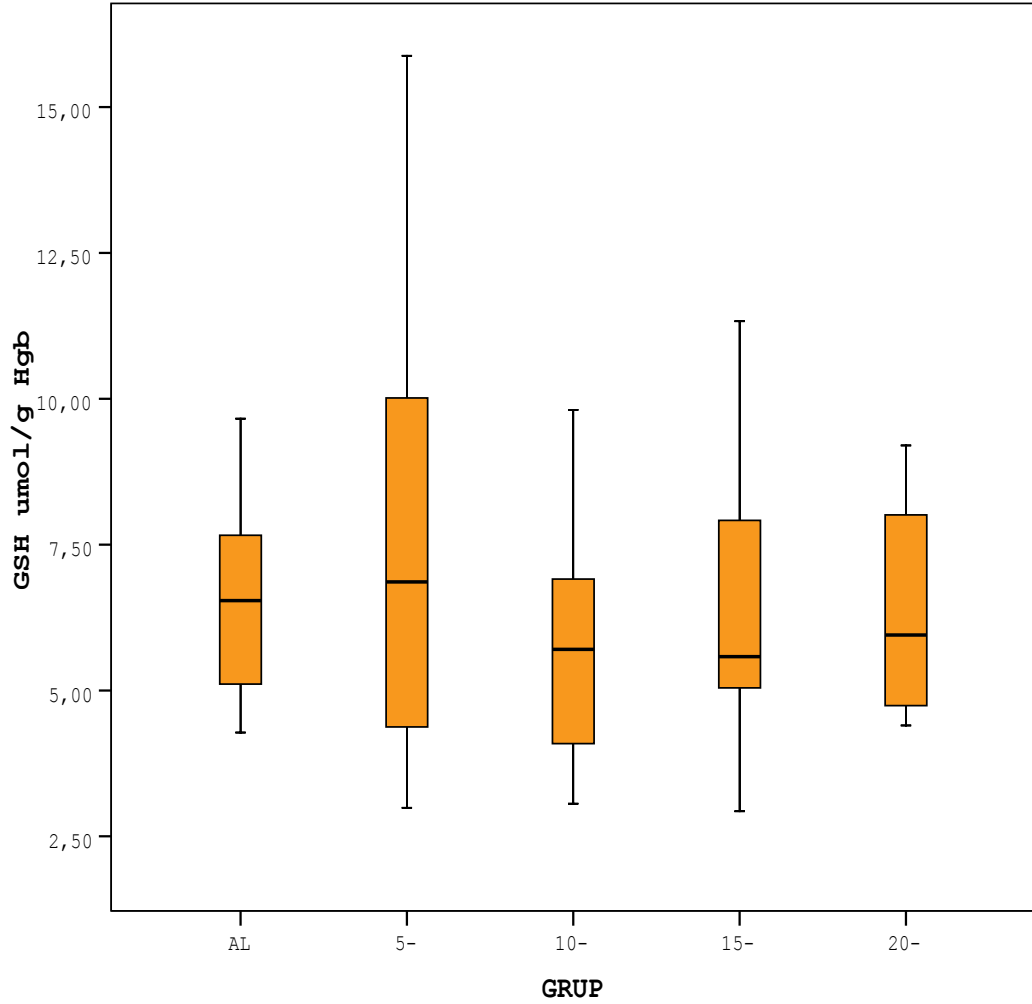
Tablo- VII: Önşart kontrol testleri 2

GRUP		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
GSH umol/g Hgb	AL	,166	5	,200(*)	,972	5	,885
	5-	,208	7	,200(*)	,906	7	,368
	10-	,190	6	,200(*)	,946	6	,705
	15-	,207	7	,200(*)	,956	7	,783
	20-	,227	4	.	,936	4	,630
MDA umol/l	AL	,213	5	,200(*)	,915	5	,500
	5-	,406	7	,001	,615	7	,000
	10-	,316	6	,061	,836	6	,120
	15-	,185	7	,200(*)	,960	7	,818
	20-	,224	4	.	,953	4	,732

*P<0.005 olarak kabul edildi

Uygulaması yapılan tüm parametrik testler normallik ön şartı, varyansların homojenliği gibi ön şartların kontrolü yapılan analizler (Shapiro Wilk ve Levene Testi) sonucunda test edildikten sonra analizler uygulandı. Veriler SPSS 15 paket programında değerlendirilmiştir. 1. Tip hata ($\alpha=0,05$) olarak kabul edilmiştir.

