

**T.C.  
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİTTE ERİTROPOETİNİN İNTESTİNAL  
HASAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET MURAT BOZGEYİK**

**DANIŞMAN**

**YRD. DOÇ. DR. NURETTİN KAHRAMANSOY**

**BOLU  
2011**



**T.C.  
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİTTE ERİTROPOETİNİN İNTESTİNAL  
HASAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET MURAT BOZGEYİK**

**DANIŞMAN**

**YRD. DOÇ. DR. NURETTİN KAHRAMANSOY**

**BOLU  
2011**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince derin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bütün asistanlarını olduğu gibi beni de koruyup kollayan ve yönlendiren değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hayri ERKOL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hoşgörülerini sürekli hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Cavit ÇÖL'e, Doç. Dr. Neriman ŞENGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Oktay BÜYÜKAŞIK'a,

Tezimin planlanması ve son haline gelmesinde sabır ve özveriyle bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez danışmanlığımı yürüten değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nurettin KAHRAMANSOY'a,

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve histopatolojik değerlendirmeleri yapan Prof. Dr. Aysel KÜKNER'e,

Tezin antioksidan ölçüm çalışmalarına özveriyle destek veren Doç. Dr. Azra BOZCAARMUTLU'ya,

Eğitimim süresince bilgi ve görüşleriyle bana yol gösteren, sahip çıkan Prof. Dr. Zerrin ERKOL'a,

Tezin bütün aşamalarında desteğini eksik etmeyen Dr. Erdal YILMAZ'a,

Teknik konularda yardımcı olan Araş. Gör. Atılğan ALTINKÖK'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşirelerine ve poliklinik sekreterimize,

Her zaman yanımda olan babam Dr. Ali BOZGEYİK, annem Yasemin BOZGEYİK, kardeşlerim Özlem ÖZALKAN, Mehmet BOZGEYİK ve teyzem Fulya TEZER'e,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Murat BOZGEYİK

BOLU – 2011

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| • TEŞEKKÜR.....                                                          | iii |
| • İÇİNDEKİLER.....                                                       | iv  |
| • SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                          | vi  |
| • ŞEKİLLER.....                                                          | vii |
| • TABLOLAR.....                                                          | ix  |
| • ÖZET.....                                                              | x   |
| • ABSTRACT.....                                                          | xi  |
| • GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                    | 1   |
| • GENEL BİLGİLER .....                                                   | 3   |
| 1. PANKREASIN EMBRİYOLOJİSİ ve HİSTOLOJİSİ .....                         | 3   |
| 2. PANKREAS ANATOMİSİ .....                                              | 3   |
| 3. PANKREASIN FİZYOLOJİSİ .....                                          | 5   |
| 4. RATLARDA PANKREAS ANATOMİSİ .....                                     | 7   |
| 5. AKUT PANKREATİT .....                                                 | 8   |
| 5.1. Etiyoloji.....                                                      | 8   |
| 5.2. Patogenez.....                                                      | 10  |
| 5.3. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri .....                             | 12  |
| 5.4. Tanı.....                                                           | 13  |
| 5.5. Tedavi Ve Prognoz .....                                             | 16  |
| 5.6. Komplikasyonlar.....                                                | 18  |
| 6. AKUT PANKREATİT VE İNTESTİNAL MUKOZA BARİYERİ....                     | 18  |
| 7. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SİSTEM .....                           | 19  |
| 8. ERİTROPOETİN.....                                                     | 21  |
| 9. SODYUM TAURUKOLAT İLE OLUŞTURULAN PANKREATİT..                        | 23  |
| • GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                  | 25  |
| 1. Cerrahi Teknik .....                                                  | 25  |
| 2. Biyokimyasal Ölçümler .....                                           | 27  |
| 3. Antioksidatif parametrelerin ölçümü .....                             | 27  |
| 3.1.İnce Bağırsak Doku Homojenatının Hazırlanması .....                  | 27  |
| 3.2.İnce Bağırsak Homojenatlarında Protein Miktarının Ölçülmesi .....    | 27  |
| 3.3.İnce Bağırsak Homojenatlarında Katalaz Aktivitesinin Ölçülmesi ..... | 28  |
| 3.4.İnce Bağırsak Homojenatlarında Glutasyon Redüktaz Aktivitesinin      |     |

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| Ölçülmesi .....                              | 28 |
| 4. Histopatolojik İnceleme .....             | 29 |
| 5. İstatistiksel Analiz .....                | 29 |
| • BULGULAR.....                              | 30 |
| 1. Biyokimyasal ölçüm sonuçları .....        | 30 |
| 2. Antioksidatif parametrelerin ölçümü ..... | 30 |
| 3. Histopatolojik inceleme sonuçları .....   | 31 |
| • TARTIŞMA.....                              | 41 |
| • SONUÇ VE ÖNERİLER .....                    | 49 |
| • KAYNAKLAR.....                             | 50 |

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

**ARDS:** Akut respiratuar distres sendromu

**BPK:** Biliopankreatik kanal

**CRP:** C reaktif protein

**EDTA:** Etilen diamin tetra asetik asit

**EPO:** Eritropoetin

**ERCP:** Endoskopik retrograd kolajiopankreotografi

**GSHpx:** Glutasyon peroksidaz

**GSHrx:** Glutasyon redüktaz

**GSSG:** Okside glutasyon

**İL:** İnterlökin

**I/R:** İskemi / Reperfüzyon

**LDH:** Laktat dehidrogenaz

**MOYS:** Multi organ yetmezliği sendromu

**NADPH:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

**NaOH:** Sodyum hidroksit

**NaT:** Sodyum taurokolat

**PP:** Pankreatik polipeptid

**SIRS:** Systemic inflammatory response syndrome

**SOD:** Süper oksit dismutaz

**SOR:** Serbest oksijen radikali

**WBC:** White blood cell

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktör alfa

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil Sıra No |                                                                                                                                                                                              | Sayfa No |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Şekil 1:      | Pankreas anatomisi.....                                                                                                                                                                      | 4        |
| Şekil 2:      | Pankreatit patofizyolojisi.....                                                                                                                                                              | 11       |
| Şekil 3:      | Akut pankreatitte, pankreas ile barsak arası etkileşim.....                                                                                                                                  | 20       |
| Şekil 4:      | Pankreatik kanaldan kateter ile infüzyon uygulanması                                                                                                                                         | 26       |
| Şekil 5:      | Duodenum kateter giriş yerinin sütüre edilmesi .....                                                                                                                                         | 26       |
| Şekil 6:      | Ölçülen katalaz ve glutatyon redüktaz düzeyleri .....                                                                                                                                        | 31       |
| Şekil 7:      | Sham grubu pankreas dokusu. Seröz asiner hücre yapıları (→) ve Langerhans 32 adacıkları (La) normal yapılarında görülmektedir. HE x 20 .....                                                 | 32       |
| Şekil 8:      | Kontrol grubuna ait pankreas dokusunda seröz asiner hücrelerin birbirlerinden uzaklaştıkları, yapılarının bozulduğu, nekroz (n) olduğu ve lökosit infiltrasyonu (→)görülmektedir.HEx20 ..... | 32       |
| Şekil 9:      | Kontrol grubunda pankreas dokusunda dejenere olmuş asiner hücre yapıları, hemoraji, nekroz, fibrin birikimi görülmektedir. HE x 20.....                                                      | 33       |
| Şekil 10:     | Tedavi grubuna ait pankreas dokusunda asiner hücrelerin daha düzgün olduğu ödem ve lökosit infiltrasyonunun azaldığı görülmektedir.HEx20 .....                                               | 33       |
| Şekil 11:     | Tedavi grubundaki bazı deneklerin pankreas dokusunda seröz asinuslar ve Langerhans adacıklarının normal yapıda olduğu görülmektedir. HE x20 .....                                            | 34       |
| Şekil 12:     | Sham grubu. İleum yapısında villusların (v) oldukça düzgün olduğu, kriptalarda→) bir bozulma olmadığı görülmektedir. HE x10 .....                                                            | 35       |
| Şekil 13:     | Sham grubunda ileum dokusunda bezlerin alt kısmında bulunan Paneth hücreleri →) pembe salgı granülleri ile ayırt edilmektedir. Kripta (k), Lamina propria (lp),                              |          |

|           |                                                                                                                                                                                                                            |    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|           | submukoza (sm), Goblet hücresi (g),epitel (e), muskularis mukoza (►), tunika muskularis(tm). HE x40 .....                                                                                                                  | 36 |
| Şekil 14: | Kontrol grubuna ait ileum dokusunda villus yapıları genel olarak düzgün olmakla birlikte bazı villusların uç kısımlarında epitel dökülmeleri(←) ve ödem(*) dik kat çekmektedir.HE x 10.....                                | 36 |
| Şekil 15: | Kontrol grubunda ileum dokusunda lamina propria da artmış inflamatuvar hücreler ve kapiller dolgunluk görülmektedir (→). HEx20.....                                                                                        | 37 |
| Şekil 16: | Kontrol grubunda ileum dokusunda bezlerin alt bölümünde yerleşik olan Paneth hücrelerinin granüllerinin belirgin olduğu görülmektedir (→). HE x 40 .....                                                                   | 37 |
| Şekil 17: | Kontrol grubuna ait ileum dokusunda Paneth hücrelerinin büyük büyütmedeki görünümü. Bez lümenine açılmış olan salgı granülleri (*) ve çok sayıda bez epitel hücrelerinde mitotik figürler (→) görülmektedir. HE x 100..... | 38 |
| Şekil 18: | Tedavi grubuna ait ileum yapısında villus yapılarının düzgün olduğu görülmektedir. HE x10 .....                                                                                                                            | 38 |
| Şekil 19: | Tedavi grubunda ileum dokusu Paneth hücrelerinde granüllerin yoğunluğu kontrol grubuna benzemektedir (→). HE x 40 .....                                                                                                    | 39 |
| Şekil 20: | Tedavi grubunda ileum villus yapılarının düzgün olduğu, dökülme ve ödem izlenmediği ve intestinal bezlerin normal yapıda olduğu görülmektedir. HE x20 .....                                                                | 39 |

## TABLOLAR DİZİNİ

| Tablo Sıra No |                                                                                     | Sayfa No |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tablo 1:      | Akut pankreatit nedenleri .....                                                     | 9        |
| Tablo 2:      | Atlanta sempozyumuna göre akut pankreatit ile ilgili tanımlar ve sınıflamalar ..... | 13       |
| Tablo 3:      | Akut Pankreatitte Ranson'un Prognostik Kriterleri .....                             | 17       |
| Tablo 4:      | Pankreas Skorlama Kriterleri (Schmidt Skoru).....                                   | 29       |
| Tablo 5:      | CRP, lipaz, amilaz, WBC değerleri (mean $\pm$ SD).....                              | 30       |
| Tablo 6:      | Ölçülen katalaz ve glutatyon redüktaz değerleri (mean $\pm$ SD).....                | 30       |
| Tablo 7:      | İleum ve pankreas dokularının değerlendirilmesi (mean $\pm$ SD).....                | 40       |

## ÖZET

**Dr. Mehmet Murat Bozgeyik. Akut pankreatitte eritropoetinin intestinal hasar üzerine etkilerinin incelenmesi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2011.**

Akut pankreatitte intestinal bariyer hasarının geliştiği, sekonder bakteriyel translokasyonun arttığı ve bu nedenlere bağlı olarak SIRS (Systemic inflammatory response syndrome), sepsis ve MOYS'a (Multi organ yetmezliği sendromu) kadar değişen klinik sonuçların geliştiği bilinmektedir. Pleotropik etkili, hematopoetik bir hormon olan eritropoetinin intestinal iskemi/reperfüzyon hasarını, apoptozisi ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada eritropoetinin akut pankreatitte ortaya çıkan ince barsak hasarını azaltıcı özelliğinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmamızda her biri yedişer Wistar Albino cinsi rattan oluşan sham, kontrol ve tedavi grubu olarak 3 grup oluşturuldu. Akut pankreatit oluşturmak amacıyla 4.5% Na taurokolat pankreatik kanal içine yavaş infüzyon şeklinde uygulandı. Tedavi grubuna üç gün boyunca 1000 U/kg/gün dozda eritropoetin intraperitoneal uygulandı. Dördüncü gün tüm gruplar sakrifiye edildi. Kanda WBC; serumda amilaz, lipaz, CRP çalışıldı. İnce barsak homojenizatında glutatyon redüktaz ve katalaz ölçümü yapıldı. Pankreas ve ince barsak ayrıca histopatolojik açıdan incelendi.

Tüm gruplar arasında kan WBC; serum CRP, lipaz ve amilaz değerleri belirgin farklılık göstermedi. İnce barsak homojenizatındaki katalaz ve glutatyon değerleri kontrol grubuna göre tedavi grubunda farklı olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. Histopatolojik olarak pankreas ve ince barsak hasar şiddetinin tedavi grubunda azaldığı tespit edildi. Bu azalmanın pankreasta belirgin olduğu; bununla birlikte ince barsakta daha az olduğu belirlendi.

Eritropoetinin çeşitli patolojik süreçlerde ince barsak hasarını, inflamasyon şiddetini, apoptozisi azalttığı bilinmektedir. Akut pankreatitin yol açtığı ince barsaktaki histopatolojik hasarın eritropoetin ile önlenebileceği bu çalışma ile gösterilmiştir. Ancak ince barsaktaki oksidatif hasar ve apoptosiz yönünden ileri düzeyde deneysel araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca akut pankreatitli hastaların morbiditesini ve mortalitesini azaltmaya katkısı olacağı düşünülen eritropoetinin kullanımı konusunda da ileri düzeyde klinik araştırmaların yararlı olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Pankreatit, Eritropoetin, İntestinal Hasar

## ABSTRACT

**Dr. Mehmet Murat Bozgeyik. Examination of Erythropoietin's Effects on Intestinal Injury at Acute Pancreatitis. Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Department of General Surgery, Thesis of Graduation, 2011.**

Acute pancreatitis is a common clinical condition. Excessive systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in acute pancreatitis leads to distant organ damage and multiple organ dysfunction syndrome (MODS), which is the primary cause of morbidity and mortality in this condition. Erythropoietin, which is a hematopoietic hormone has pleiotropic effects, can decrease ischemia/reperfusion injury, apoptosis and inflammation in many tissues. In this study we aimed to show the beneficial effect's of erythropoietin on intestinal injury at acute pancreatitis.

Three groups (sham, control and treatment groups) of Wistar Albino rats was included in our study. %4.5 Na taurocholate was infused into the pancreatic duct to constitute acute pancreatitis. 1000 U/kg/day doses of erythropoietin was applied intraperitoneally to the treatment group. On the fourth day of the study all groups was sacrificed. WBC, serum amilaz, lipaz, CRP was evaluated. Glutathione reductase and catalase was measured in the intestinal homogenate. Additionally pancreas and intestine was observed histopathologically.

WBC, serum amilaz, lipaz, CRP values was not significantly different between the 3 groups. Glutathione reductase and catalase values in the intestinal homogenate didn't have statistical difference between the control group and the treatment group. Severity of injury of the pancreas and intestine was decreased histopathologically in the treatment group. The decrease of the injury was clear in pancreas however the decrease of the injury in intestine was less clear.

It's known that, erythropoietin decrease intestinal injury, apoptosis and inflammation in many tissues. In this study we show that, intestinal injury caused by acute pancreatitis can be prevented with erythropoietin. Further investigations must be done to clarify the effect's of erythropoietin on intestinal oxidative injury, apoptosis.

**Key Words:** Acute pancreatitis, Erythropoietin, Intestinal injury.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, pankreas parankiminin akut inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalığın başlangıcında pankreas asiner hücrelerinden salınan enzimlerin parankim içerisinde aktive oluşu ve pankreasın otolizi rol alır. Hastalık, ilerleyen aşamalarda inflamatuvar mediatörlerin de devreye girmesiyle sistemik bir hastalığa dönüşür (1).

Akut pankreatit vakalarının çoğunda etyolojik neden olarak safra taşları (%40) ve alkol kullanımı (%35) saptanmaktadır. Vakaların %10-15'i idiyopatiktir veya diğer nedenlere bağlıdır (%10) (2). Fizyopatolojisi deneysel modellerde yaygın olarak çalışılmıştır. Lizozomal ve pankreatik enzimlerin aşırı salınımı asiner hücrelerde vakuollerin oluşmasına neden olur. Pankreatik proenzimlerin, lizozomal enzimlerle teması tripsinojeni aktive eder ve diğer pankreatik enzimlerin de aktive olmasına yol açar. Sonuçta pankreas kendi kendini sindirir ve aktif enzimlerin dolaşıma katılması sonucu çeşitli sistemik komplikasyonlar ortaya çıkar (3,4).

Akut pankreatit, ortaya çıkan klinik tabloya göre hafif, orta ya da şiddetli akut pankreatit olarak sınıflanabilir. Akut pankreatitin hafif seyreden lokal şekli en sık görülen tiptir. Ancak %15 – 25 olguda şiddetli akut pankreatit tablosuyla karşılaşılır. Bu hastalarda mortalite %5 civarındadır (1). Şiddetli akut pankreatitin altta yatan patofizyolojisini anlamak, hastalığın tedavi seçeneklerinin artmasına yardımcı olacaktır. Bu nedenle hastalığın etyopatogenezinin anlaşılması, tedavi seçeneklerinin artırılması ve prognozunun iyileştirilebilmesi için pek çok hayvan modeli geliştirilmiştir (5).

Temel görevi eritrosit üretimini uyarmak ve düzenlemek olan, başlıca üretim yeri erişkinlerde böbrek, fetüste karaciğer kaynaklı eritropoetinin (EPO) bugün diğer bir çok doku tarafından fiziksel ve metabolik strese yanıt olarak üretildiği bilinmektedir. Spesifik olarak TNF- $\alpha$  ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin beyin, kalp, böbrek ve diğer dokularda harap edici potansiyellerini sınırlar (6,7). EPO reseptörlerinin eritroid progenitor hücreler, endotelial hücreler, nöronlar, kardiyomiyositler ve enterositlerin yapısında bulunduğu gösterilmiştir (8).

EPO' nun iskemiye karşı antiapoptotik, antioksidan, anjiojenik ve nöroprotektif etkiler gibi çok sayıda koruyucu etkileri hücre kültüründe ve hayvan modellerinde gösterilmiştir. EPO üretimi genel olarak hasarı takiben suprese olduğu için eksojen EPO

verilmesinin klinik ve preklinik çalışmalarda, toksinlerin yol açtığı özellikle böbrek, karaciğer, kalp ve nöral dokularda iskemik hasarı azaltıcı etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (9-13).

Akut pankreatit sonucunda oluşabilen pankreas nekrozunda enfeksiyonun ana kaynağının barsaktan bakteriyel translokasyon olması selektif barsak dekontaminasyonu fikrini doğurmuştur. Bu bağlamda bazı araştırmacılar tarafından antibiyotik ve antifungal ilaçlarla barsak florasının değiştirilmesi amaçlanmıştır. Deneysel birtakım çalışmalarda barsak florasını daha az invazif bir hale getirmenin pankreas nekrozlarının sayısını azaltabileceği gösterilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda verilen bir takım ilaçlarla pankreatik enfeksiyonların sayısında azalma gösterilse de mortalite konusunda istatistiksel anlam elde edilememiştir (14). Barsak üzerinde koruyucu etkileri olan ilaçların denenmesi, barsakta oluşan hasarın en aza indirilmesi açısından anlamlı görülmektedir.