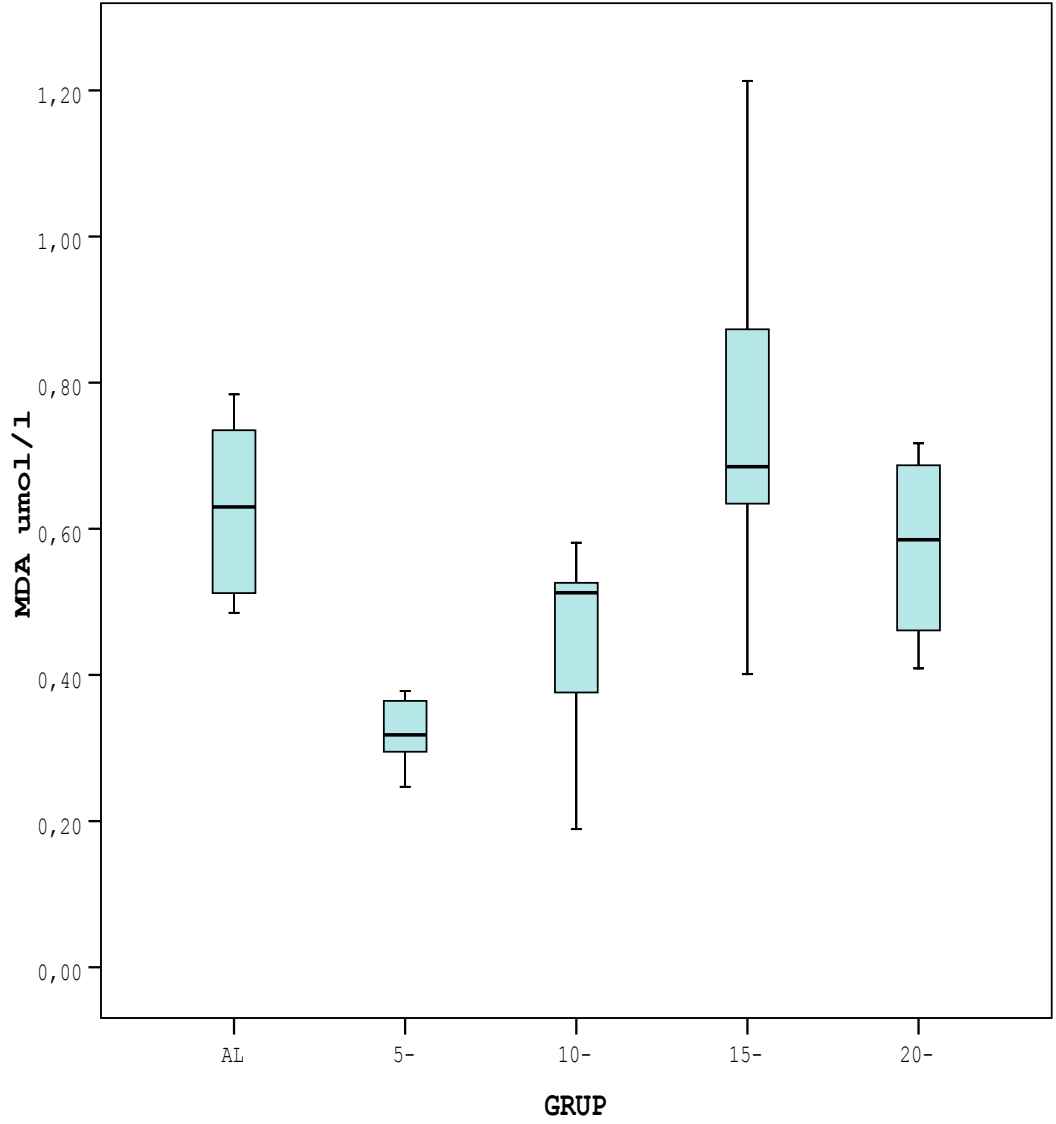
Basınç dağılımına göre GSH düzeylerinin sapma göstermeyen en yüksek ve en düşük düzeyleri (düz çizgi) varyasyon göstermeyen büyüklüğü ifade eden median dağılım grafisi aşağıda gösterilmiştir.



Şekil- XI: Box plot grafikleri-1

%5'lik basınç düzeyinde bile değişkenlik düzeyi seviyesinde hasar daha fazla görülmektedir. 5 mmHg grubunda varyasyon oranı büyük, 10-15-20 mmHg grubunda küçük olduğundan 5 mmHg grubunda değişim anlamlı görüldü ($p<0.05$).

Basınç dağılımına göre MDA düzeylerinin sapma göstermeyen en yüksek ve en düşük düzeyleri (düz çizgi) varyasyon göstermeyen büyüklüğü ifade eden median dağılım grafisi şekilde gösterildi.



Şekil- XII: Box plot grafikleri-2

En büyük varyasyon 15 mmHg grubunda, en küçük varyasyon 5 mmHg grubundadır. AL kontrol grubuna göre en büyük değişikliği 15 mmHg grubunun vermiş olması anlamlı görüldü ($p < 0.05$).

Tablo-VIII: Gruplar arası dağılım (P) ile standart deviasyon, minimum ve maksimum değer karşılaştırması

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
GSH umol/g	AL	5	6,6500	2,12608	4,28	9,66
	5-	7	7,7871	4,69180	2,99	15,88
	10-	6	5,8800	2,44401	3,06	9,81
	15-	7	6,5371	2,76910	2,93	11,33
	20-	4	6,3750	2,14136	4,40	9,20
	Total	29	6,7000	3,00426	2,93	15,88
MDA umol/l	AL	5	,6292	,13199	,49	,78
	5-	7	,4096	,25638	,25	,98
	10-	6	,4495	,14454	,19	,58
	15-	7	,7591	,25777	,40	1,21
	20-	4	,5740	,13938	,41	,72
	Total	29	,5628	,23598	,19	1,21

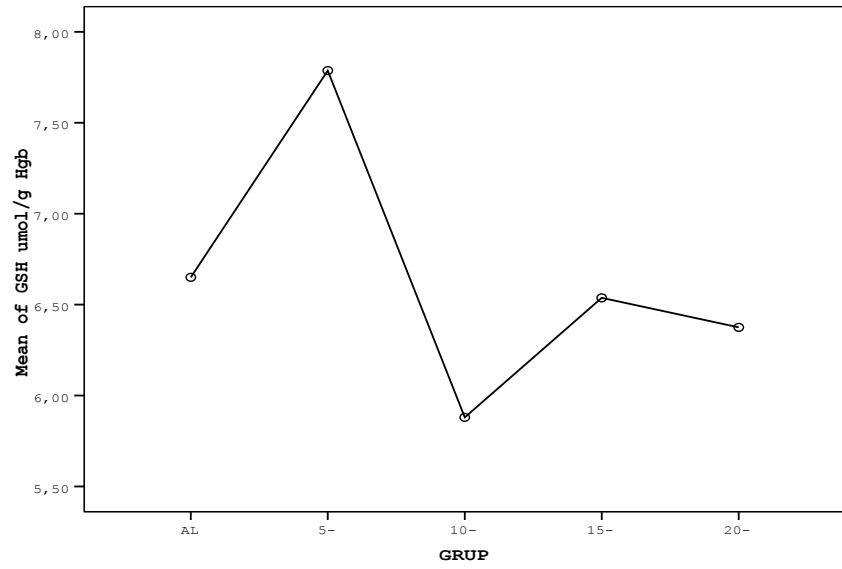
Anova tablosuna göre de GSH için $P < 0.859$, MDA için ise $P < 0.033$ bulundu ve bu karşılaştırmaya göre MDA'nın bir grupta anlamlı fark oluşturduğu görüldü. Buna göre, gruplara göre MDA ortalamaları bakımından en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğunu gördük. Hangi grubun farklı olduğuna Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile karar verdik.