Bu alışma, deneysel akut pankreatit modelinde EPO'nun intestinal hasar üzerine etkisinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 1. PANKREAS EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Pankreas, duodenumun iç yüzünü döşeyen endodermden iki tomurcuk halinde gelişir. Dorsal pankreas tomurcuğu dorsal mezenter içinde, ventral pankreas tomurcuğu ise, koledoğa yakın olarak yerleşmiştir. Duodenum sağa doğru rotasyon yapar ve C şeklini alırken, ventral pankreas tomurcuğu da, tıpkı koledoğun duodenuma giriş deliği gibi arkaya doğru göç eder. Sonuçta, ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun hemen arkasında yer alır. Daha sonra, dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının parenkim ve kanal sistemleri birleşir. Ventral tomurcuk unsinat uzantıyı ve pankreas başının inferior parçasını oluşturur. Bezin geri kalan kısımları dorsal tomurcuktan gelişir (15).

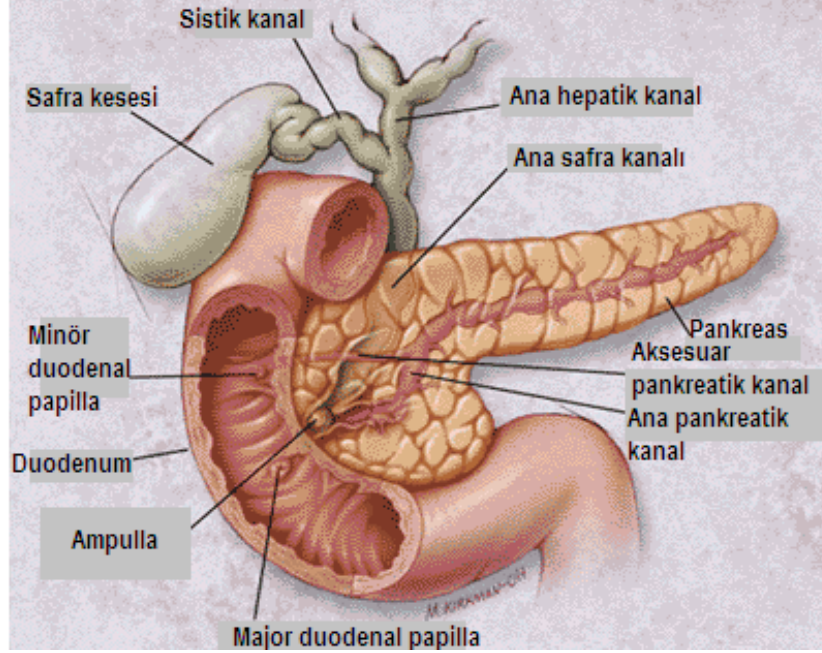
Ana pankreas kanalı (Wirsung) dorsal pankreas kanalının distalı ve ventral pankreas kanalının tümünün birleşmesi ile meydana gelir. Dorsal pankreas kanalının proksimal kısmı ya tümüyle oblitere olur ya da aksesuar pankreas kanalı (Santorini) adı verilen küçük bir kanal halinde kalır. Ana pankreas kanalı, koledokla birlikte duodenuma major papilladan; aksesuar kanal da, eğer varsa minor papilladan açılır (15).

Pankreas adacıkları veya Langerhans adacıkları fetal yaşamın 3. ayında pankreasın parankimatöz dokusundan gelişerek organın tümü içine dağılır insülin salgısı 5. ay içinde başlar. Glukagon ve somatostatin salgılayan hücreler de parankimal hücrelerden gelişir. Pankreas tomurcuğunun çevresindeki splanknik mezoderm, bezin bağ dokusunu oluşturur (15,16).

### 2. PANKREASIN ANATOMİSİ

Pankreas, ikinci ve üçüncü lomber vertebralar hizasında yer alan, 15 cm uzunluğunda, 60-140 gram ağırlığında sekretuar bir organdır (17). Omentum minus ve midenin arkasında retroperitoneal olarak uzanır. Baş, gövde ve kuyruk (kaput, korpus ve kauda) olmak üzere 3 kısımdan oluşmaktadır. Baş kısmı, süperior mezenterik venin sağında kalan ve unsinat proçesi de içeren kısım olup duodenumun ikinci ve üçüncü kısmı ile komşudur ve duodenum kavsinin içinde yer almaktadır (Şekil 1) (16).

Gövde kısmı süperior mezenterik venin solundan başlayıp aortanın soluna dek uzanmaktadır ve midenin arkasında yerleşmiştir. Kuyruk kısmı dalağa doğru uzanmakta ve hilus içinde sonlanmaktadır. Pankreasın arkasında aorta, splenik ven ve sol böbrek yer almaktadır (17). Pankreasın gövde ve kuyruğu, dalak hilusuna kadar splenik venin önünde uzanır. Splenik arter glandın üst kenarı boyunca seyrederek ve pankreasa çok sayıda dallar verir.



Şekil 1. Pankreas anatomisi (16).

Ana pankreatik kanal (Wirsung) bezin kuyruk kısmından başlar, baş kısmında biraz aşağı döner, duodenum 2. parçasının duvarına girdikten sonra 1,5 cm kadar aşağı iner ve koledok ile birleşerek papilla duodeni majöre (Ampulla Vateri) açılır. Aksesuar pankreas kanalı (Santorini) sıklıkla pankreas başının ön ve üst kısımlarını drene eder. Ampullanın etrafındaki kas düzenine Oddi sfinkteri denir. Oddi sfinkteri plexus hepaticus ve sağ nervus vagusun her ikisinden de gelen ayrı bir n. gastroduodenalis tarafından innerve edilir (17,18).

**Pankreasın kanlanması:** Bezin baş kısmının beslenmesi gastroduodenal arterden çıkan anterior ve posterior dallara ayrılan süperior pankreatikoduodenal arter ile sağlanır. Bu dallar süperior mezenterik arterden çıkan inferior pankreatikoduodenal arterin

dallarıyla kollateraller yapar. Dorsal pankreatik arter sıklıkla splenik arterin proksimalinden çıkarak baş kısmına dallar verdikten sonra bezin gövde ve kuyruğunu beslemek için sola devam eder. Bu bölgede transvers pankreatik arter olarak adlandırılır. Splenik arterden çıkan çok sayıda dal, transvers arterle anastomoz yapar ve ayrıca gövde ile kuyruk kısmını besler (18).

Pankreas başı, arterlere paralel venler tarafından drene olur. Süperior pankreatikodudenal, sağ gastroepiploik ve kolik bir ven, başın ön yüzünde ana gastrokolik gövdeyi oluşturacak şekilde birleşirler ve süperior mezenterik vene dökülürler. Gövde ve kuyruğun venöz drenajı doğrudan splenik vene ve inferior pankreatik venden inferior ve süperior mezenterik venlere drene olur (18).

**Pankreasın Lenfatikleri:** Pankreasın lenfatik drenajı venöz drenajı takip eder. Süperior lenf nodları bezin ön ve üst yarısının lenfatik drenajını yaparken inferior lenf nodları pankreasın alt yarısının ön ve posterior yarısını drene eder. Anterior lenf nodları ise pankreas başının ön yüzünü drene eder. Posterior lenf nodları başın posterior yarısını drene ederken splenik lenf nodları pankreasın kuyruğunu drene etmektedir (18).

**Pankreasın Sinirleri:** Pankreasın sempatik innervasyonunu splanknik sinirler, parasempatik innervasyonunu vagus siniri sağlar. Splanknik sinirler aynı zamanda çölyak plexus ve ganglionlardan visseral afferent ağrı liflerini taşırlar (18).

### 3. PANKREASIN FİZYOLOJİSİ

Pankreas, egzokrin ve endokrin, pek çok farklı enzimi salgılayan birleşik bir bezdir. Pankreasın Langerhans adacıklarından insülin salgılanırken, asinüslerinden sindirim enzimleri; asinüslerden çıkan küçük kanalcıklardan ve daha büyük kanallardan da bol miktarda sodyum bikarbonat salgılanır. Asinüslerden ayrıca salgılanan enzimler, karbonhidratların (pankreatik amilaz), yağların (pankreatik lipaz) ve proteinlerin (tripsinojen, kimotripsinojen ve prokarboksipolipeptidaz) sindirimi için gerekli olan enzimlerdir (19).

Pankreas salgısını başlatan başlıca üç uyaran vardır. Bunlar: 1- Parasempatik vagal sinir uçlarından ve enterik sinir sistemindeki diğer kolinerjik sinirlerden salgılanan asetilkolin, 2- İnce barsağa besin maddesinin girmesiyle duodenum ve jejunum

mukozasının üst bölümlerinden salgılanan kolesistokinin, 3- İnce barsağa yüksek derecede asidik bir besinin girmesiyle duodenum ve jejunum'un aynı mukozal bölgelerinden salgılanan sekretindir (19).

Vücudun temel sindirim bezi olan egzokrin pankreas, sentroasiner hücrelerden ve bunları drene eden duktuslardan oluşmaktadır. Egzokrin pankreas, nöral (vagal) ve humoral (sekretin ve kolesistokinin) sistemlerin kontrolü altında fonksiyon görmekte olup günde iki litre kadar sindirim enzimleri ve proenzimler içeren bikarbonattan zengin sıvı salgılar. Gastrik asit ve gastro-intestinal lümendeki yağ asitleri tarafından uyarılan sekretin duktal hücrelerden su ve bikarbonat sekresyonunu sağlar. Duodenum lümenindeki yağ asitleri, peptid ve aminoasitler tarafından uyarılarak asiner hücrelerden sekrete edilen kolesistokinin sindirim enzimlerinin salgılanmasını sağlar. Egzokrin pankreastan salgılanan enzimler tripsin, kimotripsin, aminopeptidazlar, elastaz, amilaz, lipaz, fosfolipaz ve nükleazlardır. Egzokrin pankreasın sekrete ettiği sindirim enzimleri, gastro-intestinal kanaldaki besinleri parçalayarak emilime hazır hale getirir (17,18,19).

Endokrin pankreas, egzokrin pankreas içerisinde düzensiz dağılım gösteren 0.7-1 milyon küçük endokrin bezden oluşmaktadır. Bu endokrin bezler 'Langerhans adacıkları' olarak adlandırılmaktadır. Langerhans adacıklarında 4 farklı hücre tipi bulunmaktadır. Bunlar glukagon salgılayan A ya da  $\alpha$  hücreleri; insülin salgılayan B ya da  $\beta$  hücreleri; somatostatin salgılayan D ya da  $\delta$  hücreleri ve pankreatik polipeptid salgılayan F ya da PP hücreleridir. Arka lobdaki hücrelerin %80-85'ini F hücreleri, %15-20'sini B hücreleri, %0.5'ten daha azını A hücreleri oluşturmaktadır. Ön lobda ise hücrelerin %70-80'i B hücrelerinden, %20'si A hücrelerinden, %3-5'i D hücrelerinden oluşur. Endokrin pankreas, egzokrin pankreasa göre 5-10 kat daha fazla kanlanır. Adacık içerisindeki kan akımı santralden perifere doğru olur. Endokrin pankreas insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid hormonlarını salgılayarak emilen gıdaların hücreysel beslenmede kullanımlarını ve/veya depolanmalarını sağlar (17,18,20).

**İnsülin ve Metabolik Etkileri:** İnsülinin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmaları üzerine önemli etkileri vardır. İnsülin, öncelikle karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere vücuttaki hemen tüm dokularda glukozun tutulması, depolanması ve kullanılmasını sağlar. İnsülinin önemli etkilerinden biri yemek sonrası emilen

glukozun çoğunun karaciğerde glukojen olarak depolanmasını sağlamaktır. Adipoz dokuda yağ depolanmasını sağlar. Dokularda protein depolanmasını artırır ve protein yıkımını önler (14).

**Glukagon ve Etkileri:** Karaciğer glukojenini yıkarak kan şekeri yükseltici etki gösterir. Adipoz doku lipazını aktive ederek yağ asitlerinin dolaşımdaki miktarını artırır. Yüksek konsantrasyonlarda kalbin gücünü ve safra sekresyonunu artırır, gastrik asit sekresyonunu engeller (14).

**Somatostatin:** Gıda alımı sonrası kan şekeri, amino asitler, yağ asitleri ve gastrointestinal hormonlar tarafınca salınımı uyarılır. İnsülin ve glukagon sekresyonunun baskılanması, mide, duodenum ve safra kesesi motilitesi yavaşlaması, gastrointestinal kanaldan sekresyon ve absorpsiyonu azaltması şeklinde genel inhibitör etkileri vardır (14).

**Pankreatik Polipeptid:** Fizyolojik önemi tam anlaşılamamakla birlikte kolesistokininin etkilerini inhibe ettiği düşünülmektedir (14).

#### 4. RATLARDA PANKREAS ANATOMİSİ

İnsanlardan farklı olarak intraperitoneal yerleşimli olan rat pankreası, dalak ile midenin büyük kurvaturunun altında, duodenum kavsi ve ileumun arasında mezenter içi loblar şeklinde yerleşimlidir. İki kısımdan oluşur, baş kısmı duodenum kavsinde yerleşimliken, splenik kısım mide büyük kurvaturu alt hizasından dalak hilusuna kadar uzanır (21).

Karaciğerin loblarından gelerek birleşen safra kanalları ana safra kanalını (duktus koledokus) oluştururlar. Ratlarda safra kesesi bulunmamaktadır. Ana safra kanalı duodenum'a ulaşmadan önce kısa bir mesafe pankreas içinde ilerler ve bu bölgede pankreas'tan gelen çok sayıda pankreatik duktus ana safra kanalına açılır. Sonuçta ana safra kanalı ve pankreatik duktuslar tek bir yapı şeklinde Biliopankreatik Kanal ( BPK) adıyla duodenuma açılır. Oluşan bu ortak kanal duodenuma girdiği yerden bağlanırsa, pankreas sıvısı duodenuma ulaşamaz ve pankreas kanallarına safra reflüsü olur. Bu yaklaşımla cerrahi pankreatit modeli oluşturulabilir veya transduodenal BPK kateterizasyonu ile madde enjeksiyonu yapılarak kimyasal pankreatit modeli

oluşturulabilir (21).

## 5. AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit, pankreasın kendi enzimlerinin aktivasyonu, interstisyel serbestleşmesi ve dokunun sindirimi sonucunda oluşan nonbakteriyel inflamasyondur. Klinik olarak akut karın ağrısı; laboratuvar ölçümlerinde kanda ve idrarda pankreas enzimleri konsantrasyonunda yükselme görülür (18). Hastaların %80'inde klinik hafif seyreder ve ciddi komplikasyon gelişmeden kendiliğinden düzelir. Ancak %20 hastada komplikasyon gelişir ve mortal seyredebilir (22).

### 5.1. ETİYOLOJİ

Akut pankreatit, genellikle safra kesesi taşı ve aşırı alkol alımına bağlı oluşan ve sık görülen bir hastalıktır. Amerika'da vakaların % 45'i safra kesesi taşları nedeniyle oluşmaktadır ve patogenezinde pankreatik ekzogrin sekresyon akımının, pankreatik kanal ağzının geçici obstrüksiyonu nedeniyle engellenmesi yer almaktadır (23). Vakaların yaklaşık %35'i aşırı alkol kullanımına bağlıdır. Ancak bu durumun patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Pek çok teori etanolün pankreatik parankim ya da nörovasküler yapı üzerine olan direkt toksik etkisini savunmaktadır (24).

Bunların dışında akut pankreatite daha az sıklıkla neden olan bir çok faktör (toksinler, ilaçlar, enfeksiyonlar, travma, vasküler yaralanma, anatomik anomaliler ve metabolik değişiklikler) bulunmaktadır (Tablo 1). Akut pankreatitte eş zamanlı olarak hipertrigliseridemi ve hiperkalsemi durumlarının ikisi de bulunabilir. Serum trigliserid düzeylerinin >1000 mg/dl üzerinde olması akut pankreatit atağını tetikleyebilir ancak bu durumun patogenezi açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca hiperkalsemi de akut pankreatitin nadir nedenlerindendir, pankreatik kanalda kalsiyum depolanması ve kalsiyumun tripsinojeni aktive etmesi nedeniyle oluşmaktadır (23). Postoperatif (iatrojenik) pankreatit pankreasa yönelik veya pankreas dokusuna yakın çeşitli operasyonlardan sonra gelişebilir. Genellikle nedeni beze doğrudan hasar verme ( pankreas biyopsisi, pankreatik rezeksiyon) veya pankreatik kanalın obstrüksiyonu şeklindedir. Pankreas ile ilişkili olmayan operasyonlarda da pankreatit görülebilir ama nedeni açık değildir.

Örneğin kardiyopulmoner bypass işlemi yapılan kalp cerrahisi vakalarının % 5’inde pankreatit komplikasyonu gözlenmektedir (18).

**Tablo 1.** Akut pankreatit nedenleri (3)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkol bağımlılığı</li> <li>• Kolelitiazis</li> <li>• İdiyopatik</li> <li>• Batın travması</li> <li>• Batın cerrahisi</li> <li>• Hiperkalsemi</li> <li>• Hiperlipidemi</li> <li>• İlaçlar: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Steroidler, merkaptopürin, azotiyopürin, sulfonamidler, mesalamin, metronidazol, tetrasiklin, valproik asit, nitrofurantoin vd.</li> </ul> </li> <li>• Enfeksiyonlar: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Kabakulak virüsü, koksaki virüsü, HCV, EBV, CMV, tüberküloz, leptospiroz, askariazis</li> </ul> </li> <li>• Toksinler: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Akrep toksini</li> <li>o İnsektisidler</li> </ul> </li> <li>• Pankreas karsinomu</li> <li>• Posterior penetranslı peptik ülser</li> <li>• Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi</li> <li>• Otoimmün</li> </ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

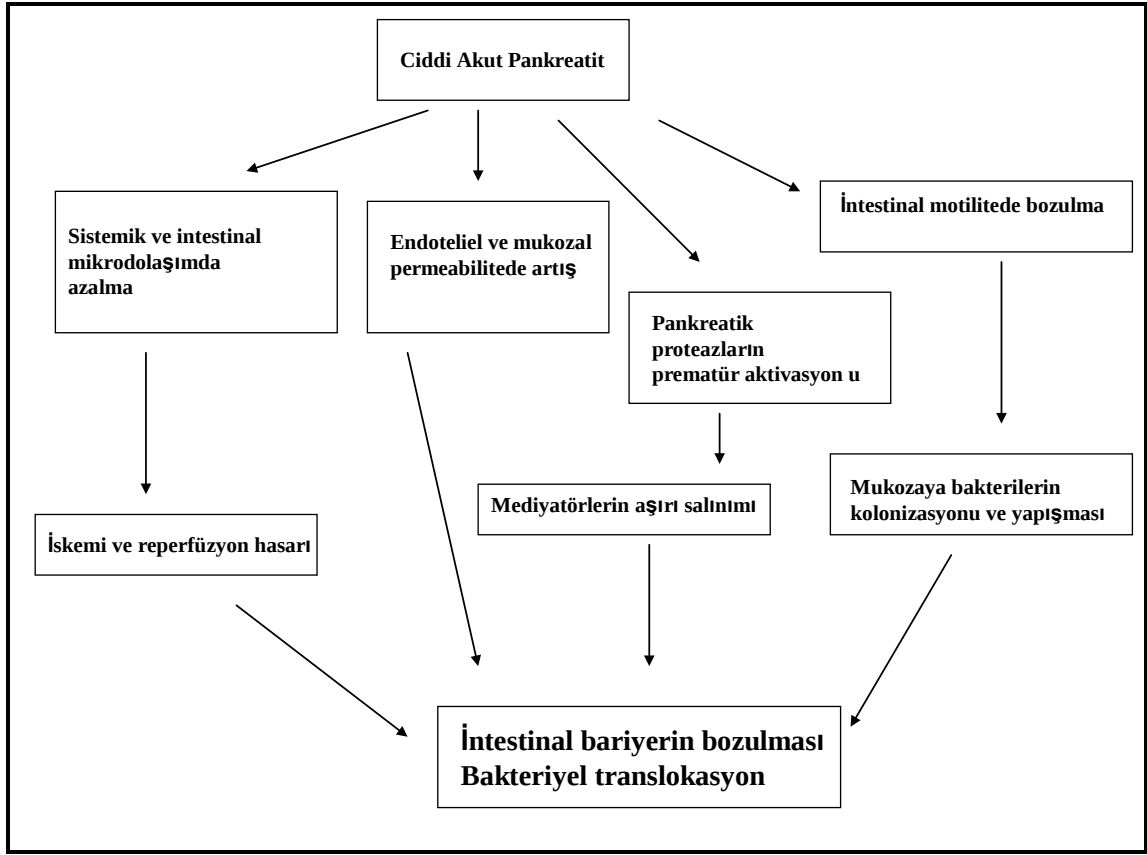
İdiyopatik pankreatit, akut pankreatitli hastaların %20’ye yakınında gelişebilmektedir. Bu tanım hastalığın nedeninin öykü, fizik muayene, rutin laboratuvar testler; ya da görüntüleme yöntemleri ile ortaya konamadığı durumları kapsar. İdiyopatik pankreatit vakalarının çoğunluğunun safra kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Safra

kesesi olup akut pankreatit gelişen bu hasta grubunda var olan patolojinin %75'inin, distal koledok ve ana pankreatik kanalda (Wirsung) obstrüksiyona neden olan safra kesesindeki mikrolitiasizden ya da safra çamuru ve taş debrislerinden oluştuğu düşünülmektedir (23). Aksine öncesinde kolesistektomi geçirmiş hastalardaki oddi sfinkter disfonksiyonuna bağlı geçici pankreatik kanal obstrüksiyonu en sık neden olarak düşünülmektedir (23). Endoskopik retrograd kolanjio pankreatografi (ERCP) prosedürünün uygulanmasından sonra hastaların %35-70'inde asemptomatik hiperamilazemi görülür. Özellikle Oddi sfinkter disfonksiyonunun tedavisi için uygulandığında akut pankreatit riski yükselir. Post-ERCP pankreatitin diğer risk faktörleri ise, genç yaş, kadın cinsiyet, işlemin tekrarlanma sayısı ve opak maddenin pankreatik kanaldan yetersiz boşalmasıdır (22). Otoimmün pankreatit sıklıkla kronik pankreatit ile ilişkilidir ancak akut pankreatit ataklarına yol açabilir ya da pankreatik karsinomayı taklit edebilir (24).

## 5.2. PATOGENEZ

Akut pankreatitin patogenetik mekanizmasını tanımlamak için pek çok teori öne sürülmüştür. Önemli teoriler, ortak kanal teorisi, pankreatik oto sindirim teorisi, safra taşı migrasyon teorisi, enzim aktivasyon teorisi, kinin ve kompleman sistem aktivasyon teorisi, mikrosirkülasyon bozukluk teorisi, aşırı lökosit aktivasyonu teorisi, pankreatik asiner hücre apoptozisi ve nekrozu teorisi. Bu teorilerin hepsi günümüzde tartışmalıdır. Bunların arasında ortak kanal teorisi ve safra taşı migrasyon teorisi öne çıkmaktadır. Patogenezdeki temel nokta, koledok obstrüksiyonu sonucu pankreatik kanal basınç artışı, safra reflüsü, tripsin aktivasyonu ve pankreatik otosindirimdir. Pankreas kanal obstrüksiyonu, safra taşına bağlı pankreatit patogenezinde önemli bir rol oynamasına rağmen morfolojik değişiklikleri yeteri kadar açıklamaz (22,25).

Lokalize inflamasyon, sıklıkla hasar gören bölgede sınırlı kalan, vücudun temel fizyolojik koruyucu yanıtlarından biridir. Lokal kontrolün kaybı, inflamatuvar hücrelerin ve mediyatörlerin kontrolsüz aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu cevap ise sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2) (26,27).



Şekil 2: Pankreatit patofizyolojisi (27).

Tripsin; kompleman sistemi ve kininojen sistemi gibi organizmadaki farklı proinflatuar kaskad sistemlerinin çok güçlü bir aktivatörüdür. Bu sistemlerin aktivasyonu ciddi akut inflamatuvar reaksiyona ve çeşitli akut faz reaktanlarının üretimine neden olur. Tripsin ayrıca proelastaz, kimotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve fosfolipaz A<sub>2</sub> gibi pankreatik proenzimlerinde fizyolojik aktivatörüdür. Bu enzimlerin aktivasyonu doku yıkımını (otosindirim) oluşturur (28,29).

Akut pankreatitteki aşırı lökosit aktivasyonu, inflame alana artmış nötrofil migrasyonu sonrası salınan interlökinler; (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) ve Tümör Nekroz Faktör alfa'yı (TNF- $\alpha$ ) çeren proinflatuar ar mediyatörlerin salınımı, inflamatuvar sürecin temelini oluşturmaktadır (30-33). Bu mediyatörler, pankreatik enfeksiyondan nekroza kadar ilerleyen süreci oluşturan sistemik inflamatuvar yanıt

sendromunda (SIRS) ve sonuçta oluşan multiorgan yetmezliğinde yer almaktadır (30,33).

Proinflatuar sitokinlerden  $TNF-\alpha$  ve  $IL-1\beta$ , portal ven ve lenfatik sıvı drenajı aracılığı ile sistemik dolaşıma katılır. Sitokinlerin üretimi proinflatuar sinyalleri artırır.  $IL-6$ , karaciğerdeki C-reactive protein (CRP) ve prokalsitonin gibi akut faz proteinlerinin sentezini uyarır (30). Hepatositlerden salgılanan nonspesifik inflamatuvar bir belirteç olan CRP, rutin olarak akut pankreatitin ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılır. Sentezi  $IL-1$  ve  $IL-6$ 'nın salınımı ile uyarıldığı için serum pik değerine ulaşması, genellikle ağrının başlangıcından sonraki 3. gün ve devamında görülür (30).

### 5.3. KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Akut pankreatit kliniği, sürekli epigastrik veya sırta yayılan üst abdominal ağrı ile başlar. Sıklıkla ağır bir yemeği takiben ortaya çıkar (18). Akut karın ağrısına, bulantı ve kusmada eşlik edebilir. Fizik muayenede barsak seslerinde azalma, safra taşlarına bağlı sarılık, karında hassasiyet, ateş veya taşikardi görülebilir. Pankreasın akut hasarı pankreas enzimlerinin kan dolaşımına girmesine yol açar ve serum amilaz ve lipaz değerleri ortalama 2-3 kat artar. Laboratuvar testlerinden lökosit sayısında artma, hiperbilirubinemi hipoglisemi, hipokalsemi ve alkalen fosfataz düzeylerinde hafif artışlar bulunabilir (3). Bilirubin ve alanin aminotransferaz düzeylerinin normalin iki katına çıkması safra taşını düşündürür. Diğer daha az görülen bulgular; 1- Sol tarafta plevral efüzyon, 2- Ciltte renk değişikliği (Grey Turner ve Cullen belirtisi), 3- Assit, 4- Koledok tıkanmasına bağlı sarılık, 5- Psödokiste bağlı epigastrik kitledir. Pankreas enzimlerinin dolaşıma geçmesi sonucu ortaya çıkan sistemik etkiler ise; 1- Solunumsal distres sendromu, 2- Böbrek yetmezliği ve 3-Subkutan yağ nekrozudur (3). Atlanta'da 1992 yılında düzenlenen sempozyumda klinik koşullar göz önüne alınarak akut pankreatit sınıflaması yapılmıştır (Tablo 2) (3,34).

**Tablo 2.** Atlanta sempozyumuna göre akut pankreatit ile ilgili tanımlar ve sınıflamalar (3).

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hafif akut pankreatit    | Organ – sistem bozukluklarının minimal olması ya da hiç olmaması. Tam ve sorunsuz iyileşme.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Şiddetli akut pankreatit | Hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonların ya da pankreatik koleksiyonların varlığı.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sistemik komplikasyonlar | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sistolik kan basıncı &lt; 90 mmHg</li> <li>2. Arteriyel pO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg</li> <li>3. Rehidratasyon sonrası kreatinin &gt; 2 mg/dl</li> <li>4. Trombosit sayımı &lt; 100.000/ mm<sup>3</sup>, fibrinojen &lt;1g/l; fibrin yıkım ürünleri &gt; 80 mµg/ml</li> <li>5. Gastrointestinal kanama &gt; 500 ml/24 saat</li> <li>6. Hipokalsemi &lt; 7.5 mg/dl</li> </ol> |
| Pankreatik koleksiyonlar | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pankreatik nekroz – diffüz ya da fokal cansız pankreas parankimi</li> <li>2. Pankreatik abse – pürülan sıvı içeren, iyi sınırlı, çok az nekrozun bulunduğu ya da hiç bulunmadığı koleksiyon</li> <li>3. Akut psödokist – fibröz dokudan oluşan duvarla çevrili, enzimden zengin koleksiyon</li> </ol>                                                                       |

#### 5.4. TANI

Akut pankreatit, pankreatik enzimlerde yüksekliğin eşlik ettiği, karın ve kusma ile ortaya çıkan klinik bir tanıdır (27). Akut pankreatitin klinik tanı kriterleri: 1- Akut karın ağrısı atakları, göbek üstü ve çevresinde hassasiyet, 2 – Kan, idrar ya da assit içeriğinde pankreatik enzim düzeylerinde artış, 3- pankreasta, akut pankreatit ile ilişkili anormal görüntüleme bulguları şeklinde sıralanabilir. Karın ağrısının değerlendirilmesi sırasında; akut karın, gastrointestinal perforasyon, akut kolesistit, ileus, mezenter arter iskemisi, ektopik gebelik ve aort disseksiyonu gibi tanılar ekarte edilmelidir (35).

#### Laboratuvar Bulguları

Akut pankreatit tanısında kullanılan çok sayıda biyokimyasal parametre mevcuttur. Akut pankreatitte lökosit sayısı yükselir. Kan şekeri, AST, ALT, ALP, bilirübin düzeyleri yükselmiş olabilir. Hipovolemi belirginse hematokrit anlamlı olarak

yüksektir. Sıvı açığı sonucu prerenal azotemiye ya da akut böbrek yezmezliğine bağlı olarak üre, kreatin yükselebilir. Serum kalsiyum düşüklüğü erken dönemde saptanabilir. Kalsiyum düşüklüğünün önemli nedeni albümin kaybıdır. Albümin replase edildiğinde kalsiyum düzeyi yükselir. Oksijen saturasyonu % 90'dan düşük seviyede ise önemli bir hipoksemiden söz edilebilir, bu durumda kan gazına bakılmalıdır (36).

**Amilaz:** Akut pankreatit atağının ilk 2-12 saati arasında hızla yükselir ve 3-5 gün içinde normal kan seviyesine iner. Akut pankreatit kliniği olan bir olguda serum amilaz seviyesinin 3-4 katına çıkması tanıyı koymada önemli bir kriterdir. Ancak amilaz düzeyi ile hastalığın prognozu arasında bir ilişki yoktur. Mortalite ile sonlanan akut pankreatit olgularının %10 kadarında serum amilaz düzeyi normal bulunmuştur. Safra yollarında taşa bağlı akut pankreatit gelişen olgularda, alkolik pankreatitilere kıyasla amilaz düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hipertrigliseridemi olan akut pankreatitli hastalarda serumdaki inhibitörlere bağlı amilaz düzeyi düşük tespit edilebilir (3,18,37). Amilaz düzeyi tayini ucuz ve pratik bir yöntem olmasına rağmen pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. Total serum amilazının ancak %40'nı pankreas izoamilazı oluşturur. Serum amilazının yükselmesi akut pankreatit tanısı için değerli olsa da, hiperamilazemi akut pankreatit dışı nedenlerde de oluşabilir. Akut pankreatitte idrar amilazı serum amilazından daha erken yükselir ve daha geç düşer. Akut pankreatitin erken dönemlerinde böbrek tübülüslerinden amilaz reabsorbsiyonunda azalma görülür. Bu durum amilaz klirensinde artışa yol açar. Dolayısıyla akut pankreatitin erken evresinde renal amilaz klirensi kreatinin klirensine göre artış gösterir. Bu değer normalde %1-4, iken akut pankreatitte % 4'den daha yüksektir (18,36,38).

**Lipaz:** Ekzokrin pankreasta asiner hücreler tarafından salgılanarak hemen aktive olan lipaz, trigliseridleri digliseridlere ve yağ asitlerine parçalar. Moleküler ağırlığı amilaza yakındır. Glomerüler filtrasyondan sonra tamamen emildiği için idrarda görülmez. Akut pankreatitli olgularda serum lipaz düzeyi olguların çoğunda yüksek bulunur. Amilazdan daha spesifiktir. Ancak akut kolesistit, peptik ülser perforasyonu, mezenter emboli, inflamatuvar ve perfore barsak gibi hastalıklarda da yükselebilir.

Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre devam ettiği için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir. Lipaz, alkolik pankreatitte biliyer pankreatite oranla, amilazdan daha fazla artış göstermektedir (3,36-38).

**C Reaktif Protein (CRP):** İlk kez 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından, pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein “karbonhidrat reaktif protein” olarak tanımlanmıştır (18,3). Hepatositler tarafından salınan bir akut faz reaktanıdır. Beş subünitten oluşan 105 kDa’luk bir polipeptittir. Akut pankreatit sonucunda oluşan monosit- makrofaj sistem aktivasyonu ile birlikte serum konsantrasyonu artış gösterir (39). Sentezi, salınan IL- 1 ve IL-6 ile indüklenir (29). Nedenden bağımsız olarak tüm akut pankreatitlerde artar. 120 mg/L’nin üzerindeki değerler pankreatik nekroza ilerleyişle ilgili fikir verebilir. Ancak bir çok çalışmada CRP için sınır değer 150 mg/L’nin üzeridir. CRP hastalığın şiddetini tahminde iyi bir belirteç olsa da, plazmada belirlenmesi için 24-48 saat gibi bir gecikme dezavantajıdır. (38,40).

**Laktat Dehidrogenaz (LDH):** Hücre sitoplazmasında yerleşmiş bir enzimdir. Pirüvatın laktata çevrilmesinde görevlidir. Hücre hasarının olduğu her durumda artar. Laktik dehidrogenazın 5 farklı izoenzimi vardır ve akut pankreatitte LDH4, LDH5 izoenzimlerinin miktarı artar. Amilazın yanı sıra LDH’nin erken dönemde yüksek bulunması spesifik olmamakla beraber akut pankreatit tanısında yardımcıdır. Akut pankreatitte Ranson skorunda kullanılan kriterlerden biridir. Bu nedenle tanı dışında prognoz açısından da kullanılan bir parametredir (3,38).

**Kalsiyum:** Hipokalsemi, hastaların %30’unda hastalığın başlangıcından 2-3 gün sonra rastlanılan bir bulgudur. Serum albümin seviyesinde azalma, yağ nekrozu olan bölgelerde yağ asitlerinin aracılığı ile kalsiyumun sabunlaşarak çökmesi hipokalsemiden sorumludur. Hastalık iyileştikten sonra hipokalsemi birkaç hafta daha devam edebilir ve nadiren tedavi gerektirir. Kalsiyumun 8mg/dl altında olması kötü prognozu gösterir (3).

**Hiperglisemi:** Hafif ve geçici hiperglisemi akut pankreatitte sık görülen bir bulgudur. Pankreasta glukagon salınımının artması, insülin salınımının azalması ve adrenal glukortikoid, katekolamin salınımında artma hipergliseminin nedenleridir. Kan şekerinin 200 mg/dl üzerinde bulunması yaygın pankreatik nekrozu ve kötü prognozu düşündürür (3).

**Hipertrigliseridemi:** Hastaların %15-20'sinde hipertrigliseridemi gelişir. Özellikle alkolik nedenli pankreatitler başta olmak üzere pankreatit atağı sırasında hastaların serumları süte benzer görünümündedir. Bu olay pankreas kapiller dolaşımdaki fazla miktar toksik yağ asitlerinin lipaz ile serbestleşmesiyle olur. Trigliserid düzeyi 1700-2000 mg/dl civarındadır. Kolesterol düzeyleri normal veya hafif yüksektir. Serumun süte benzer görünümü 5-7 gün içinde normale döner (3).

**Bilirubin:** Serum bilirubinlerinde hafif artış akut pankreatitli olgularda sık görülen bir bulgudur. Koledok kanalının intrapankreatik kısmına olan basıyı gösterir. Serum bilirubin değerinin 2,5mg/dl üzerine çıkması koledokolitiazis olasılığını akla getirmelidir (3).

## 5.5. TEDAVİ VE PROGNOZ

Akut pankreatitli hastaların çoğunda klinik hafif seyreder ve komplikasyonlar oluşmadan erken dönem basit tedavi yaklaşımlarıyla tedavi edilir. Bu nedenle yoğun bakımdan fayda görebilecek hastalarda, mortalite ve hastalığın ciddiyetinin erken dönem belirteçlerinin değerlendirilmesi için skrolama sistemleri oluşturulmuştur. Günümüzde pratik uygulama açısından sık kullanılan skrolama sistemi Ranson'un skrolama sistemidir (Tablo 3) (27).

Pankreatit tedavisinin temelini, uygun sıvı replasmanı, yeterli O<sub>2</sub> takviyesi, etkili analjezi sağlanması şeklinde destek tedavisi oluşturur. Oral alımın kesilmesi, proton pompa inhibitörü tedavisi sık uygulanan yaklaşımlardır. İdrar takibi ve nazogastrik dekompresyon takipte önemlidir (14,41). Ciddi akut pankreatit patofizyolojisinde yer alan kontrolsüz enzim aktivasyonu; SIRS, sitokin salınımı, mikrodolaşım bozukluğu ve olası bakteriyel translokasyon ile pankreatik nekroz hasarına neden olur. Bu nedenle

tedavi, oluşan durumlara yönelik komplike bir hal alır (27,41).

**Tablo 3.** Akut Pankreatitte Ranson'un Prognostik Kriterleri (3,27)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yatışta bakılanlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaş &gt;55</li> <li>• Beyaz küre sayımı &gt;16.000/ml</li> <li>• Kan glukozu &gt;200 mg/dl</li> <li>• Serum laktat dehidrogenaz &gt; 350 IU/L</li> <li>• SGOT (AST) &gt;250 IU/dl</li> </ul>                                                                       |
| <b>İlk 48 saatte gelişenler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemotokritte düşme &gt;%10</li> <li>• Kan üre nitrojeni artışı &gt; 8 mg/dl</li> <li>• Serum Ca &lt; 8mg/dl</li> <li>• Arteriel PO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg</li> <li>• Baz eksikliği &lt; 4 mEq/L</li> <li>• Hesaplanan sıvı sekestrasyonu &gt; 6000 ml</li> </ul> |
| <p>Morbidite ve mortalite oranları kriterlerin sayısı ile orantılıdır.</p> <p>Skor: 0-2=%2 mortalite, 3-4=%15 mortalite, 5-6=%40 mortalite, 7-8=%100 mortalite</p>                                                                                                                                          |

Akut pankreatitte cerrahi tedavinin yeri tartışmalıdır. Bir çok akut karın tablosu akut pankreatiti taklit edebileceğinden klinik seyri kötüye giden olgularda laparotomi önerilmektedir. Biliyer pankreatitte girişimin zamanlaması açısından bazı araştırmacılar tanı konur konmaz operasyon önerirken, bazı araştırmacılar pankreatit atağının yatışmasını beklemeyi önermektedir. Fulminan ve hemorajik pankreatit olgularında total ve ya totale yakın pankreatektomi (nekrozektomi) alternatif bir tedavi şeklidir (14).