Tablo- IX: Gruplar arası çoklu karşılaştırma testi

	(I) GRUP	(J) GRUP	Ortalama fark (I-J)	Sig.	95% Güven aralığı	
MDA umol/l	AL	5-	,21963	,821	-,1544	,5937
		10-	,17970	1,000	-,2071	,5665
		15-	-,12994	1,000	-,5040	,2441
		20-	,05520	1,000	-,3733	,4837
	5-	AL	-,21963	,821	-,5937	,1544
		10-	-,03993	1,000	-,3953	,3155
		15-	-,34957(*)	,042	-,6910	-,0081
		20-	-,16443	1,000	-,5648	,2360
	10-	AL	-,17970	1,000	-,5665	,2071
		5-	,03993	1,000	-,3155	,3953
		15-	-,30964	,127	-,6651	,0458
		20-	-,12450	1,000	-,5369	,2879
	15-	AL	,12994	1,000	-,2441	,5040
		5-	,34957(*)	,042	,0081	,6910
		10-	,30964	,127	-,0458	,6651
		20-	,18514	1,000	-,2153	,5856
	20-	AL	-,05520	1,000	-,4837	,3733
		5-	,16443	1,000	-,2360	,5648
		10-	,12450	1,000	-,2879	,5369
		15-	-,18514	1,000	-,5856	,2153

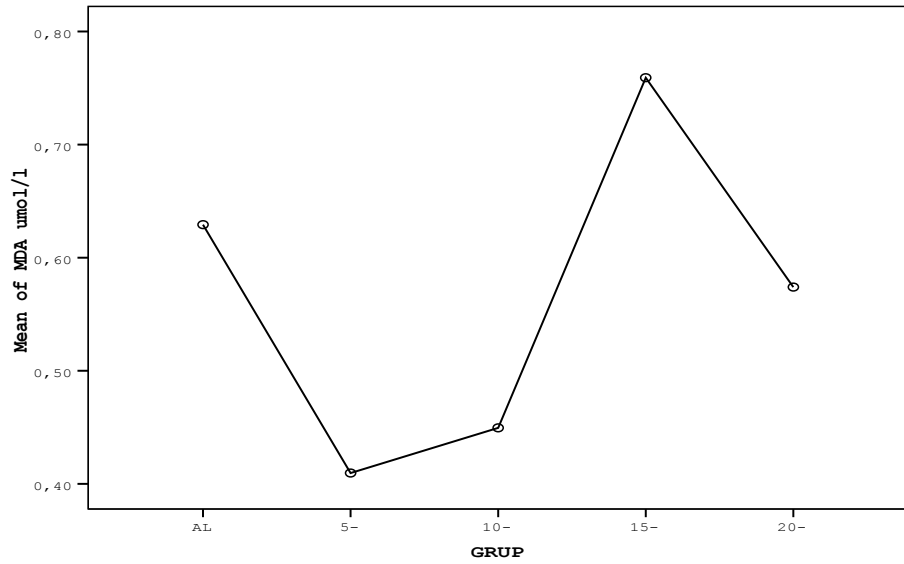
*The mean difference is significant at the .05 level.

Çoklu karşılaştırma analizi yapıldığında 5 mmHg ile 15 mmHg gruplarında anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$).



Şekil- XIII: GSH değerlerinin gruplara göre ortalama grafikleri

Tanımlayıcı grafikte, GSH ve basınç değerleri arasındaki ortalama değerlerin grafikteki seyri gösterilmektedir. Ortalama değerler incelendiğinde GSH’ da 5 mmHg’ lik grupta anlamlı bir değişim görüldü ($p<0.05$).



Şekil- XIV: MDA değerlerinin gruplara göre ortalama grafikleri

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 mmHg grubunda çok büyük bir düşüş, 15 mmHg grubunda ise çok büyük bir yükseliş görüldü.

Tablo- X: Basınç gruplarında ödem yüzdeleri

ÖDEM	Laparotomi	5 mmHg	10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	P
yok	3(%60)	-	-			0.01
bazı alanlarda	2(%40)	3(%42.9)	2(%33.3)	3(%42.9)	2(%40)	
belirgin	-	4(%57.1)	4(%66.7)	4(%57.1)		
ciddi	-	-	-		3(%60)	

Ödem açısından karşılaştırmalar yapıldı. Laparotomi grubunda ödem şiddeti 5 mmHg grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).

Tablo- XI: Basınç gruplarında mononükleer hücre infiltrasyonu yüzdeleri

MONONÜKLEER HÜCRE	Laparotomi	5 mmHg	10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	P
normal sayıda	2(%60)	-	-	-	-	0.000
hafif artmış	3(%40)	-	3(%50)	7(%100)	5(%100)	
belirgin infiltrasyon	-	4(%57.1)	3(%50)	-	-	
masif infiltrasyon	-	3(43.9)	-	-	-	

Mononükleer hücre infiltrasyonu açısından karşılaştırmalar yapıldı. Laparotomi (kontrol) grubuna göre 5 mmHg grubunda, belirgin mononükleer hücre infiltrasyonu 10 ve 15 ve 20 mmHg grubunda ise hafif infiltrasyon görülmektedir. $p<0.005$ olması nedeni ile bütün gruplarda anlamlıdır.

Tablo- XII: Basınç gruplarında PMNL infiltrasyonu yüzdeleri

PMNL	Laparotomi	5 mmHg	10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	P
normal sayıda	3(%60)	-	6(%100)	3(%42.9)	-	0.018
hafif artmış	2(%40)	4(%57.1)	-	4(%57.1)	5(%100)	
belirgin infiltrasyon	-	3(%42.9)	-	-	-	
masif infiltrasyon	-	-	-	-	-	

PMNL infiltrasyonu açısından karşılaştırmalar yapıldı. Laparotomi (kontrol) grubuna göre 5 mmHg grubunda, belirgin mononükleer hücre infiltrasyonu 10, 15 ve 20 mmHg grubunda ise hafif infiltrasyon görülmektedir. $p<0.005$ olması nedeni ile bütün gruplarda anlamlıdır.

Tablo-XIII: Basınç gruplarında granülasyon dokusu yüzdeleri

GRANULASYON	Laparotomi	5 mmHg	10 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	P
yok	5(%100)	-	-	-	-	0.00
bazı alanlarda	-	5(%71.4)	2(%33.3)	6(%85.7)	4(%80)	
belirgin	-	2(%28.6)	4(%66.7)	1(%14.3)	1(%20)	
ciddi	-	-	-	-	-	

Granülasyon dokusu açısından karşılaştırmalar yapıldı. Laparotomi (kontrol) grubuna göre 15 mmHg grubunda en çok olmak üzere granülasyon dokusu tespit edildi. 5, 10 ve 20 mmHg grubunda ise 15 mmHg grubuna göre az, laparotomi grubuna göre daha belirgin granülasyon dokusu görülmektedir. $p<0.005$ olması nedeni ile bütün gruplarda anlamlıdır.

V- TARTIŞMA

1901’de Opie’nin bilier pankreatiti tanımlaması sonrasında yapılan birçok çalışmaya rağmen etyolojisi, patogenezi ve tedavisi halen tartışmalı bir hastalıktır. Pankreatit pankreasın inflamasyonu olup, ödemden nekroza kadar değişen spektrumda histopatolojik değişimlerle seyreden, kalıcı ekzokrin ve endokrin fonksiyon bozukluğu ile sonlanabilir. Etiyolojik faktörlerin çokluğuna ve hastalığın patogeneziyi aydınlatmaya yönelik çalışmaların güncelliğini korumasına rağmen kliniği günümüzde iyi tanımlanmamıştır.

Deneysel modeller pankreasta hastalığa sıklıkla eşlik eden mikrovasküler değişiklikleri göstermek için yaygınca kullanılır. İntraperitoneal cerulein enjeksiyonu orta şiddetli organda sınırlı ve major sistemik komplikasyonları olmayan ödemli pankreatiti indüklemektedir. Bu model fatal olmayan ve pankreatitte hücrel biyolojik olayların araştırılması için tercih edilen bir yöntemdir. Cerulein ile indüklenen pankreatitte interstisyel boşlukları infiltre eden inflamatuvar hücreler, nötrofiller, monositler ve makrofajlardır. İnsan pankreatitinde de inflamatuvar hücre infiltrasyonu sık rastlanan bir bulgudur. Bu inflamatuvar hücreler arasında serbest oksijen radikallerini en çok üreten hücreler nötrofillerdir. Oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) asiner hücrelerde değişikliğe neden olur ve endotelial hasar ile beraber dokuda mikrovasküler bozukluğa ve kapiller permeabilite artışı ve sıvı birikimine neden olur (62).

Akut pankreatitin klinik görüntü ile tanısı konulsa da tedavi aşamasından sonra hastaya erken dönemde pankreatitin en önemli nedeni olan kolelitiazis’in tedavi edilmesi işlemi uygulanmaktadır. Ancak halen tedavi yöntemi olan kolesistektomi işleminin ideal zamanlaması konusunda mevcut tartışma devam etmektedir. Bazı merkezlerde genel olarak hastanın pankreatit atağı nedeni ile hastaneye yatırıldığı dönemle aynı periyotta cerrahi işlem önerilmekte iken; diğer merkezlerde ise hastadaki pankreatitin tedavisi medikal olarak yapıldıktan en az altı hafta sonra uygun cerrahinin yapılması tercih edilmektedir. Cerrahinin

geciktirilmesi konusundaki temel tartışma, bekleme dönemi sırasında oluşabilecek akut pankreatitin rekürrens riskidir. Bunun yanı sıra hastaya hastaneye yatırıldığı dönemde cerrahinin oldukça düşük komplikasyon ve morbidite oranları ile uygulanması ve gecikmiş cerrahiye nazaran daha ekonomik koşullarda yapılabilmesinin olanaklı olduğu iyi bilinmektedir.

Bu amaçla hem akut pankreatit seyrini hem de cerrahi girişimlerin organizma üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda önemli yer tutan ve serbest oksijen radikallerinin hücresel hasar oluşturmasıyla ortaya çıkan MDA ve GSH düzeyini karşılaştırmalarımızda kriter olarak kullandık. Ayrıca akut pankreatitte gözlenen doku ödemi, mononükleer hücre infiltrasyonu, PMNL sayısı, granülasyon oluşumu da göz önüne alarak karşılaştırmalar yaptık.

Akut pankreatit patogeneğinde SOR' nin önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (80,62). SOR'nin çeşitli moleküllerle ve özellikle hücre membranındaki fosfolipidler ile reaksiyona girdiği bilinmektedir (83). SOR bütün deneysel pankreatit modellerinde, akut pankreatitin başlangıç ve ilerlemesinde de önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Artmış SOR üretimi lipid peroksidasyonuna neden olabilir ki bu miktara bağlı olarak apoptoz ve nekrozu indüklemektedir. Bu amaçla poliansatüre yağ asitleri peroksidasyon ürünü olan MDA ölçümü sıkça kullanılan bir yöntemdir. Klinik akut pankreatitte şiddetli olgularda, hafif olanlara oranla MDA salınımının daha yüksek olduğu bulunmuştur (84). Bizim çalışmamızda da deneysel pankreatit oluşturulan tüm ratlarda MDA düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Abu-Hilal ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmada akut pankreatit ile kliniğe başvuran hastalarda ilk 12 saat içinde bakılan MDA düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (85). Bizim çalışmamızda MDA' nın intrapankreatik oksidatif strese kaynaklanıyor olduğunu ve plazma MDA düzeyinin pankreatit şiddetinin belirlenmesinde erken bir endikatör olabileceğini göstermiştir.