## 5.6. KOMPLİKASYONLAR

Akut pankreatit klinik olarak hafif abdominal ağrıdan, sıvı sekestrasyonu, hipotansiyon, metabolik bozukluklar, sepsis, multipl organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanan ağır formlara kadar değişen bir yelpaze içerir. Hastaların % 90'ı hafif ya da orta şiddette hastalıkla karşı karşıya kalırlarken, % 10 hasta şiddetli forma tutulmaktadır (42).

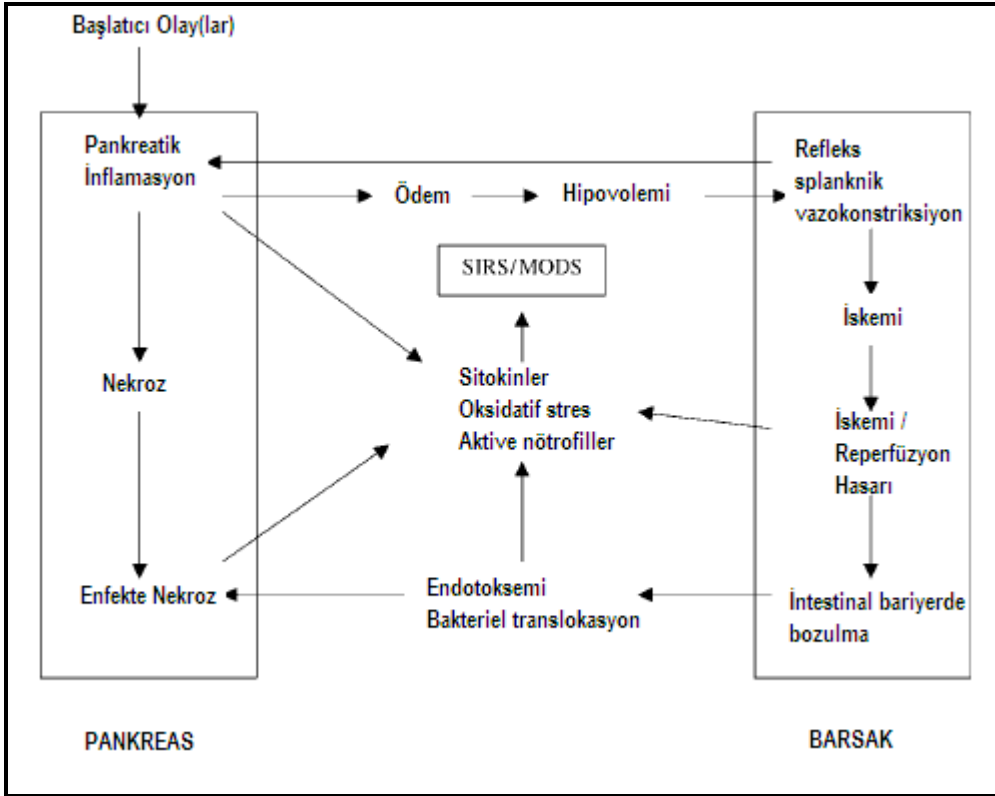
Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği, multi organ yetmezliği sendromuna (MOYS) kadar giden organ komplikasyonları yanında metabolik komplikasyonlar, koagulasyon bozuklukları, deri ve eklem komplikasyonları, göz komplikasyonları pankreatitte görülen komplikasyonlardır (42). Pankreas nekrozu, enfeksiyon ve sepsis, akut pankreatitte meydana gelen ölümlerin önemli sebepleridir (43).

## 6. AKUT PANKREATİT VE İNTESTİNAL MUKOZA BARIYERİ

Barsak mukozası, gastrointestinal lümende beslenme komponentlerinin absorpsiyonuna adapte olmuş organize bir yapıdır. Bu yapı; epitelyal hücre proliferasyonu, differansiasyon, migrasyon ve apoptosiz arasında kritik bir denge ile sabit tutulmaya çalışılır (44). Akut pankreatitteki patogeneze karmaşıktır. Bu durum multipl komplikasyonlar ve yüksek mortaliteye sebep olabilmektedir. İkincil bakteriyel enfeksiyonlar ve endotoksemi akut pankreatitteki tehlikeli faktörlerdir. Pankreatitteki bakteriyel translokasyon ve enterojenik enfeksiyonlar ve MOYS üzerine yoğunlaşılması intestinal mukozal bariyer fonksiyonunun önemini ortaya koymuştur (45). Ciddi akut pankreatit hastalarında ana prognostik belirteç olan pankreatik nekroz ve enfeksiyon ile intestinal bakteriyel translokasyon arasında sıkı bir ilişki olduğu görülmüştür (46). İntestinal mukoza bariyeri malign bakteriler ve barsak duvarını penetre edebilecek toksinler gibi zararlı maddeleri engeller ve vücut içi çevrenin stabilitesini korur (45).

Ciddi akut pankreatit, travma, operasyonlar, radyoterapi, kemoterapi ve ciddi enfeksiyonlar gibi durumlarda intestinal mukoza yapı ve fonksiyonu hasar görür. Elektron mikroskopik incelemelerde intestinal mukoza mikrovillüslerinde dökülme; mikrovillüs alanlarının genişliğinde ve yüksekliğinde anlamlı düzeyde azalma; hücreler

arası bağlantılarda hasarlanma ve apoptotik hücrelerde artma görülür. Oluşan intestinal geçirgenlikteki artış, bakteri ve endotoksin translokasyonu, endotel hücre aktivasyonu, inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin salınımı sonucu kliniğin SIRS ve MOYS'a ilerlemesine neden olur. İntestinal permeabilite gittikçe artar, intestinal bakteri ve endotoksin invazyonu devam ederek kısır döngü oluşur. İntestinal permeabilite belli bir düzeyin üzerine çıktığında bazı makromoleküller, örneğin bakteri ve lipopolisakkarit, sistemik dolaşıma katılır. Bu durum akut pankreatit hastalarının ana ölüm nedeni olan pankreatik dokunun sekonder enfeksiyonunu ve MOYS'ı oluşturur (Şekil 3) (45,47).



Şekil 3. Akut pankreatitte pankreas ile barsak arasındaki etkileşim (47).

## 7. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SİSTEM

Serbest radikal, dış orbitalinde eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Genellikle elektronların, atom veya molekülde eşlenik olarak bulunmaları nedeniyle molekül stabildir ve reaktif değildir. Ancak moleküle bir elektron ilavesi ya da

bir elektron kaybı onu reaktif hale getirir (48,49). Serbest radikaller son derece reaktif olduklarından diğer atom veya moleküllerle kolayca reaksiyona girerler. Çünkü eşleşmemiş elektronların, bir başka radikalın aynı durumdaki elektronu ile eşleşerek kararlı hale gelme eğilimleri vardır. Bu nedenle serbest radikaller elektron alıcı (oksitleyici) veya verici (redükleyici) özelliğe sahiptir. Serbest radikallerin oksijen molekülleri ile reaksiyona girmeleri sonucu çok hasar verici hidrojen ve önemli bazı organik moleküllerin peroksit radikalleri oluşur (50,51). Sonuç olarak, oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) hedef DNA molekülünde oksidatif hasara yol açarlar. SOR'ları içinde en önemlileri, süper oksit radikali ( $O_2^-$ ), hidroperoksit radikali ( $HO_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikalıdır ( $OH^-$ ). Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar, bu olaya da antioksidan savunma sistemleri denmektedir. Antioksidan sistemler tür, organ, yaş, cinsiyet ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (52). Normal şartlar altında SOR üretimi ve yıkımı arasında bir denge vardır. Organizmada oluşan oksijen radikallerine karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin radikaller lehine kayması oksidatif stres olarak adlandırılır. Hücreleri oksidatif streslere karşı koruyan antioksidan sistem enzimatik ve nonenzimatik olarak ikiye ayrılır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSHpx) enzimatik; glutatyon, karoten, askorbik asit,  $\alpha$ - tokoferol (vitamin E) ve selenyum ise nonenzimatik antioksidan mekanizmaları oluşturur (53). Süperoksit radikali SOD enzimi ile hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) dönüştürülür.  $H_2O_2$ , katalaz ve GSHpx ile suya dönüştürülür. Bu enzimlerin yetersiz olduğu durumlarda fazla üretilen  $H_2O_2$ , ortamdaki demir başta olmak üzere geçiş elementlerinin katalizörlüğünde hidroksil radikaline ( $OH^-$ ) dönüşür. Bu molekül, organizmada bilinen en aktif SOR'dur (54). Lipidleri, proteinleri, serbest amino asitleri, nükleik asitleri ve hyalüronik asiti parçalar. Etiyolojiden bağımsız olarak, akut pankreatit sindirim enzimlerinin prematür hücre içi aktivasyonu ile birlikte primer asiner hücre ölümünden kaynaklanır. Proteaz, amilaz, lipaz, fosfataz ve elastaz gibi aktive edilmiş enzimlerin parankim içine salınımı, pankreasın ve çevre organların kendi kendisini sindirmesine yol açar. Hasar görmüş asinüs hücrelerinden SOR açığa çıkar. Serbest radikaller lökositleri inflamasyon

sahasına çekerler. Lökositlerden açığa çıkan medyatörler ve sitokinler organizma için tahrip edicidir. Akut pankreatitte önemli rol oynadığı sanılan sitokinler ve serbest oksijen radikalleri akut pankreatitin ilerlemesinde ve uzak organ işlev bozukluğunda önemli rol alırlar (55,56).

**Glutasyon Redüktaz (GSHrx):** Bir flavoprotein olan GSHrx, NADPH yardımı ile; glutasyon peroksidaz vasıtasıyla hidrojen peroksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona dönüşümünü katalize eder. Glutasyonun indirgenmiş halde kalması bir çok antioksidan enzim aktivitesi için önemlidir. GSHpx ve katalaz için büyük önem taşır. Katalaz azaldığı zaman glutasyon bağımlı enzimler aktive olur. Ayrıca selenyum düzeyindeki azalma GSHpx ve GSHrx düzeylerinde azalmaya neden olur. GSHrx eksikliği, eritrositlerin  $H_2O_2$ ' ye daha duyarlı hale gelmesine ve osmotik fragilitede artışa yol açar (54).

**Katalaz:** Peroksizomlarda ve sitozolde bulunan 240 kDa'luk tetramerik bir enzimdir. Katalaz; su ve moleküler oksijeni oluşturmak için  $H_2O_2$ , hidrojen vericileri (metanol, etanol, formik asit, fenoller) ve glutasyon peroksidaz ile etkili bir şekilde reaksiyona girer. Hayvan ve insanlarda  $H_2O_2$ , katalaz ve GSHpx ile detoksifiye edilir. Katalaz, hücre içinde oluşan  $H_2O_2$ 'den hücreyi korur. Normal durumlarda katalaz pek çok hücre için gerekli bir enzim olmamasına rağmen oksidatif strese adaptif hücre cevabında gerekli olabilmektedir (57).

## 8. ERİTROPETİN

Eritropoetin (EPO), 34-kDa'luk glikoprotein yapıda bir hormondur. Tip 1 sitokin süper ailesinin bir üyesidir. İlk bulunan hematopoetik büyüme faktörüdür (7,58,59). EPO'nun görevi, kemik iliğindeki eritroid progenitörlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu aracılığı ile kırmızı kan hücre üretimini kontrol etmektir. Kırmızı kan hücrelerinin ana görevi akciğerlerden periferel hücelere oksijen transportu olduğu için, EPO üretimi doku oksijenizasyonu ile kontrol edilmektedir. Bu bağlamda, üretimi hipoksi ile regüle edilen tek hematopoetik büyüme faktörü EPO'dur (57). Çoğu böbrekte (%85), kalanı (%15) karaciğerde sentez edilir (60). Nöral doku, kadın genital bölge, plasenta ve testislerde lokalize EPO üretimi gösterilmiştir (61). EPO yapımı ile

eritropoez arasında negatif geri besleme mekanizması vardır. Böylece kanda dolaşan eritrosit sayısının kontrol edilmesi ile doku oksijenizasyonu vücut tarafından belirli sınırlar içinde dengede tutulmaya çalışılır (62). Rekombinant insan eritropoetini (rhEPO) kanser ile ilişkili aneminin önlenmesi veya tedavisinde kullanılmaktadır. Hipoksi haricinde EPO üretimini düzenleyen başka faktörler mevcuttur, bunlar; hipoglisemi, intrasellüler kalsiyum artması, insülin salınması, östrojen, androjenik steroidler ve birtakım sitokinler şeklinde örnek verilebilir (61).

EPO'nun eritrosit üretimine katkılarının yanında, iyi bilinen etkilerinden biri de doku koruyucu faktör olarak görev yapmasıdır. EPO ile ilişkili koruyucu faktörler arasında antiapoptotik, antioksidatif ve anti inflamatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir. Sepsiste inflamasyonu ağırlaştıran sitokinlerden TNF- $\alpha$  ve IL- $\beta$  düzeylerini baskıladığı gösterilmiştir. EPO'nun koruyucu etkileri, doku koruyucu EPO reseptörleri aracılığı ile olmaktadır (8,9,62). EPO reseptörleri çok çeşitli hücreler üzerinde tanımlanmıştır. Bunlar; nöronlar, endotelial hücreler, kardiyositler, kas ve saç folikülleridir (63). Fetüsün gelişiminde trofik etkili olduğu kabul edilmiştir (64). EPO'nun barsaklardaki varlığı, koruyucu etkisi ve reseptörü hakkında çok az şey bilinmektedir (9). EPO'nun hayvan modellerinde; kolit, nekrotizan enterokolit, anastomozlar gibi intestinal hasar durumlarındaki yararlı etkileri gösterilmiştir (9,64,65). EPO reseptörünün, interleukin reseptörleri, koloni stimule edici faktör reseptörleri, büyüme hormonu ve prolaktin reseptörleri gibi başka reseptörlerle benzer özellikte olduğu gösterilmiştir (66,67). EPO'nun fonksiyonu, hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasıyla başlar ve reseptör aracılığı ile endositoz gerçekleşir. Bu EPO-reseptör kompleksinin varlığında EPO, kemik iliğinde eritroid progenitor hücreleri aktive etmektedir. Aktive olan progenitor hücreler gelişimlerini sürdürerek olgunlaşmış eritrositlere dönüşürler, EPO'nun yokluğunda ise parçalanır ve ölürler. Ayrıca terminal dönemdeki böbrek yetmezlikli hastalara verildiğinde megakaryositopoezise neden olarak trombosit sayısında artışa neden olur (66,67). EPO'nun dokular üzerindeki rolü, iskemi, reperfüzyon, hipoksi ve metabolik hasar gibi stres etkenlerine karşı korumak ve patolojik değişiklikleri geri döndürmektir (63). Bu doku koruyucu özellikler nedeni ile EPO, sepsisteki konak savunmasında etkin bir ajan olarak düşünülmektedir (63).

İskemik bölgedeki kan akımının yeniden yapılanması, dokuda daha büyük oranda hasarlanmaya neden olur ve bu durum reperfüzyon hasarlanması olarak tariflenmiştir. Batın organlarından, ince barsaklar, iskemi/reperfüzyon (I/R) aracılı hasarlanmaya en duyarlı organlar olarak bilinmektedir ve bu hasarlanma; mezenter arter tıkanması, abdominal aort anevrizma cerrahisi, travma, şok, ince barsak transplantasyonu gibi pek çok klinik durum sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu durum yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Barsakların I/R aracılı hasarlanma patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, patogeneizde reaktif oksidatif stres ürünlerinin, polimorfonükleer nötrofillerin ve nitrik oksidin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (9,64).

Literatürdeki çalışmalar, I/R ilişkili doku hasarı üzerinde EPO'nun koruyucu etkisini böbrek, karaciğer, akciğer, beyin ve retina gibi pek çok dokuda gösterilmiş olup EPO'nun barsaklardaki I/R ilişkili doku hasarı üzerindeki koruyucu etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (7,9,11-13).

## **9. SODYUM TAUROKOLAT İLE OLUŞTURULAN PANKREATİT**

Akut pankreatit oluşturmak için bileşik pankreatik kanal içine enjekte edilir. Duodenotomiye takiben, safra tuzlarının (aktive pankreatik enzimli veya enzimsiz) ampulladan pankreatik kanal içine retrograd enjeksiyonu ciddi akut pankreatite neden olmaktadır. Hastalığın ciddiyeti, kullanılan safra tuzunun uygulama basıncı veya konsantrasyonu değiştirilerek manupile edilebilir. Uygulama sonrası akut pankreatit 2-24 saat arasında oluşmaktadır ve ödem, nekroz, hemoraji ile karakterizedir. Basınçla pankreatik kanal içine enjekte edilen her türlü safra tuzu, köpekler ve ratlar gibi laboratuvar hayvanlarında akut pankreatite neden olmaktadır. Akut pankreatit geliştirmek için kullanılan en iyi standart bileşenlerden biri sodyum taurokolattır (NaT). %3'lük, %4,5'lük, ya da %5'lik solüsyonun, 0,2 ml/kg dozda uygulanması 72 saat içinde akut hemorajik pankreatite neden olmaktadır ve sırasıyla %24, %71 ve %100 mortalite oranına sahiptir. Bu model sistemik konulu çalışmalar için uygun görülmektedir (46).

Safra tuzlarının hayvanlarda pankreatik kanal içine retrograd enjeksiyonu; akut pankreatitin ciddi, hızlı ve letal çeşidini oluşturan, kolay, etkili ve tekrarlanabilir bir

modelidir. Bu model ayrıca; psödokist formasyonu, pankreatik abse ve yağ dokusu nekrozunun çalışılması için de kullanılmaktadır. Safra tuzları spesifik ve düşük konsantrasyonlarda kullanıldıklarında, akut pankreatitin hemorajik ve nekrotizan formları terapötik çalışmalar için tekrarlanabilir (46).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan deneysel çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 10.02.2010 tarih ve 2 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarında yapılmıştır. Bu çalışmada, toplam 21 adet Wistar Albino cinsi yaklaşık 150 gr erişkin erkek rat kullanılmıştır. Çalışmamızda her biri 7 rattan oluşan toplam 3 grup oluşturulmuştur. Tüm denekler normal oda sıcaklığında (24°C) ve koşullarında tutulmuş, standart rat yemi ile beslenmiş ve musluk suyu içmişlerdir.

Gruplar aşağıdaki gibi düzenlenmiştir:

**Grup 1 (Sham grubu, n=7):** Bu gruptaki ratlara laparotomi yapılarak bir defada pankreatik kanaldan 26 G kateter ile girilerek 0.2 cc serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır. Dördüncü gün abdominal aorttan ponksiyon ile kan alınıp ratlar sakrifiye edilmiş ve pankreas, ince barsaklar alınmıştır.