GSH'un ise yapılan bir çalışmada SOR'ne karşı temel savunma mekanizmalarından biri olduğu ortaya konulmuş ve cerulein ile indüklenen pankreatit oluşturulmuş ratlarda önce dokuda arttığı ardından da tükenerek miktarının azaldığı tespit edilmiştir (86). Bizim çalışmamızda da en düşük

oksidatif strese sahip olan 5mmHg'lık pnömoperiton uygulanan grupta, laparotomi grubu da dahil olmak üzere diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca oksidatif stresin arttığı 10- 15 ve 20 mm Hg'lık gruplarda MSH düzeyinin tüketime bağlı azaldığını tespit ettik.

Kısacası çalışmamızda akut pankreatit indüksiyonu yapılan tüm gruplarda anlamlı bir MDA ve GSH yükselişi görüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda MDA'nın 15 mmHg çalışma grubunda, laparotomi grubuna göre yüksek düzeyde olduğu, GSH'un ise 5mmHg'lık çalışma grubunda bile laparotomi grubuna göre yüksek bulunmasını anlamlı kabul ettik. Bu nedenle pnömoperiton gruplarında oksidatif stresin daha çok artarak, pankreatitin şiddetlendiğini gördük.

Ancak literatürü araştırdığımızda; pnömoperitonun pankreatite etkisini karşılaştıran Yol ve arkadaşlarının çalışmasında, pnömoperiton gruplarında sham grubuna göre MDA ve GSH değerlerinin daha düşük olduğu söylenmiştir (87).

Sare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pnömoperiton sonucu ortaya çıkan SOR'nini karaciğer ve akciğer dokusunda bakılan MDA'nın sadece 5mmHg basınçta yükseldiği görülmüştür (88).

Akut pankreatitte; doku ödemi, PMNL, mononükleer hücre infiltrasyonu, granülasyon dokusu oluşumu çalışmamızdaki bütün gruplarda görüldü. Ancak gruplar tek tek incelendiğinde laparotomi grubunda skorelama sistemimize göre belirgin olarak düşük olduğunu tespit ettik. Ödemin, özellikle pnömoperiton arttıkça ciddileşmesi, 5 mmHg'lık grupta mononükleer hücre sayısının masif olarak artması ve PMNL'in belirgin infiltrasyonu anlamlı bulundu. Aynı parametrelerle Yol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pnömoperiton gruplarında daha az ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu bildirilmiştir (87). Ledamo, pnömoperitonyum amacı ile kullanılan CO₂ ve He gazlarının akut pankreatite olan etkilerinin karşılaştırılmasının araştırılması sırasında, pnömoperiton gruplarında, laparotomi grubuna göre histolojik karşılaştırmalarında daha çok asiner hücre infiltrasyonu tespit etmiş ve sonuç olarak pankreatitli hastalarda minimal invaziv girişimlerin mortalite ve morbidite açısından artı bir yük getirdiğini bildirmiştir (89).

Burada gerçek tartışma, laparoskopik cerrahinin ve bu amaçla da optimal bir görüntüleme için uygulanacak CO₂ pnömoperitonun mevcut pankreatitin ciddiyeti üzerine oluşturabileceği etkilerinin değerlendirilmesidir. Bu konuda bizim çalışmamız dışında Yol ve arkadaşlarının (87) alışmasında laparoskopik cerrahide yapılan CO₂ pnömoperiton uygulamasının pankreatitin ciddiyetini olumsuz yönde etkilemediği çıkarımının tersine, mevcut alışmamızda CO₂ pnömoperiton uygulamasının pankreatitin ciddiyetini olumsuz etkilediğini söyleyebiliriz. Daha önce kullanılan bütün pnömoperiton modellerinde 30 dakikalık bir pnömoperiton süresi esas alınarak çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Biz ise, ortalama bir laparoskopik işlemin gerçekleştirilmesi için gerekli olan temel srenin 1 saat olmasından dolayı bu süreyi esas aldık. Bu 1 saatlik pnömoperiton uygulamasından sonra bütün çalışma gruplarımızda pankreatitin şiddetinin olumsuz etkilendiğini gördük. Belki de daha önceki çalışmalarda CO₂ pnömoperiton uygulaması ile oluşacak splanknik hipoperfüzyon, sistmik ve pulmoner hemodinamik parametrelerdeki değişimler, asit- baz profilindeki bozulmalar ve bakteriyel translokasyon oluşumu gibi olumsuz değişiklikler, 30 dakikalık bir pnömoperiton uygulaması sonrası yeterince gerçekleşmemektedir. Bu amaçla çalışmaların kurgularının tekrar gözden geçirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.

Bunun dışında pankreasın diğer intraabdominal organların tersine düşük intrabdominal basınç değerlerinde dahi dolaşımı oldukça olumsuz şekilde etkilenebilmektedir. Öyle ki, Schafer ve arkadaşlarının (90) bir çalışmasında 4 mmHg' lık bir intraabdominal basınç durumunda bile pankreatik dolaşımda %52,2 oranında bir azalma gerçekleşiyor iken; mevcut basıncın 10mmHg gibi laparoskopik cerrahi işlemler sırasında kullanılan olağan basınç değerlerinin altındaki değerlerinde bile pankreatik dolaşımın %57,5 oranında azaldığı gösterilmiştir(90). Biz de mevcut çalışma gruplarımızda sırasıyla 5, 10, 15 ve 20 mmHg gibi intraabdominal basınç değerlerini kullandık. Schafer ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizimde 5 mmHg' lık bir intraabdominal basınç değerinde dahi çalışma grubumuzdaki ratlarda çok ciddi bir pankreatik hipoperfüzyon oluşmakta ve bu da mevcut pankreatitin ciddiyetini arttırmıştır.

VI-SONUÇ

Akut pankreatit tanı ve tedavisinde cerrahi girişimlerin yeri kısıtlıdır. Cerrahi girişimler ancak biliyer pankreatit, enfekte pankreatik nekroz, pankreatik abse de tedavi amacı ile ve ayırıcı tanıda zorluklar yaşandığında kabul görmektedir.

Eskiden olduğu gibi pankreatit tedavisinin medikal olduğunun hatırlanmasında yarar olduğunu, cerrahi tedavi kararı verirken minimal invaziv girişim olarak düşünülen laparoskopi dahi olsa her türlü cerrahi işlemin pankreatit olgularında uygulanmaması gerektiğinin daha doğru olacağını söyleyebiliriz.

VII- ÖZET

AMAÇ:

Akut pankreatitli ratlarda farklı basınçlarda pnömoperitonun, akut ödematöz pankreatit üzerine etkilerini araştırdık.

MATERYAL-METOD:

Wistar-Albino cinsi 35 adet rat 7' şerli 5 gruba ayrılmıştır. Gruplara cerulein'in intraperitoneal olarak enjeksiyonu ile deneysel pankreatit oluşturulmuş, 1. gruba açık laparotomi, 2- 3- 4- 5. gruplara ise sırası ile 5- 10- 15 ve 20 mmHg basınç uygulanarak pnömoperiton sağlandı ve 60 dakika beklendi. Bekleme süresi ardından ratların hepsine laparotomi yapılarak pankreas doku örnekleri ve intrakardiak ponksiyon ile kan örnekleri alınarak sakrifiye edildi. Serumda GSH ve MDA değerleri ortaya konuldu. Doku örneklerinde ise ödem, mononükleer hücre, PMNL, granulasyon skorlama sistemine göre sınıflandı.

BULGULAR:

Çalışmamızda pankreatit indüksiyonu yapılan tüm gruplarda MDA ve GSH değerlerinde yükselme görülmüş, grup 2- 3- 4- 5'de, açık laparotomi grubuna göre anlamlı yükselmeler tespit edildi ($p<0.005$). Histopatolojik incelemede ise yine grup 2- 3- 4- 5'de açık laparotomi grubuna göre daha fazla inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem ve granulasyon dokusu artışı görüldü ($p<0.005$).

SONUÇLAR:

Eskiden olduğu gibi pankreatit tedavisinin medikal olduğunun hatırlanmasında yarar olduğunu, cerrahi tedavi kararı verirken minimal invaziv girişim olarak düşünülen laparoskopi dahi olsa her türlü cerrahi işlemin pankreatit olgularında uygulanmaması gerektiğini düşünüyoruz.

VIII-SUMMARY

PURPOSE

We have researched the effects of acute edematous pancreatitis and pneumoperitoneum at different pressures in rats with acute pancreatitis.

MATERIAL AND METHOD

35 wistar-albino rats are divided into 5 groups into each of seven rats. Experimental pancreatitis is produced with injection in the groups as intraperitoneal of cerulein. The first is open laparotomy. 2-3-4-5 group with the order of 5-10-15 and 20 mmHg is achieved by applying pressure and is waited for 60 minutes. After standby time, all of the rats are sacrificed, taking blood samples with intracardiac puncture and pancreatic tissue samples. GSH and MDA levels in serum are determined. The edema in the tissue samples is classified according to scoring system of granulation, PMNL and mononuclear cells.

DIAGNOSIS

In our study, it is seen that MDA and GSH rise in all of the groups which are made the induction of pancreatitis. In the 2-3-4-5 groups, significant increase is detected more than laparotomy group. In the histopathological research, it is seen more inflammatory cell infiltration, edema and granulation than open laparotomy group in the 2-3-4-5 group.

RESULT

As it used to be, it is useful to remember medical treatment of pancreatitis and while surgical treatment is being decided, we think that the process of all kinds of surgery should not be applied in the cases of pancreatitis, including considered laparoscopic.

IX- KAYNAKLAR

1. Leach SD, Gorelick FS, Modlin JM, Acute pancreatitis at its centenary: The contrubition of Reginald Fitz Ann Surg 19: 779-86, 1990
2. Glazer G; Contentious issues in acute pankreatitis. Acute pancreatitis. Experimental and clinikal aspects of pathogenesis and management, G Glazer, 1988, London, Bailliare Tindall s.1
3. Austin JL, Reber HA; Pathophysiology of acute pankreatitis. Surgical diseases of the pancreas, JM Howard, 1987, Washington, Leo&Febiger s.377-85
4. Banerjee AK, Steele RJC. Current views on the pathophysiology of acute pankreatitis.
5. Niederau C. Ferrell LD, Grendell JH. Caerulein-Induced acute necrotizing pancreatitis in mice: Protective of Proglumide, Benzotript, and Secretin. Gastroenterology 1985; 88: 1192-204
6. Agraval N, Pitschumoni CS: Assesment of severetiy in acute pancreatitis. Am. J.Of Gastroenterology 86: 1385-1391, 1991
7. Carfiold AP, Cooper MJ, Williamson RCN: Acute Pancreatitis. A lethal diseases of increasing incidence
8. Karne S, Gorliec FS, Ethiopatogenesis of acute pancreatitis Surg. Clin. N Am 79: 699-709, 1999
9. Dragonetti Gerald, et all. Pancreatitis, evaluation and treatment. Primary care 23;3-11, 1996
10. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas; İn Sabiston DC, (ed) Sabiston Textbook of Surgery
11. George Berci MD, FACS, Jonathan M. Sackier, MD, FRCS, Margret Paz-partlow MFA, Los Angelas, California, Emergency Laroskopy. Am J Surg 161: 332- 335, 1991
12. Gorelick FS, Adler G, Kern HF. Cerulein-induced pancreatitis. In: Go VLW, Di Mango EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. The