**Grup 2 (Kontrol), (Sodyum taurokolat, n=7):** Bu gruptaki ratlara laparotomi yapılarak pankreatik kanaldan 26 G kateter ile girilerek bir defada 0.2 cc serum fizyolojik içerisinde çözünmüş % 4.5'luk NaT uygulanmıştır. Dördüncü gün abdominal aorttan ponksiyon ile kan alınıp ratlar sakrifiye edilmiş ve pankreas, ince barsaklar alınmıştır.

**Grup 3 (Tedavi), (Sodyum taurokolat + EPO, n=7):** Bu gruptaki ratlara laparotomi yapılarak pankreatik kanaldan 26 G kateter ile girilerek bir defada 0.2 cc serum fizyolojik içerisinde çözünmüş % 4.5'luk NaT uygulanmıştır. Üç gün boyunca 1000 U/Kg/gün EPO(Eprex 2000 IU/0.5 ml, Gürel İlaç Ticaret, İstanbul) intraperitoneal uygulanmıştır. Dördüncü gün abdominal aorttan ponksiyon ile kan alınıp ratlar sakrifiye edilmiş ve pankreas, ince barsaklar alınmıştır.

### 1. Cerrahi Teknik:

Deney hayvanlarına uygulanan cerrahi ve tıbbi girişimlerin tümü aynı cerrahi ekip tarafından, genel anestezi altında ve standart steril koşullarda gerçekleştirilmiştir. Genel anestezi için tüm deneklere 50 mg/kg dozda Ketamin HCl (Ketalar 50 mg/ml, Eczacıbaşı, İstanbul) intramusküler ve 10 mg/kg dozunda Xylazine (Rompun 20 mg/ml, Bayer, İstanbul) intramusküler uygulanmıştır.

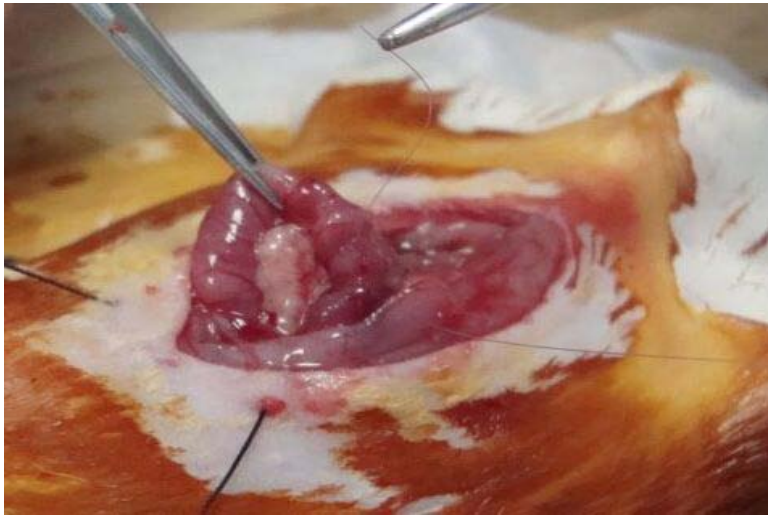
Akut pankreatit modeli oluşturulurken cerrahi retrograd injeksiyon tekniği

kullanılmıştır. Bu amaçla tüm deneklere anestezi uygulanıp orta hattan yapılan yaklaşık 2 cm'lik laparotomi sonrası minimal travmatik eksplorasyonla pankreas bulunmuş, pankreatik kanal ortaya konulmuş ve kanaldan birinci gruba 0.2 cc serum fizyolojik infüzyonu, diğer gruplara % 4.5'luk 0.2 cc NaT infüzyonu uygulanmıştır. Ardından duodenumdaki kateter giriş yeri 6/0 prolene ile kapatılmıştır. Batın duvarı 3/0 ipek sütürle anatomik planda kapatılmıştır.

Sakrifikasyon sonrası alınan pankreas ve distal ince barsağın bir kısmı histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonuna konulmuştur. Alınan ince barsağın kalan kısmı KCL'li solüsyon ve SF'le yıkanarak antioksidatif değerlendirme için -80 °C'de saklanmıştır.



Şekil 4: Pankreatik kanaldan kateter ile infüzyon uygulanması.



Şekil 5: Duodenum kateter giriş yerinin sütüre edilmesi.

## 2. Biyokimyasal ölçümler:

Çalışmanın sonunda abdominal aortadan kan alınarak hipovolemik şok yaratılmış ve sakrifikasyon sağlanmıştır. Elde edilen kan örnekleri antikoagulan içermeyen biyokimya tüplerine ve EDTA'lı hemogram tüplerine konmuştur. Biyokimya tüplerine alınan kanlar 4000Xg'de 15 dakika santrifüj edilmiş, elde edilen serumdan, CRP türbidimetrik metodla, amilaz ve lipaz enzimatik kolorimetrik metodla Roche Cobas ticari kitleri kullanılarak otoanalizörde (Roche Cobas Integra 400, Mannheim) çalışılmıştır. Beyaz küre (WBC) sayısı EDTA'lı numuneler kullanılarak SysmexXT 2000i (Sysmex Corporation, Japan) hematoloji analizörü ile çalışılarak elde edilmiştir.

## 3. Antioksidatif Parametrelerin Ölçümü:

### 3.1. İnce Barsak Doku Homojenatinin Hazırlanması

Antioksidant enzim aktivitesi ölçümlerinde kullanılacak olan ince bağırsak dokuları ilk olarak soğuk distile su ile daha sonra soğuk 1.15 % KCl ile yıkandı. Her doku örneği ayrı tartıldı. Daha sonra ince bağırsak dokuları makas ile küçük parçalara ayrıldı ve her bir gram dokuya 5 ml solüsyon gelecek şekilde 1.15 % KCl, 1mM EDTA, pH 7.4, 0.25mM  $\epsilon$ -amino kaproik asit, 0.1mM fenilmetilsulfonilfulorid içeren homojenizasyon solüsyonu içinde Potter-Elvehjjer marka homojenizer ile homojenize edildi. Daha sonra homojenat, hücre çekirdeği, mitokondri gibi hücre fraksiyonlarını ayırmak için 10000xg'de Sigma 3K30 tipi santrifüj (Sigma 3K30 refrigerated Centrifuge, Saint Louis Missouri, USA) ile 20 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı alınarak ependorf tüplerine bölündü ve -80 derecede soğutucu içinde enzim aktivitesi ölçümlerine kadar saklandı.

### 3.2. İnce Barsak Homojenatlarında Protein Miktarının Ölçülmesi

İnce barsak homojenatlarında protein miktarı Lowry ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntemle tayin edildi (68). 0.5 ml'lik homojenat 100 defa seyreltilerek, protein miktarının lineer olduğu aralığa getirildi. Daha sonra seyreltilmiş numuneden 0.1 ml, 0.25 ml ve 0.5 ml örnekler alındı. Tüpler 0.5 ml'e su ile tamamlandı. Beş ayrı konsantrasyondaki Bovine Serum Albumin (BSA) standartları 20, 50, 100, 150 ve 200  $\mu$ g BSA/ml su olacak şekilde hazırlandı. Bütün tüplere 2.5 ml Lowry alkalın-

bakır solüsyonu (2 % bakır sülfat, 2 % sodyum potasyum tartarat ve 0.1 N NaOH içeren 20 % sodyum karbonat solüsyonu 1:1:100 oranında yazılan sırada hazırlandı) eklendi, karıştırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 0.25 ml 1 N Folin solüsyonu konularak hemen karıştırıldı. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletilen tüplerde oluşan renk 660 nm’de spektrofotometre ile ölçüldü. Standart protein grafiği, BSA standart okumalarından çizildi ve ince barsak homojenatlarında protein miktarı bu grafikten bulundu.

### **3.3. İnce Barsak Homojenatlarında Katalaz Aktivitesinin Ölçülmesi**

Katalaz enzim aktivitesi ölçümlerinde Aebi tarafından tarif edilen yöntem kullanıldı (69). Bu yöntemde katalaz aktivitesi ölçülmeden önce homojenat 10 mM fosfat pH 7.0 tamponunda çözölmüş 1% Triton X-100 ile 10 dakika (10X seyreltme ile) bekletildi. Daha sonra bu karışım 10 mM pH 7.4’de fosfat tamponu ile 10 kat daha seyreltilerek toplamda 100 kat seyreltilmiş numune kullanıldı. Aktivite ölçümünde 2 mL seyreltilmiş numune iki kuvartz küvete konuldu. Reaksiyon küvetine 1 mL hidrojen peroksit konuldu. Referans küvete ise 1 ml tampon çözeltisi konuldu. Aktivite çift yönlü spektrofotometrede 240 nm’de hidrojen peroksit miktarındaki düşüş 2 dakika takip edilerek ölçüldü. Enzim aktivitesi  $36.4 \text{ (mM}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{)}$  ekstinksiyon katsayısı kullanarak bir dakikada 1 mg proteine karşı tüketilen nmol hidrojen peroksit olarak hesaplandı.

### **3.4. İnce Barsak Homojenatlarında Glutasyon Redüktaz Aktivitesinin Ölçülmesi**

Glutasyon redüktaz enzim aktivitesi ölçümlerinde Carlberg ve Mannervick tarafından tarif edilen yöntem kullanıldı (70). Bu yöntemde göre enzim aktivitesi 100 mM pH 7.6 fosfat tamponunda, 0.5 mM pH 7.6’da EDTA, 0.1 mM NADPH, 20 mikrolitre homojenat ve 1 mM GSSG içeren kuart küvette 340 nm’de glutasyon oluşumu 5 dakika boyunca takip edildi. Enzim aktivitesi  $6.22 \text{ (mM}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{)}$  ekstinksiyon katsayısı kullanarak bir dakikada 1 mg protein ile nmol oksitlenen NADPH olarak hesaplandı.

#### 4. Histopatolojik İnceleme:

Tüm deneklerin pankreas ve ince barsak doku örnekleri alınarak %10'luk formaldehit ile tespit edildi. İnce barsak örnekleri ileum bölgelerinden alındı. Dokular % 60'dan başlayan dereceli etil alkol serilerinden geçirildi, ksilol ile şeffaflaştırıldı ve parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 6 µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksil-eozin boyaması uygulandı. Işık mikroskop ile her deneğe ait pankreas doku örnekleri Schmidt skorlamasının modifikasyonu olan yöntemdeki kriterler ile ödem, lökosit infiltrasyonu, asiner hücre nekrozu ve hemoraji yönünden gruplar tek kör çalışma yöntemi ile değerlendirildi ve histopatolojik skorlama yapıldı. Skor, toplam değer olarak verildi (46) (Tablo 4).

Tablo 4. Pankreas Skorlama Kriterleri (Schmidt Skoru) (46)

|                              | 0   | 1            | 2            | 3          |
|------------------------------|-----|--------------|--------------|------------|
| <b>İnterstisiyel ödem</b>    | Yok | İnterlobüler | İntralobüler | Periasiner |
| <b>Lökosit infiltrasyonu</b> | Yok | <%20*        | %20-%50**    | >%50***    |
| <b>Asiner hücre nekrozu</b>  | Yok | <%5          | %5-%20       | >%20       |
| <b>Hemoraji</b>              | Yok | 1-2 alan     | 3-5 alan     | >%20       |

\* x40 alanda 1-10 lökosit, \*\* x40 alanda 11-20 lökosit, \*\*\* x40 alanda >20 lökosit

Her deneğe ait ince barsak ileum bölgesinden aralıklar ile alınan 5'er kesit, inflamasyon, ödem, villus yapısı, kriptlerin yapısı ve nekroz yönünden değerlendirildi ve Zhang XP ve arkadaşlarının uyguladıkları skorlama yöntemi modifiye edilerek histopatolojik skorlama yapıldı (71). Değişiklik içermeyenler (0), hafif değişiklikler (1), orta derecede değişiklikler (2) ve şiddetli değişiklikler (3) derece olarak değerlendirildi.

#### 5. İstatistiksel analiz

SPSS for Windows 17.0 istatistik paket programı uygulanarak grupların değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis varyans analizi ve Levene testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada One Way Anova, Tukey Post Hoc ve Mann Whitney u testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### 1. Biyokimyasal ölçüm sonuçları

Ölçülen CRP, lipaz, amilaz ve WBC parametrelerinin gruplara göre ortalama laboratuvar ve standart sapma değerleri tablo 5’de verilmiştir. Gruplar arasında WBC, CRP ve amilaz değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p= 0.114$ ,  $0.452$ ,  $0.382$ ). Gruplar arasında lipaz yüksekliği açısından anlamlı farklılık saptandı. Gruplar Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında lipaz açısından grup 1 ile grup 3 arasında grup 3 lehine istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (  $p= 0.003$ ). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 5: CRP, lipaz, amilaz, WBC değerleri (mean  $\pm$  SD)

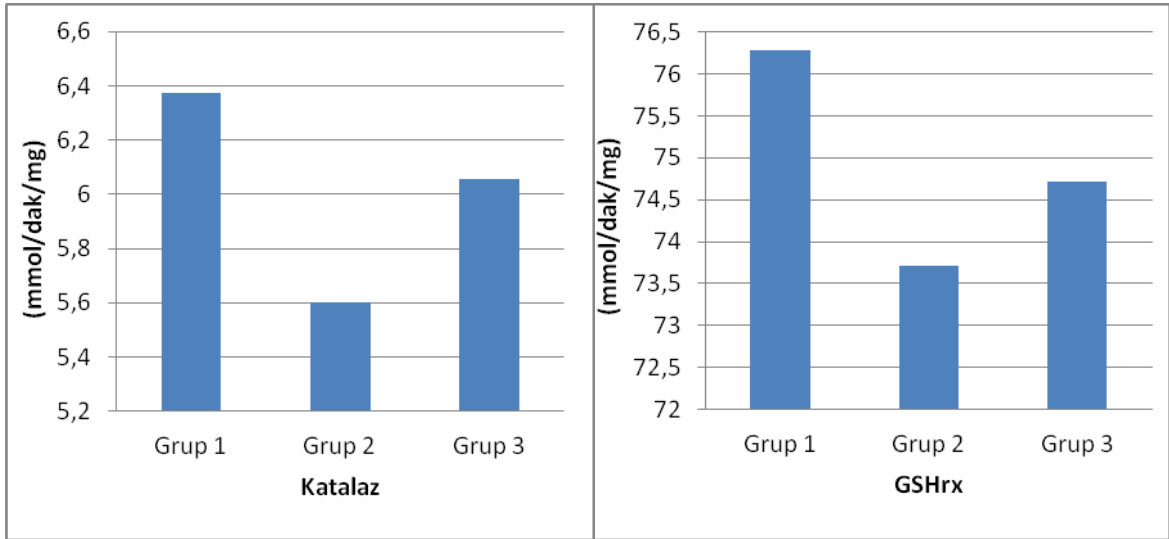
|               | CRP (mg/L)      | Lipaz (U/L)          | Amilaz (U/L)          | WBC (K/mm <sup>3</sup> ) |
|---------------|-----------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|
| <b>GRUP 1</b> | 0,09 $\pm$ 0,04 | 3,42 $\pm$ 1,71      | 2171,85 $\pm$ 281,52  | 8,18 $\pm$ 1,71          |
| <b>GRUP 2</b> | 0,12 $\pm$ 0,04 | 251,57 $\pm$ 627,38  | 2387,57 $\pm$ 1112,32 | 8,34 $\pm$ 1,78          |
| <b>GRUP 3</b> | 0,12 $\pm$ 0,05 | 622,28 $\pm$ 1163,34 | 3715,42 $\pm$ 3409,91 | 11,35 $\pm$ 3,32         |

### 2. Antioksidatif parametrelerin ölçümü

İnce barsak homojenatında ölçülen katalaz ve glutatyon redüktaz için ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 6’da gösterilmiştir. Katalaz için yapılan karşılaştırmalarda Grup 1-2 arası  $p= 0.179$ , Grup 1-3 arası  $p= 0.442$ , Grup 2-3 arası  $p= 0.405$ ; GSHrx değerleri karşılaştırmasında Grup 1-2 arası  $p= 0.023$ , Grup 1-3 arası  $p= 0.098$ , Grup 2-3 arası  $p= 0.292$  bulundu. Bu bulgular EPO’nun ileumdaki katalaz ve GSHrx enzim aktivite kaybını önlediğini ancak bu durumun istatistiksel anlamlılık göstermediğini ortaya koymuştur (Şekil 6).

Tablo 6: Ölçülen katalaz ve glutatyon redüktaz değerleri (mean  $\pm$  SD)

|               | Katalaz(nmol/dak/mg) | Glutatyon Redüktaz(nmol/dak/mg) |
|---------------|----------------------|---------------------------------|
| <b>GRUP 1</b> | 6,37 $\pm$ 1,27      | 76,28 $\pm$ 1,70                |
| <b>GRUP 2</b> | 5,6 $\pm$ 1,36       | 73,71 $\pm$ 1,97                |
| <b>GRUP 3</b> | 6,05 $\pm$ 0,69      | 74,71 $\pm$ 1,38                |

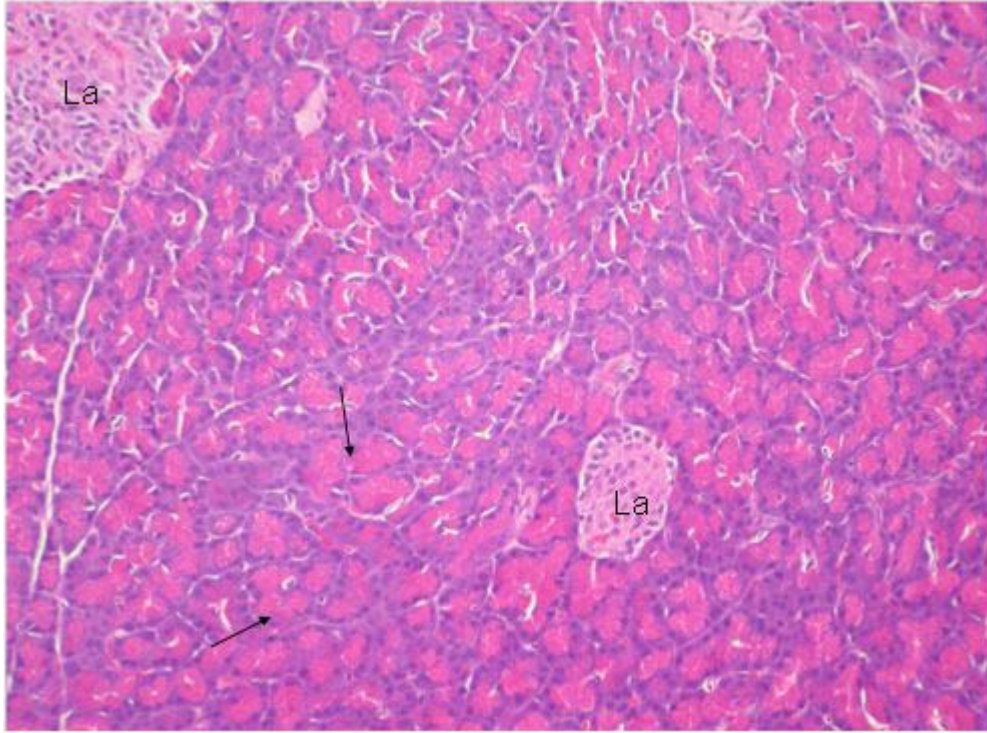


Şekil 6: Ölçülen katalaz ve glutatyon redüktaz düzeyleri.