- pancreas, biology, pathobiology, and disease. 2nd ed. New York: Raven, 1993;501-526
13. Guice KS, Miller DE, Oldham KT, Townsend CM, Thompson JC. Suoeroxidisedismutase and catalase: a possible role in established pancreatitis. Am J Surg.1986;151:163-9
 14. Bulkley GB. Pathophysiology of free radical mediated reperfusion injury. J. Vasc. Surg. 1987; 5: 512-17
 15. Carol E. H, Scott. C.(ed) The Sages Manual, Fundamentals of laparoscopy and DI Endoskopy, Edwards Brothers Inc.1998: foreword
 16. Senn N; The surgery of the pancreas, Philadelphia, WJ Dorman, 1886; s.71-107
 17. Fitz RH; Acute pankreatitis. Boston Med Surg J 120; 181, 1889
 18. Rhoads JE, Folin LS; The history of surgery of the pancreas. Surgical diseases of the pankreas, JM Howard, 1987; Lea&Febiger s.1-10
 19. Opie EL; The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 12; 182, 1901
 20. Creutzfeld W, Lankisch PG; Acute pancreatitis: etiology and pathogenesis. Bockus Gastroenterology, EJ Berk, Philedelphia, W.B. Saunders, 1985; s.3971-92
 21. Di Mango EP, Shorter RG; Relationship between pancreatobiliary ductal anatomy and parencymal histology. Cancer 49; 361-8, 1982
 22. Moynihan B; Acute pancreatitis. Ann Surg 81; 132, 1925
 23. Kemertas K. Sıçanlarda olusturulan akut pankreatit modelinde solunum sistemi komplikasyonlarının incelenmesi ve octreotid ile allopurinolün etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, 1995; İstanbul
 24. Sobotta 3. baskı Münih. Urban Schwarzenberg. 1990
 25. Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. Surgey Basic Science and Clinic1990 517-584. Spriger-Verlag lst ed
 26. Gray's Anatomy for students Drake L.D. ,Volg W. , Mitchell A. W. M. 2005

27. Elkan H. Deneysel akut pankreatit modelinde n asetil sistein ile metilprednisolon'un akut pankreatit ve akciğer komplikasyonları üzerine etkisi uzmanlık tezi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A. B. D. 2007
28. AKÜ Deney Hayvanları Kursu Ders Notları 2008
29. Guyton A C. Text Book of Medical Physiology. 7th ed. Saunders Co. 1989
30. Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. Surgery Basic Science and Clinic 1990 517-584. Springer-Verlag 1st ed
31. William E, Dana K, Richard H, Ashok K, Brunchardi C. Pankreas, Brunchardi C(ed) . Schwartz'ın Cerrahi ilkeleri 8. Baskı; 32: 1265
32. Wilson C, Imre CW, Carter DC, Fatal Acute Pancreatitis
33. William E, Dana K, Richard H, Ashok K, Brunchardi C. Pankreas, Brunchardi C(ed) . Schwartz'ın Cerrahi İlkeleri 8. Baskı; 32: 1285
34. Skandalakis JKE, Gray SW, et al: Surgical anatomy of the pancreas, in Howard JM, Jordan GL, Reber HA (eds): Surgical Diseases of the Pancreas. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987; pp 11-36
35. Howard JM; Panceatitis; Multiple diseases with multipl causes and varying natural histories. Aprogress report based on a clinical review. Surgical diseases of the pancreas, JM Howard, 1987, Washington, Leo& Febiger s.171-228
36. Acosta JL, Ledesma CL; Gallstone migration as a cause for acute pankreatitis. N Engl J Med 290; 484-7,1974
37. Reber HA, Famer RC, Maslin SC; Effects of bile on the permeability of the panreatic duct of macromolecules. Gastroenterology 82; 1156, 1082
38. Mann FC; Giordano AS; The bile factor in pancreatitis. Arch Surg 6; 1-30, 1923.
39. Menguy RB, Hallenbeck GA, Bollman JL; Intraductal pressures and sphincteric resistance in canine pancreatic and biliary ducts offer various stimuli. Surg Gynecol Obstet 106;306-20, 1958

40. Jones BA, Salsberg BB, Bohnen JMA; Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 205;120, 1987.
41. Armstrong CP, Taylor TV; Pancreatic duct reflux and acute gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 204; 59, 1986.
42. McCutcheon AD; Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 9;296- 310,1968.
43. Cuilleret J; Pancreatitis on the continent Europe. *Surgical disease of the pancreas* JM Howard, 1987, Washington, Lea&Febiger s.241-9.
44. Ranson HC; Acute pancreatitis. *Maingot's abdominal operations*, S Schwartz, H Ellis, 1990, Connecticut, Appleton&Lange s.1555-66.
45. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD; Acute pancreatitis with hyperlipemia; the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 177; 483-9,1972.
46. Reber HA; Pancreas. *Principles of surgery*, S Schwartz 1994, New York, McGraw Hills. 1401-32.
47. Williams E, Dana K, Richard H, Ashok K, Brunchardi C. *Pancreas*, Brunchardi C(ed) . Schwartz'in *Cerrahi ilkeleri* 8. Baskı 2004; 32: 1276
48. Blumgart L H, Fong Y. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 3 rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000
49. Marshall J B. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch. intern. Med*, 1993; 153:1185-1198
50. Büchler M W, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy. 1st ed, Bern: Blackwell; 1999
51. Buchler M, Malfertheiner P, Schädlich H, Nevalainen T J, Friess H, Beger H. Role of phospholipase A₂ in human acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1989; 97: 1521-1526
52. Geokas M C, Bultaxe H A, Banks P A, Siva J J, Frey C F. Acute Pancreatitis. *Ann. Intern Med*, 1985; 103: 86-100