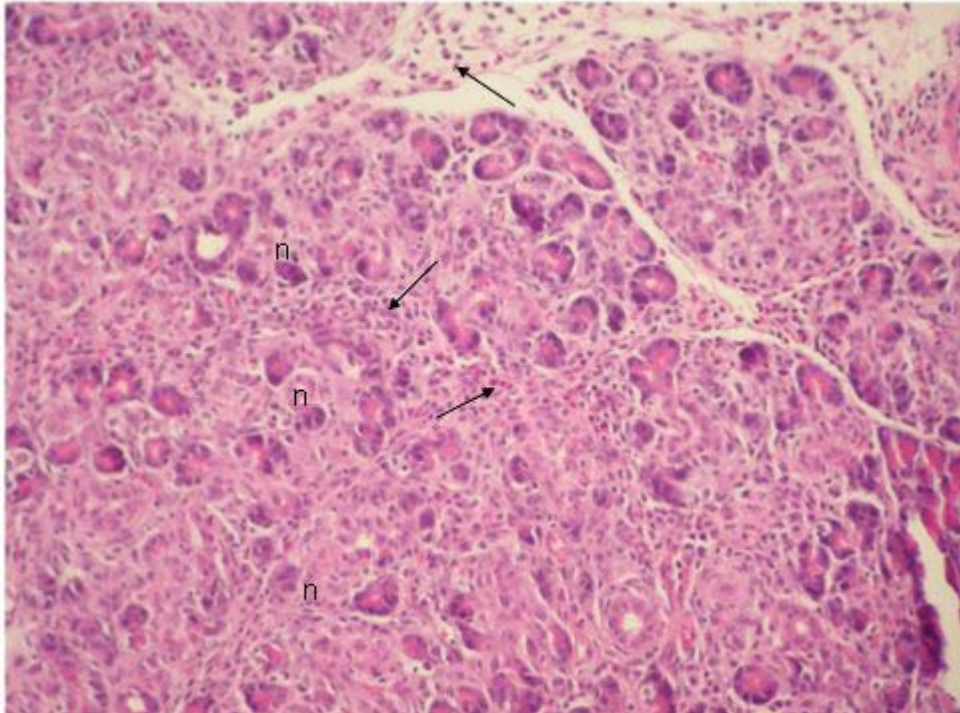
### 3. Histopatolojik inceleme sonuçları

Pankreas dokusunun incelendiği sham grubunda asinerlerin ve Langerhans adacıklarının normal yapıda olduğu görüldü (Şekil 7). Kontrol grubunda akut pankreatit oluşmasına bağlı olarak ödemin çok fazla olduğu, asinerler arası bölgede lökosit infiltrasyonu ve nekroz varlığı tespit edildi (Şekil 8). Bazı deneklerin pankreas dokusunda dejenerasyonun daha ağır olduğu, nekroz ve fibrin birikiminin ortaya çıktığı saptandı (Şekil 9).

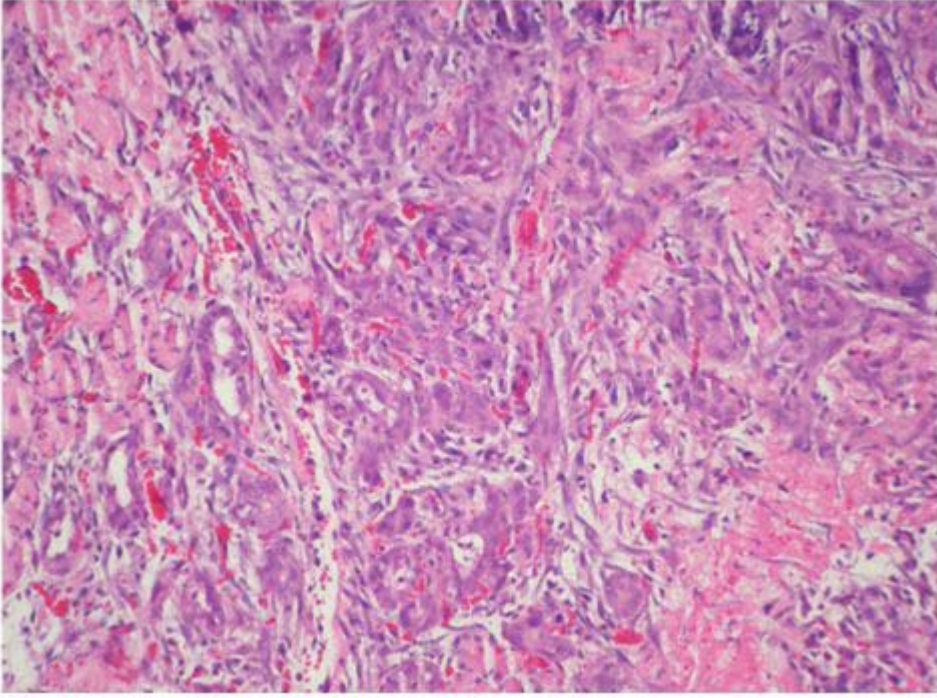
Tedavi grubunda bazı deneklerin pankreas dokusunda sham grubu ile benzer şekilde asinerlerin ve Langerhans adacıklarının normal yapıda olduğu görüldü. Bazı deneklerde ödemin ve lökosit infiltrasyonunun kontrol grubuna göre azaldığı ancak varlığını sürdürdüğü görüldü. Nekrotik alanlar ise oldukça azdı, fibrin birikimi gözlenmedi (Şekil 10,11).



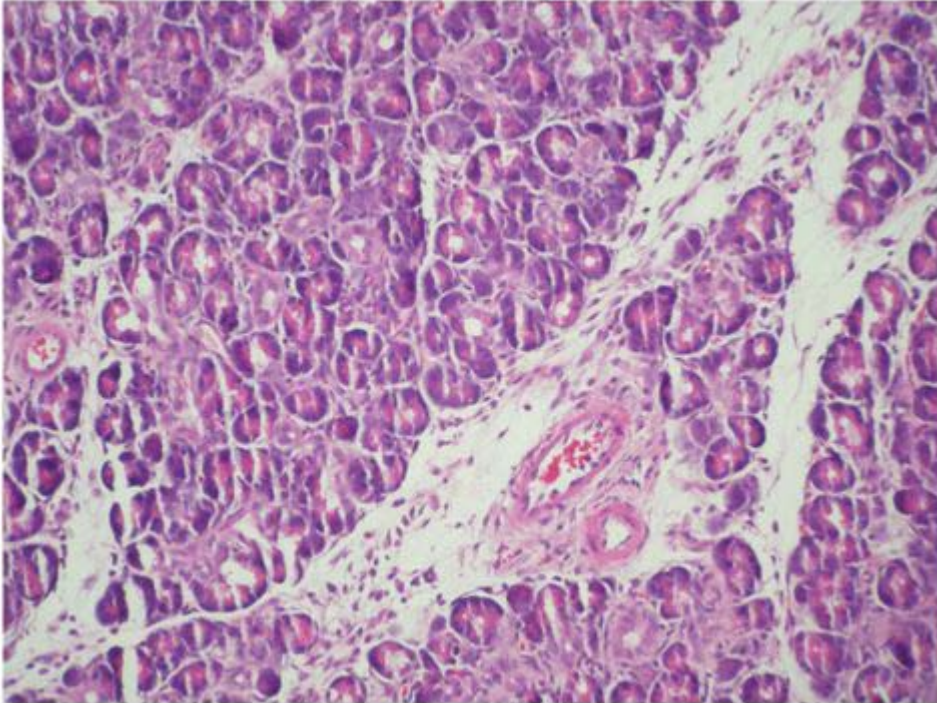
Şekil 7. Sham grubu pankreas dokusu. Seröz asiner hücre yapıları (→) ve Langerhans adacıkları (La) normal yapılarında görülmektedir. HE x 20.



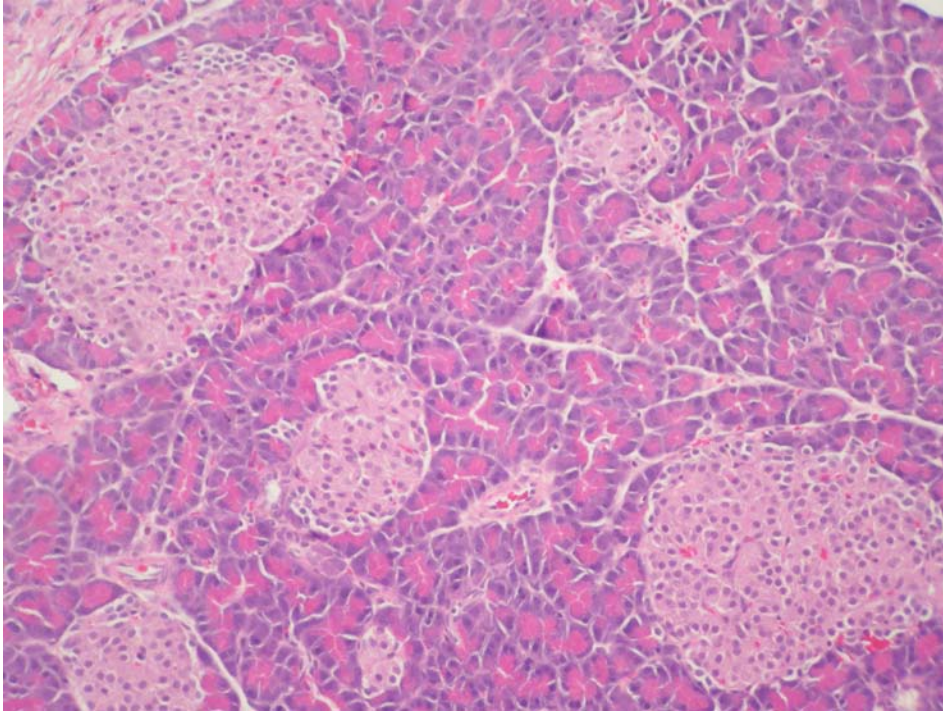
Şekil 8. Kontrol grubuna ait pankreas dokusunda seröz asiner hücrelerin birbirlerinden uzaklaştıkları, yapılarının bozulduğu, nekroz (n) oluştuğu ve lökosit infiltrasyonu (→) görülmektedir. HE x20.



Şekil 9. Kontrol grubunda pankreas dokusunda dejenere olmuş asiner hücre yapıları, hemoraji, nekroz, fibrin birikimi görülmektedir. HE x 20.



Şekil 10. Tedavi grubuna ait pankreas dokusunda asiner hücrelerin daha düzgün olduğu ödem ve lökosit infiltrasyonunun azaldığı görülmektedir. HE x 20.

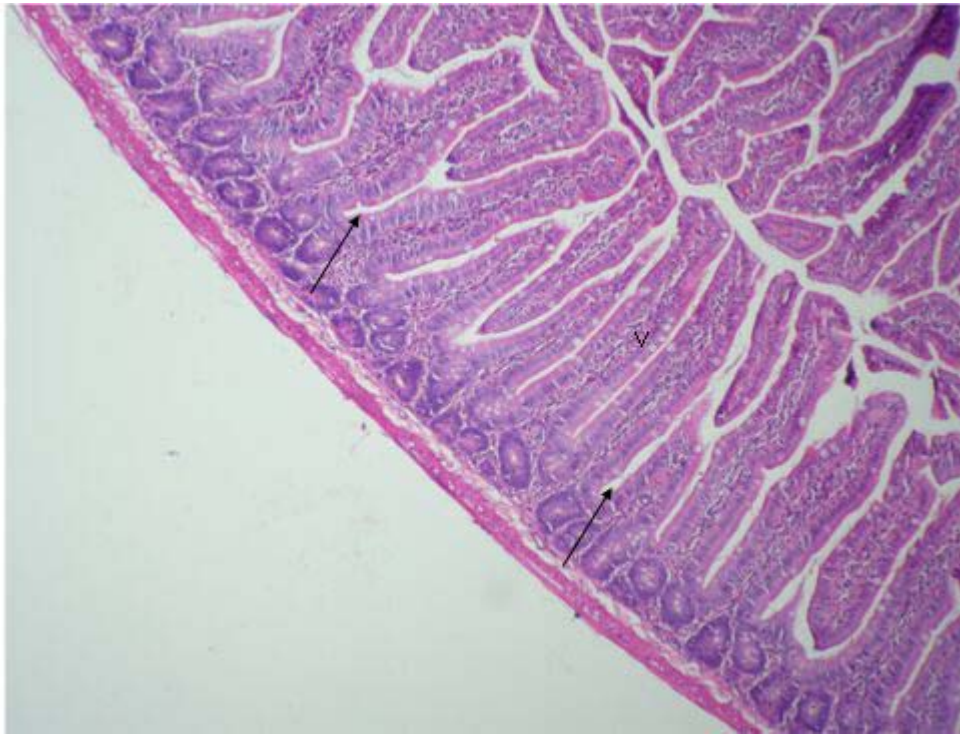


Şekil 11. Tedavi grubundaki bazı deneklerin pankreas dokusunda seröz asinuslar ve Langerhans adacıklarının normal yapıda olduğu görülmektedir. HE x20

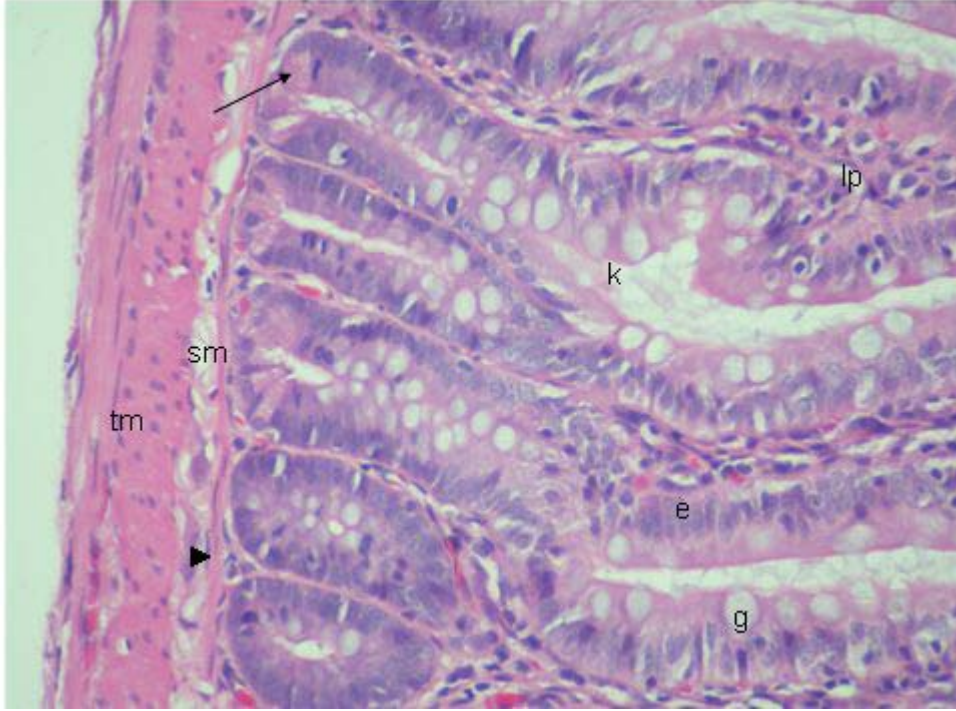
İleumun histopatolojik incelemesinde sham grubuna ait ileum yapısının normal olduğu, villus ve kript yapılarında bir bozulma, epitelyumda dökülme ve ödem olmadığı görüldü. Tunika submukoza, Tunika muskularis ve seroza yapıları bozulmamıştı. Lamina propriya ve submukozada normal şartlarda barsak yapısında gözlenen miktarda inflamatuvar hücre bulunmaktaydı (Şekil 12). İntestinal bezlerin alt bölümlerinde yer alan Paneth hücrelerinde salgı granülleri ve intraepitelyal lenfositler ayırt edildi (Şekil 13).

Kontrol grubunda villusların uçlarındaki epitelde dökülme, alttaki lamina propriya tabakasından ayrılma ve ödem tespit edildi (Şekil 14). Genel olarak villus ve kript yapıları bozulmamıştı. Lamina propriada inflamatuvar hücre artışı ve kapiller konjesyon saptandı (Şekil 15). Paneth hücrelerinin granül yapıları belirgindi ve bazı hücrelerin salgı granülleri lümene açılmaktaydı. İntestinal bez epitel hücrelerinde sıklıkla mitotik figürler görüldü (Şekil 16,17).

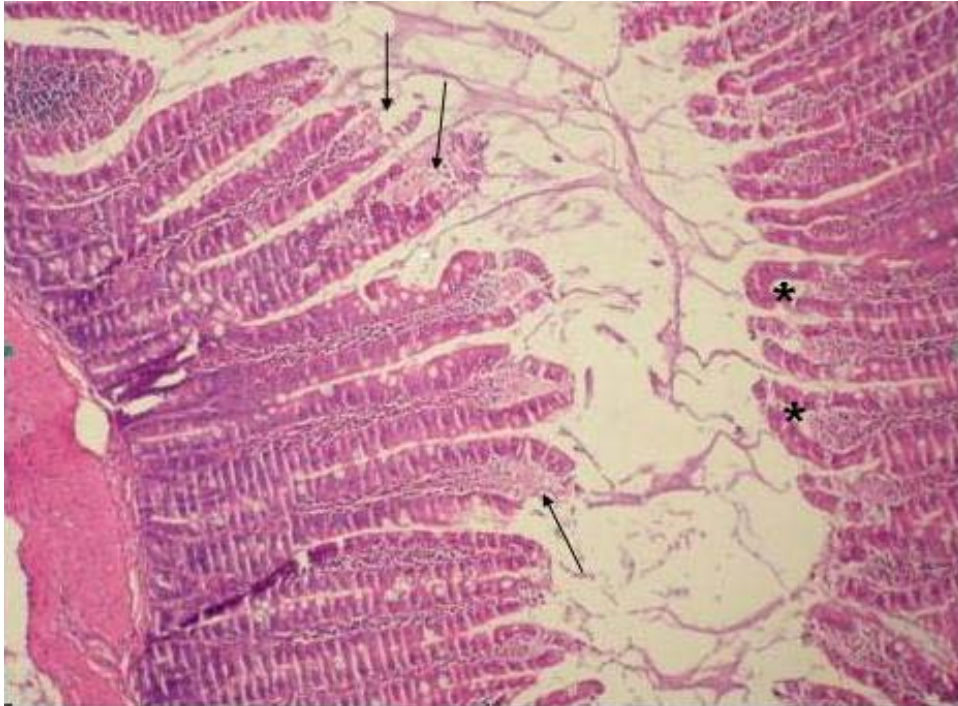
Tedavi grubundaki deneklerin ileumundaki histopatolojik inceleme sonucunda sham grubundakine benzer şekilde villus ve kript yapılarında bir bozulma, epitelyumda dökülme ve ödem olmadığı görüldü. Tunika submukoza, tunika muskularis ve seroza yapıları bozulmamıştı. (Şekil 18). Tedavi grubundaki Paneth hücrelerinin salgı granülleri kontrol grubunda olduğu gibi belirgindi (Şekil 19). İleum villus yapılarının düzgün olduğu, dökülme ve ödem izlenmediği ve intestinal bezlerin normal yapıda olduğu görüldü (Şekil 20). Grupların hiçbirinde nekroz odakları gözlenmedi.



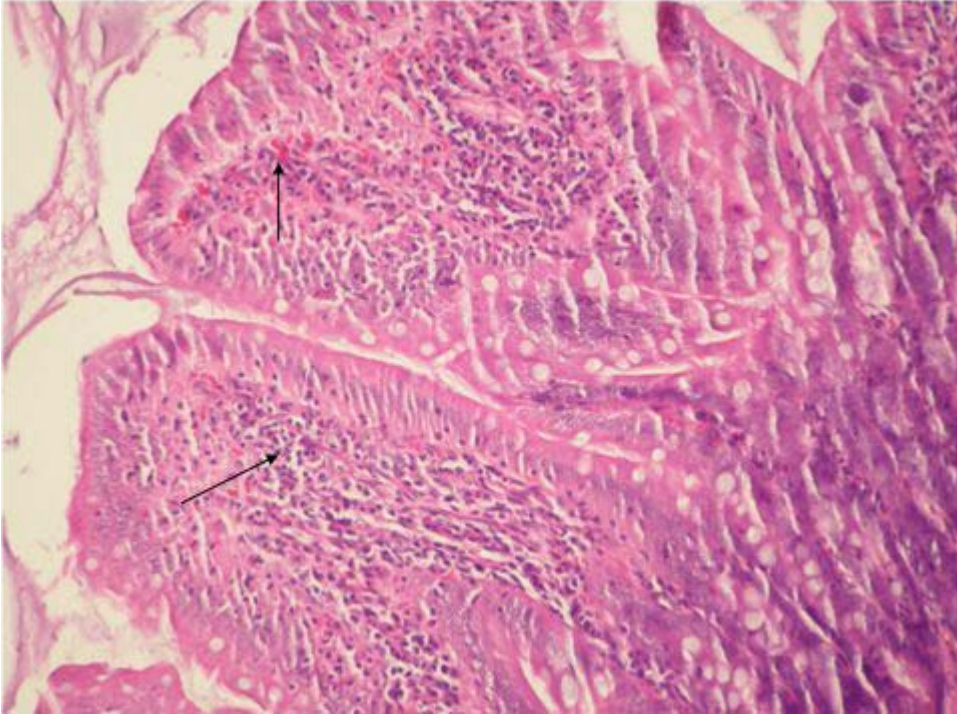
Şekil 12. Sham grubu. İleum yapısında villusların (v) oldukça düzgün olduğu, kriptalarda (→) bir bozulma olmadığı görülmektedir. HE x10



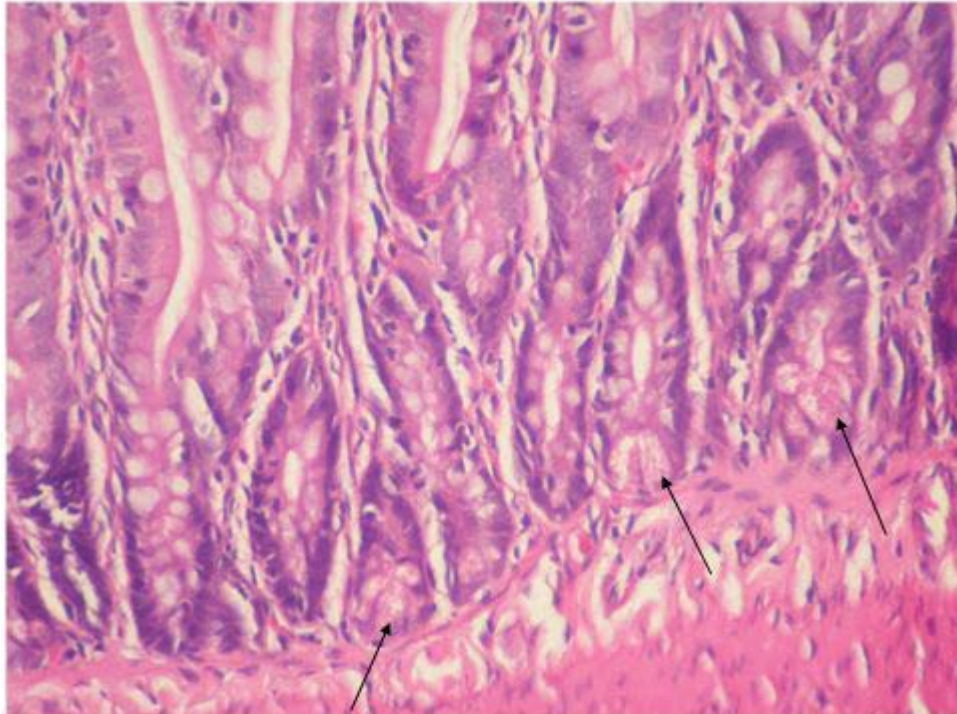
Şekil 13. Sham grubunda ileum dokusunda bezlerin alt kısmında bulunan Paneth hücreleri→)( pembe salgı granülleri ile ayırt edilmektedir. Kripta (k), Lamina propria (lp), submukoza (sm), Goblet hücresi (g),epitel (e), muskularis mukoza (►), tunika muskularis (tm). HE x40



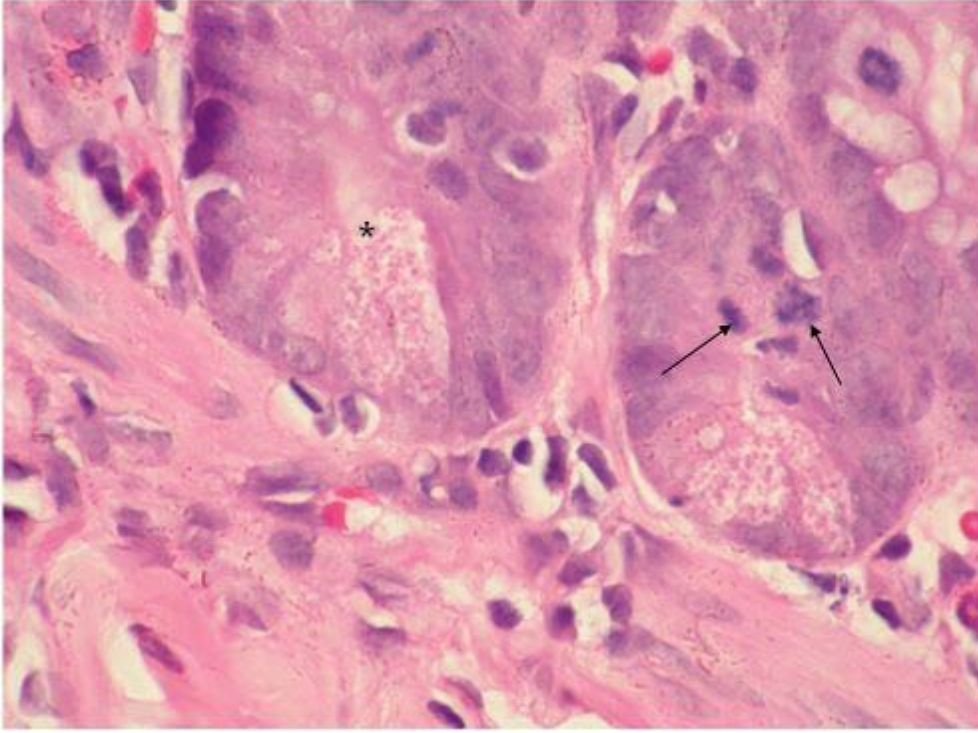
Şekil 14. Kontrol grubuna ait ileum dokusunda villus yapıları genel olarak düzgün olmakla birlikte bazı villusların uç kısımlarında epitel dökülmeleri (→) ve ödem(\*) dikkat çekmektedir. HE x 10



Şekil 15. Kontrol grubunda ileum dokusunda lamina propria da artmış inflamatuvar hücreler ve kapiller dolgunluk görülmektedir (→). HE x20.



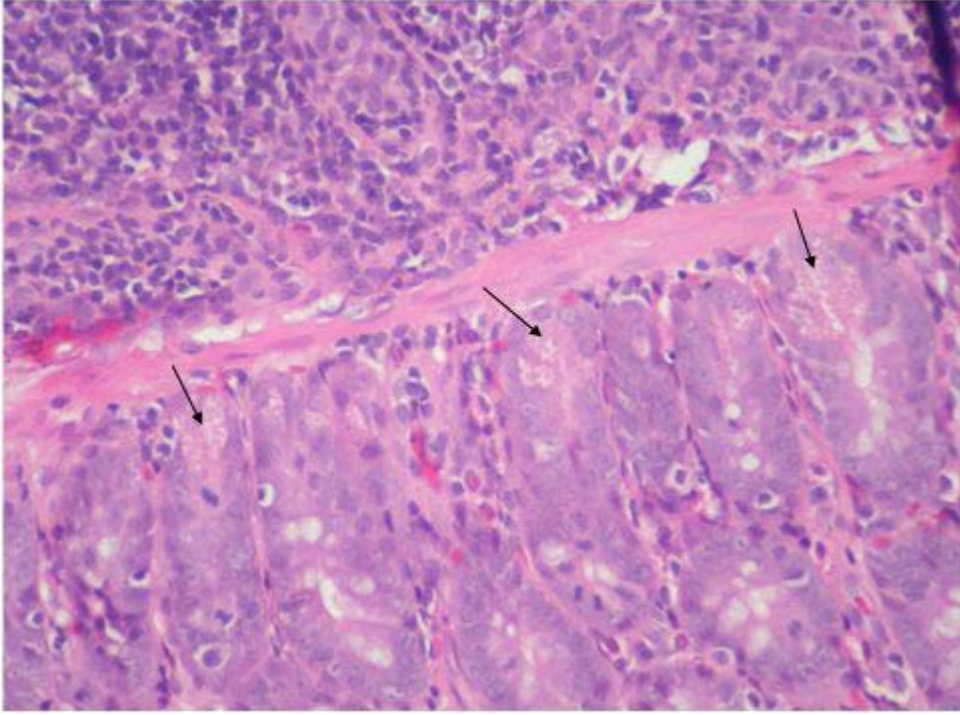
Şekil 16. Kontrol grubunda ileum dokusunda bezlerin alt bölümünde yerleşik olan Paneth hücrelerinin granüllerinin belirgin olduğu görülmektedir (→). HE x 40



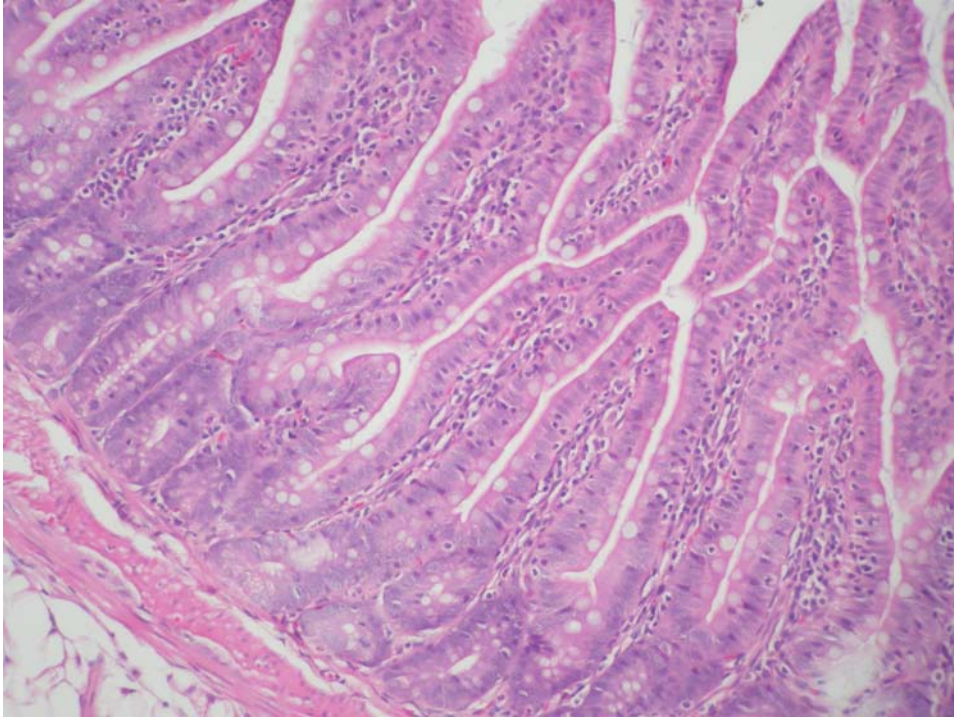
Şekil 17. Kontrol grubuna ait ileum dokusunda Paneth hücrelerinin büyük büyütmedeki görünümü. Bez lümenine açılmış olan salgı granülleri (\*) ve çok sayıda bez epitel hücrelerinde mitotik figürler (→) görülmektedir. HE x 100.



Şekil 18. Tedavi grubuna ait ileum yapısında villus yapılarının düzgün olduğu görülmektedir. HE x10.



Şekil 19. Tedavi grubunda ileum dokusu Paneth hücrelerinde granüllerin yoğunluğu kontrol grubuna benzemektedir (→). HE x 40.



Şekil 20. Tedavi grubunda ileum villus yapılarının düzgün olduğu, dökülme ve ödem izlenmediği ve intestinal bezlerin normal yapıda olduğu görülmektedir. HE x20.

Pankreas hasarı histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.035$ ). One Way Anova testi ile gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde: Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 2 ve Grup 3'te pankreatitin deneysel olarak gerçekleştirildiği anlaşıldı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p = 0.019$ ). Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 3 lehine anlamlı düzeyde farklılık saptandı ( $p = 0.002$ ). Histolojik inceleme sonucuna göre pankreas ve ileum açısından elde edilen ortalama ve standart sapma değerleri tablo 7'de verilmiştir.

İleum hasarı yönünden histopatolojik değerlendirmede tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p = 0.003$ ). Gruplar Mann Whitney u testi ile karşılaştırıldığında Grup 2'de Grup 1'e göre ileum hasarının belirgin fazla olduğu tespit edildi ( $p = 0.002$ ). Bununla birlikte pankreatit oluşturulan Grup 3'teki ileum hasarı Grup 1'deki hasar şiddetine yakın idi ( $p = 0.917$ ). Söz konusu bulgu EPO'nun ileum hasarını azalttığını/önlediğini göstermektedir. İleumun toplam hasar skoru Grup 2'dekine göre Grup 3'te anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p = 0.009$ ). Son değerlendirme EPO'nun pankreatit gelişen deneklerde ileum hasarını sınırladığını/azalttığını ortaya koymaktadır.

Tablo 7: İleum ve pankreas dokularının değerlendirilmesi (mean  $\pm$  SD)

|               | İleum hasarı skoru | Pankreas hasarı skoru |
|---------------|--------------------|-----------------------|
| <b>GRUP 1</b> | 1,14 $\pm$ 0,37    | 1,00 $\pm$ 1,00       |
| <b>GRUP 2</b> | 3,14 $\pm$ 1,21    | 7,71 $\pm$ 2,56       |
| <b>GRUP 3</b> | 1,42 $\pm$ 1,13    | 3,85 $\pm$ 1,34       |

## TARTIŞMA

Deneyssel akut pankreatit modelleri, pankreatit sırasında insanlarda meydana gelen değişikliklerin benzerliği nedeniyle, hastalığın kompleks mekanizmasını anlamada ve tedavi stratejileri geliştirme önemli bir araçtır. Nevalainen ve Aho herhangi bir metodla inflamatuvar mekanizmaları harekete geçirerek pankreatiti indüklemeye ortak paydanın ödem olduğunu göstermişlerdir. Hayvanlarla yapılan bir çok çalışmada ilk değişiklik olarak ödem bulunmuştur. Bu durumu lökosit infiltrasyonu ile birlikte parankimal ve peripankreatik yağ nekrozu izler. Fibroblastik proliferasyon 72 saat sonra başlar. Kompleks mekanizmaların devreye girmesiyle inflamasyon, pankreatik nekroz ve hemoraji, sonrasında vital organlarda multipl yetmezlikler oluşur (72). Çalışmamızda uygulanan pankreatit modelinde histopatolojik olarak pankreasta ödem, asinerler arası lökosit infiltrasyonu ve nekroz tespit edilmiştir.

Ciddi akut pankreatit önemli bir klinik durumdur. Pankreatit olgularının çoğunda sistemik inflamatuvar cevap gelişir ve sıklıkla hastalar multipl organ yetmezliğinden ölürlür. Bu ölümlerin 1/3'ü herhangi bir enfeksiyon odağı saptanmadan, hastaneye başvurularından sonraki birkaç gün içinde gerçekleşir. Geri kalan ölümler ise daha geç dönemde ve nekrotik pankreasın sekonder enfeksiyonu nedeni ile görülür. Nekrotizan pankreatitin steril veya enfekte olması ile ilişkili olarak %10-40 mortalite oranları bildirilmiştir. Mortalite oranları tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen azalmamıştır. Mortalitenin azalması hastalığın altında yatan patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile mümkün olacaktır (47).

Akut pankreatitteki intestinal disfonksiyon ile ilgili son yayınlar bakteriyel translokasyon üzerinde durmaktadır (47). Bakteriyel translokasyon; bakteri ve ürünlerinin, barsak lümeninden lamina propria aracılığı ile lokal mezenterik lenf nodlarına; oradan da uzak bölgelere geçmesi olarak tanımlanmaktadır (73). 1960'larda Fine ve arkadaşları ciddi hastalıkların, barsak bakterilerinin ve toksinlerinin sistemik dolaşıma karışmasına neden olduklarını düşünmüşlerdir (74). Wolochow ve arkadaşları bu durumu 'bakteriyel translokasyon' olarak tanımlamışlardır ancak bu konu fazla ilgi görmemiştir (75). Enfeksiyon, akut pankreatitin prognozunda önemli bir faktördür.

Pankreasta oluşan nekroz alanı enfeksiyon gelişme olasılığını artırır. Gelişen enfeksiyon ile nekrotik dokunun kontaminasyonundan intestinal bölgeden bakteriyel translokasyon sorumlu tutulmaktadır (76-78). Ciddi akut pankreatit hastalarında ana prognostik belirteç olan pankreatik nekroz ve enfeksiyon ile intestinal bakteriyel translokasyon arasında sıkı bir ilişki olduğu görülmüştür (46). Önceleri pasif bir organ olarak bilinen barsakların, son dönemde kritik hastalarda SIRS ve MOSY gelişiminde önemli role sahip oldukları düşünülmektedir (47). İmmun yetmezlikli hastalardaki, enfeksiyonların gelişiminde, intestinal mikroorganizmaların önemli bir kaynak olduğunun kabul edilmesi bu konunun tekrar güncelleşmesine neden olmuştur (47). Barsak mukozasının bütünlüğünün bakteriyel translokasyona karşı önemli bir konak savunma mekanizması olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar da intestinal mukozada oluşan hasar sonucu, endojen bakterilerin gastrointestinal kanaldan transloke olduğunu bildirmektedir (79,80). Enfekte pankreatitte neden olarak çoğunluklu gram-negatif enterik bakteriler sorumludur. Bu da enfeksiyonun barsak bariyerindeki bozukluk sonucu translokasyonu düşündürmektedir (47,76,77,81).

Bir çok deneysel ve klinik çalışmada, bakteriyel ve endotoksik translokasyonun şiddetli akut pankreatitte, multipl organ hasarı ve ölüme sebebiyet verdiğine dair kanıtlar bulunmuştur. Şiddetli akut pankreatitin erken döneminde gastrointestinal mukozal geçirgenlikte artış meydana gelir. Bakterilerin geçişi ile oluşan mekanizmalar sonrasında serbest oksijen radikalleri oluşumu, mikrosirküler hasarlar, hipoperfüzyon ve I/R hasarında artış meydana gelir (43,79,82). İntestinal geçirgenlik artışının, pankreatit kliniğinin kötüleşmesinde anahtar rol oynadığı söylenebilir. Yasuda ve arkadaşları intestinal geçirgenlikte tight junction proteinlerinin (ZO-1 ve occludin) değişmediğini fakat intestinal epitelyal hücrelerde apoptosizin hızlandığını göstermişlerdir (83).