53. Valenzuela J E, Ribet A. Pathogenic Mechanisms of Pancreatitis in Venezuela. Medical and Surgical Diseases of the Pancreas. 1st ed. New York, N. Y: Igaku-Shoin Ltd. 29-45.1991
54. Tsiotas G G, Luque-de Leon E, Söreide J A, Bannon M P, Zietlow S P, Varela Y B, Sarr M G. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a Zipper technique. AmJ. Surg, 1998; 175: 91-98
55. Sweeney K J, Kell M R, Coates C, Murphy T, Reynolds J W. Serum Antigen(s) Drive the Inflammatory T Cell Response in Acute Pancreatitis. Br. J-Surg, 2003; 90: 313-319
56. Dib M, Zhao X, Wang W D, Andersson R. Role of Mast Cells in the Development of Pancreatitis-Induced Multiple Organ Dysfunction. Br. J Surg, 2002; 89: 172-178
57. Michael D M, Thorsten P L, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001; 8: 187-194
58. Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. Surgery Basic Science and Clinic 1990 517-584. Springer-Verlag 1st ed
59. Shackelford R T, Zuidema G D. Surgery of the Alimentary Tract. 2nd ed, W B Saunders Co. 1983
60. Schwartz S I. Pancreas. Reber H A. Principles of Surgery. 1467-1499. MvGraw-Hill Co 7th ed. 1999
61. Özmen MM. Akut Pankreatit. Polat C (ed) Hepatopankreatobilier Cerrahi 2010; 35: 353-359
62. Ali Menteş. Üst gastrointestinal sistem hastalıkları. 6.uzmanlık sonrası eğitim kursu kitapçığı: 2001. p. 35-40
63. Tsiotas G G, Luque-de Leon E, Söreide J A, Bannon M P, Zietlow S P, Varela Y B, Sarr M G. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a Zipper technique. AmJ. Surg, 1998; 175: 91-98
64. Hartwig W, Werner J, Uhl W, Büchler M W. Management of infection in acute pancreatitis. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg, 2002; 9: 423-428

65. Hartwig W, Werner J, Müller C A, Uhl W. Büchler M W. Surgical management of severe acute pancreatitis including sterile necrosis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg*, 2002; 9: 429-435
66. Mc Cutcheon AD. Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 1964;5: 260-265.
67. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis with fat necrosis induced in mice by Diethionine fed with a choline deficient diet. *Am J Pathol*. 1975;79: 46-54.
68. Yoshino T, Yamaguchi I. Possible involvement of 5-HT₂ receptor activation in aggravation of diet induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 Dec; 83: 1495-1502.
69. Banerjee AK, Galloway SW, Kingnorth AN. Experimental models of acute pancreatitis. *British J Surg* 1994
70. Page BJ, Toid DF, Müller CJF, Mattysen J, Lyners R. An immunocytochemical profile of the endocrine pancreas using an occlusive duct ligation model. *J Pancreas*. 2000; 1: 191-203.
71. Mc Cutcheon AD, Race D. experimental pancreatitis: A possible etiology of postoperative pancreatitis. *Ann Surg* 1962;155:5233-5531.
72. Haas GS, Warshaw AL, Daget WM, Aretz HT. Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* 1985;149:508-515.
73. Reber HA, Roberts C, Way LW. The pancreatic mucosal duct barrier. *Am J Surg* 1979;137:128-134. 57
74. Liu Q, Djuricin G, Nathan C, Gattuso P, Weinstein RA, Prinz RA. The effect of epidermal growth factor on septic complication after acute pancreatitis. *J Surg Res* 1997; 69: 171-177
75. Watanabe O, Baccino M, Steer ML, Meldorasi J. Supramaximal cerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: Early morphological changes during development of acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1984;246:457-467

76. Satio I, Hashimoto S, Saluja A, Steer ML, Meldosi J. Intracellular transport of pancreatic zymogens during cerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* 1987;251:517-526.
77. Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med* 1987;316:144-150.
78. Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F. Cerulein pancreatitis increase mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *AJP Gastrointestinal and liver physiology* 1997;273:937-945.
79. Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990; 31: 1138-1143.
80. Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984;200:405-413.
81. Anastasi A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experimentia* 1967;15: 699-704. Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klin Deney Cerrah Derg* 1997; 5: 185-198.
82. Özçmak H, Öztaşan N, Erol DD, Polat C. Pnömooperiton Fizyolojisi, Polat C.(ed) *Laparoskopik Cerrahi* 2008;1: 1-11
83. Wenbo QI, Dun-Xian Tan, Reiter JR, Seok KJ, Lucien CM, Cabrera J, Rosa MS, Mayo JC. Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue edema in cerulein induced Acute Pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci.* 1999;44:11:2257-2262.
84. Aboutwerat A, Pemberton PW, Smith A, Burrows PC, McMahon FT, Jain SK, Warnes TW. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2003;1637:142– 150.
85. Abu-Hilal M, McPhail MJW, Marchand L, Johnson CD. Malondialdehyde and Superoxide Dismutase as Potential Markers of Severity in Acute Pancreatitis. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(2):185-192.
86. B A Neuschwander-Teien, L D Ferrell, R J Sukhabote, and J H Grendell Glutathione monoethyl ester cerulein-induced pancreatitis (f) in the mouse ameliorates. *J Clin Invest.*1992 May; 89(1): 109

87. Yol S, Bostanci EB, Ozogul Y, Zengin NI, Ozel U, Bilgihan A, Akoglu M. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on the severity of acute pancreatitis: an experimental study in rats. Surg Endosc. 2004 Dec;18(12):1747-51. Epub 2004 Oct 26.
88. Sare M, Hamamci D, Yilmaz I, Birincioglu M, Menten BB, Ozmen M, Yesilada It. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on free radical formation in lung and liver tissues. Surg Endosc. 2002 Jan; 16 (1): 188-92. Epub 2001 Oct 5.
89. Ledamo Y. ; Pnemoperitonyum amaci ile kullanilan CO₂ ve He gazlarinin akut pankreatite olan etkilerinin karşılaştırılması, Uzmanlık tezi İstanbul Üniversitesi Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi A.B.D. 2005
90. Schafer M, Sagesser H, Reichen J, Krahenbuhl L (2001) Alterations in hemodynamics and hepatic and splanchnic circulation during laparoscopy in rats. Surg Endosc 15: 1197–1201