Deneysel pankreatit modelinde enterik bakteriyel translokasyon muhtemelen intestinal motilitede azalma, endojen bakteriyel ekolojinin bozulması ve mukozal hasarlanma ile ilişkilidir. Mukozal patolojik değişiklikler ile ilişkili intestinal geçirgenliğin artması, immunglobülin A (IgA) sekresyonunda düzensizlik, enterik mikroflora ekolojisinde bozulma, endotoksemi ve I/R'nu beraberinde getirir. Wang ve

arkadaşları, akut pankreatit çalışmasında, intestinal kan damarlarından gastrointestinal lümen içine radyoaktif albümin kaçığını ölçmüş ve distal ince barsak ve kolonda geçirgenliğin artmış olduğunu tespit etmişlerdir (84). Ammori ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda, erken intestinal geçirgenliğin şiddetli akut pankreatit patogeneğinde önemli rol oynadığını, intestinal bariyer fonksiyonlarını düzeltici yaklaşımların şiddetli akut pankreatit tedavisinde önem kazanacağını savunmuşlardır (85).

EPO, fetüste karaciğerden, yetişkinde böbreklerden salınan, hipoksi ile indüklenebilir hematopoetik büyüme faktörüdür. Hematopoetik özelliklerinin ötesinde; kök hücre oluşumunu içeren yaşamsal süreçlerin, hücresel bütünlüğün ve anjiyogenesizin düzenlenmesinde rol alır. Antiapoptotik, antioksidan etkileri içeren multipl koruyucu özellikleri vardır (7,10,86). EPO'nun sitoprotektif etkisi ile ilişkili olabilecek serebral iskemi, myokard infarktüsü, kronik konjestif kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda koruyucu etkisine dair deneysel kanıtlar mevcuttur (7). Çalışmalarda, iskemi, mekanik travma, ekzotoksinler ve diğer stres faktörleri gibi doku hasarı oluşturan durumlarda EPO verilmesi ile hasarın sınırlandığı gözlenmiştir (87). Yara iyileşmesine yönelik; fibroblast proliferasyon artışı, kollajen depolanması, endotelial hücre proliferasyonu, ekstrasellüler matriks üretimi gibi anabolik etkileri gösterilmiştir. Artmış hücre döngüsü ve hücre migrasyonu ile birlikte gastrointestinal büyüme ve gelişmede trofik etkileri mevcuttur (88).

EPO merkezi bir hücre koruyucu faktördür ve beyin, spinal kord, periferik sinirler, barsaklar, retina, deri, böbrek gibi pek çok dokunun akut stres cevabında önemli rol oynamaktadır. Ghezzi ve arkadaşları rekombinant EPO'nun sistemik uygulama sonrası, beyin, spinal kord ve retinaya gitti yollarda hücresel bariyerlerle karşılatıldığını ve bu bariyerler nedeni ile adı geçen organlarda biyolojik etki gösterebilecek minimum etkili dozun kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu doz ise anemi tedavisinde kullanılan dozlardan daha yüksektir. Rekombinant EPO'nun uzun süreli kullanımı eritrosit kitlesinde artışa neden olabilmektedir ve bu istenmeyen yan etki doku hasarını

arttırabilmekte ve kan basıncında yükselme, lokal tromboz gibi istenmeyen yan etkilere neden olabildiğini göstermişlerdir (89,90).

Fatorous ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; EPO'nun dokuda anjiyogenezi, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini arttırdığını dolayısıyla yara iyileşmesi üzerine de olumlu etkilerinin bulunduğunu bildirmişlerdir (91). EPO'nun ve EPO derivelerinin; böbrek, akciğer, karaciğer, kalp ve nöral dokulardaki I/R hasarı üzerine olan koruyucu etkisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (64,92,93). Fiordaliso ve arkadaşları, EPO ve türevlerinin; myokardın I/R hasarlanması üzerine olan etkilerini inceledikleri bir çalışmada, bu maddelerin etkilerinin benzer olduğunu ve I/R hasarlanması olan dokuda antiapoptotik etkilerinin olduğunu göstermişlerdir. EPO derivelerinin, miyokart infarktında ve kalp yetmezliğinde faydalı olduğu ve EPO'da görülen yan etkileri de göstermediklerini ortaya koymuşlardır (11). Joyeux-Faure M ve arkadaşları, ekzojen olarak verilen EPO'nun myokardı I/R hasarına karşı koruduğunu ve bu etkiyi sellüler apoptozu ve nekrozu azaltarak yaptığını göstermişlerdir (94). Olsen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; EPO'nun santral sinir sistemi iskemisinde antiapoptotik etkileri olduğunu göstermişler ve SSS iskemisinde yararlı etkileri olduğu kanaatine varmışlardır (95). Calapai G ve arkadaşları yaptıkları çalışmada EPO'nun beyin iskemik hasarına karşı nitrik oksit oluşumunun inhibisyonu yoluyla koruyucu olduğunu göstermişlerdir (12).

Ateş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada EPO uygulamasının, I/R sonrası renal hasar sırasında oluşan TNF- $\alpha$  ve IL-2 düzeylerini azalttığını göstermişlerdir. Bu sonuç EPO'nun I/R hasarını önleyen non-toksik bir ilaç olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca EPO'nun, tirozin kinaz aktivasyonunun yardımı ile iskemik renal hasarlanmayı tersine çeviren özelliklerinin olduğu da saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda iskemi öncesi EPO uygulamasının, tirozin kinaz bağımlı olduğu düşünülen, renal I/R hasar üzerinde koruyucu etkisi olduğu kanaatine varılmıştır (10). Wu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük doz EPO uygulamasının; TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  salınımını artırarak, endotoksin şok ile uyarılmış organ hasarını ağırlaştırdığını göstermişlerdir (96). Özdamar ve arkadaşları rekombinant EPO'nun hipoperistaltizmde prokinetik etkisi olduğunu ve gastroşizisteki barsak hasarını tamir ettiğini saptamışlardır (97).

Yılmaz ve arkadaşlarının, EPO'nun karaciğerdeki I/R hasarı üzerindeki etkilerini inceledikleri bir çalışmada EPO'nun karaciğer dokusu üzerinde koruyucu etkisi olduğunu ve bu etkisini TNF- $\alpha$  ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerini düşürerek, histopatolojik hasarı ve lipid peroksidasyonunu azaltarak gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca bu çalışmada EPO'nun karaciğer üzerindeki protektif etkisinin, böbrekten farklı olarak tirozin kinaz yolu ile ilişkili olmadığı da ortaya konmuştur (13).

İnce barsaklar üzerine EPO'nun etkileri ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. Mori ve arkadaşlarının; EPO'nun ve bir EPO derivativesi olan asialo EPO'nun intestinal I/R hasarı üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında, ince barsakta oluşan I/R hasarı sonrası EPO uygulamasının intestinal mukozayı dramatik olarak onardığını göstermişlerdir. Çalışmada EPO ve asialo EPO'nun barsakları I/R hasarından güçlü bir şekilde koruduğu sonucuna varmışlardır (64). Kao ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmada, çekal ligasyon ve perforasyon sonrası rekombinant insan EPO'nin verilmesinin doku perfüzyonunu arttırdığı, doku hipoksisini düzelttiği gösterilmiştir (98). Cuzzocrea ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada EPO'nun ülseratif kolit ve Crohn hastalığı üzerindeki etkisi incelenmiş ve EPO'nun TNF- $\alpha$  oluşumunu inhibe ederek deneysel kolitte yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (99). McPherson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmayla EPO'nun nekrotizan enterokolit üzerine olan etkilerini incelemişler. Sistemik yüksek doz EPO uygulamasının intestinal düz kaslarda ve enterositlerde hücre bölünmesini artırdığını, intestinal epitel hücre migrasyonunu uyardığını ve villuslerdeki enterositlerin apoptozisini durdurduğunu göstermişlerdir (100). Oksidatif stres, intestinal I/R hasarında önemli rol oynar. Güneli ve arkadaşları EPO'nun I/R sonrası oluşan intestinal hasarda koruyucu etkisi olduğunu, antioksidan enzimlerden katalaz aktivitesini arttırdığını göstermişlerdir (9). Türk ve arkadaşları, çalışmalarında EPO'nun hazırlanan kolon fleplerinde anastomoz kaçaklarını ve stenozisi önleyici etkisi olduğunu göstermişlerdir (8).

Normal şartlarda hücre fizyolojisinin sürdürülmesi sırasında oluşan bir takım reaksiyonlarda meydana gelen serbest oksijen radikalleri, sistemik pek çok hastalık patofizyolojisinde önemli rol oynayan moleküllerdir. Normal şartlarda bazal seviyede oluşan serbest radikaller, antioksidan savunma sistemleri ile yok edilirler. Akut

pankreatit gibi sistemik hastalıklarda antioksidan sistem yetersiz kalabilir ve dokuda hasar artışı meydana gelir. Serbest oksijen radikallerinin hücrede oluşturduğu temel hasarlar, protein denaturasyonu, DNA baz çiftlerinde mutasyonlar ve lipid peroksidasyonudur. Bunların sonucunda hücre içi enerji oluşum basamaklarında aksamalar olmakta, hücre membran stabilitesi bozulmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir (48,49,101). EPO, hücre içi kalsiyum düzeylerini artırarak hücresel stabiliteyi artırır (91). Serbest radikal oluşumu sırasında ortamda kofaktör olarak bulunması gereken demir ( $Fe^{+2}$ ) iyonunun uzaklaştırılmasını sağlayarak serbest radikal oluşumunu azaltıcı etki gösterir. EPO, ayrıca nitrik oksit (NO) sentezini inhibe ederek de serbest radikal oluşumunu azaltır (102). EPO etkinliği ile ilgili nöronal iskemik hasarın araştırıldığı deneysel çalışma modelinde elde edilen sonuçlarda, EPO'nun NO oluşumunu, dolayısıyla NO aracılığı ile oluşan serbest radikal hasarını azalttığı gösterilmiştir (102). Moran ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sol kolon anastomozu uygulanan deneklerde, EPO verilen grupta fibroblast reaksiyonunun ve anjiogenezisin daha fazla olduğunu saptamışlardır (65). Sayan ve arkadaşlarının incebarsak I/R hasarlanması üzerinde rekombinant EPO'nun (rhEPO) etkilerini inceledikleri bir çalışmada; rhEPO'nun ince barsak I/R hasarından koruyucu etkisi olduğunu ve bu etkinin oksidatif stres ve lökosit infiltrasyonunun inhibe edilmesi ile yakından ilişkili olduğunu saptamışlardır (103).

Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu sınırlandırma, biyokimyasal reaksiyonların ilerlemesini engelleme, oluşan radikalleri ortadan kaldırma ve hasarlı molekülleri onarma, temizleme gibi çeşitli mekanizmalarla etkilerini gösterirler. Antioksidan sistem grubuna giren enzimler; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon transferazdır. Suda çözünen radikal tutucular; vitamin C, ürik asit, glikoz ve sisteindir. Yağda çözünen radikal tutucular; vitamin E,  $\beta$ -karoten, bilirubin, flavanoidlerdir (50,51). Yapılan çalışmalarda EPO'nun; SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (52,53). Bizim çalışmamızda da literatürdeki değerlendirmelerle paralellik gösteren sonuçlar elde edildi. Elde edilen sonuçların oksidatif hasar parametrelerinin ölçümü ile birlikte değerlendirilmesi EPO'nun etkisini daha net ortaya koyacaktır.

Akut pankreatit tanısında serum lipazı büyük oranda pankreas orjinlidir ve akut pankreatitin saptanmasında amilaza göre daha spesifik ve sensitiftir. Buna rağmen ölçümünün zor olması amilaza göre kullanımını sınırlar (103). Pankreatik enzimler olan amilaz ve lipaz seviyeleri tanı için önemli olmakla birlikte, hastalığın şiddetini değerlendirmede rol oynamazlar (104). Pankreasta oluşan hasar ve buna bağlı oluşan yanıtın şiddetiyle ilişkili, hepatositlerin sitokinlerle uyarılması sonucu, akut faz yanıtı ve bu yanıtın en önemli reaktanı olan serum c-reaktif protein (CRP) düzeyi artar. Akut faz reaktanı olan CRP, hafif ve ağır akut pankreatit atağını ayırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Akut inflamatuvar olaylarda, İL-6 erken dönemde yükselir ve İL-6'nın uyardığı hepatositlerin verdiği akut faz yanıtı ile birlikte CRP düzeyi genellikle 48. saatte tepe noktaya ulaşmaktadır. Semptomlar başladıktan sonraki 48. saatte ölçülen CRP değerinin, daha erken dönemde ölçülen değerden daha yararlı olduğu gösterilmiştir. CRP düzeylerinin en yüksek değere geç dönemde ulaşmasına rağmen, her yerde kolayca bakılması ve ucuz olması diğer inflamatuvar mediatörlere oranla önemli bir avantajdır (103,105). Çalışmamızda tüm gruplarda WBC, CRP, amilaz ve lipaz yüksekliklerinin pankreatit modeli ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Sham grubunda dahi pankreatik kanal kateterizasyonu ve SF injeksiyonunun kısmi pankreatit oluşturduğu görülmüştür. Bununla birlikte sodyum taurokolat injeksiyonunun pankreatiti biyokimyasal olarak şiddetlendirmedeği belirlenmiştir.

İzole pankreatit oluşturulan grupta ödemin çok fazla olması, asinerler arası bölgede lökosit infiltrasyonu ve nekroz varlığı ile pankreatit geliştiğini gösterdik. Hatta bazı deneklerin pankreas dokusunda dejenerasyonun ağır olduğu, nekroz ve fibrin birikiminin ortaya çıktığı saptandı. Oysa tedavi grubunda ödemin ve lökosit infiltrasyonunun kontrol grubuna göre azaldığı, nekroz ve hemorajinin gelişmediği tespit edildi. İleumun histopatolojik incelemesinde sham grubuna ait ileum yapısının normal olduğu, villus ve kript yapılarında bir bozulma, epitelyumda dökülme ve ödem olmadığı görüldü. Kontrol grubunda villusların uçlarındaki epitelde dökülme, alttaki lamina propria tabakasından ayrılma ve ödem tespit edildi. Genel olarak villus ve kript yapıları bozulmamıştı. Lamina propriada inflamatuvar hücre artışı ve kapiller konjesyon saptandı.

İntestinal bez epitel hücrelerinde sıklıkla mitotik figürler görüldü. Tedavi grubundaki villus yapıları sham grubundakilere benzemektedir.

Sonuç olarak, EPO'nun enzimatik düzeyde pankreatit tablosunu geriletmediği ancak histopatolojik olarak pankreas ve ileumda hasarı önlediği ortaya konulmuştur. İnce barsaktaki oksidatif hasarın da antioksidatif kapasite yanında ölçümünün, hasarın değerlendirilmesi konusunda daha kuvvetli veriler sağlayabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmanın planlanması ve yürütülmesindeki sınırlayıcı faktörler nedeniyle oksidatif hasar parametreleri ölçülemedi. EPO uygulaması sonucu antioksidatif kapasitenin aşırı kaybedilmemesi EPO'nun ileumdaki olumlu etkinliğini teyit etmektedir. EPO tedavisi ile söz konusu histopatolojik hasardaki azalma hem pankreas dokusunda hem de ileum dokusunda tespit edilmiştir. Bununla birlikte EPO'nun oluşturulan pankreatit durumunun ince barsak hasarı üzerine koruyucu etkinliği konusunda daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, ratlarda oluşturulmuş deneysel akut pankreatite bağlı gelişen ince barsak hasarında EPO'nun etkisi incelenmiş ve şu sonuçlar elde edilmiştir;

- EPO, akut pankreatite bağlı olarak gelişen pankreasta ödem, lökosit infiltrasyonu, hemoraji ve asiner nekrozu anlamlı olarak azaltmıştır.
- EPO, ileumun histolojik yapısında belirgin bozulma gelişmesini önlemiştir. Villus ve kript hasarı, epitelyal dökülme ve nekroza kadar giden hiçbir aşama ortaya çıkmamıştır.
- EPO ileumda antioksidatif kapasite kaybını önlemiştir.
- İnce barsaktaki oksidatif hasar ve apoptosiz yönünden ileri düzeyde deneysel araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca akut pankreatitli hastaların morbiditesini ve mortalitesini azaltmaya katkısı olacağı düşünülen eritropoetinin kullanımı konusunda da ileri düzeyde klinik araştırmaların yararlı olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Şirin F. Pankreatit: Tanımlamalar ve Sınıflamalar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi 2002; 28:237-238.
2. Soylu H, Savaş Ö, Yılmaz T, Süher M. Akut Pankreatitli Hastaların Etiyolojik ve Prognostik Değerlendirilmesi. Dirim Tıp Gazetesi 2008; 83: 124-128.
3. Andreoli TE. Cecil Essentials of Medicine. Çavuşoğlu H (çeviren). 5. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitapevi, 2002: 436-445.
4. Sakhri J, Salem CB, Harbi H, Fathallah N, Ltaief R. Severe acute pancreatitis due to tamoxifen-induced hypertriglyceridemia with positive rechallenge. JOP 2010; 5: 382-4.
5. Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. HPB 2006; 8: 264-286.
6. Brines M, Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: Biology and clinical promise. Kidney International. 2006; 70: 246-250.
7. Tasçılar O, Çakmak GK, Tekin IO ve ark. Protective effects of erythropoietin against acute lung injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis. World J Gastroenterol 2007;13(46): 6172-6182.
8. Türk E, Karaca I, Karkiner A ve ark. Effect of intraperitoneal erythropoietin on the degree of mucosal damage of left colon flaps in rats. Pediatr Surg Int 2010;26: 633-638.
9. Güneli E, Çavdar Z, İşlekel H, Sarıoğlu S, Erbayraktar S. Erythropoietin protects the intestine against ischemia/reperfusion injury in rats. Mol Med 2007;13(9-10):509-17.
10. Ateş E, Yalçın AU, Yılmaz S, Köken T, Tokyol C. Protective effect of erythropoietin on renal ischemia and reperfusion injury. ANZ J Surg 2005;75: 1100-1105.
11. Fiordaliso F, Chimenti S, Staszewsky L ve ark. A nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(6):2046-51.
12. Calapai G, Marciano MC, Corica F ve ark. Erythropoietin protects against brain ischemic injury by inhibition of nitric oxide formation. Eur J Pharmacol 2000; 11: 349-56.
13. Yılmaz S, Ateş E, Tokyol C ve ark. The protective effect of erythropoietin on ischaemia/reperfusion injury of liver. HPB. 2004;6(3):169-73.

14. Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2004:1406-1408.
15. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Başaklar AC(çeviren). 7. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1995:245.
16. [http://missinglink.ucsf.edu/lm/IDS\\_106\\_LowerGI/Lower%20GI/mainpages/pancreas.htm](http://missinglink.ucsf.edu/lm/IDS_106_LowerGI/Lower%20GI/mainpages/pancreas.htm)
17. İmamoğlu Ş, Özyardımcı E. Diabetes Mellitus. Pankreasın Anatomisi ve Fizyolojisi. Deomed medical yayıncılık, 2009: Bölüm 1: 1-7.
18. Schwartz S. Geçim İE (çeviren).7. baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 1999: 1489-1496.
19. Guyton AC. Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (çeviren). 9. Baskı, İstanbul: Nobel, 1996: 824-825.
20. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyoloji Bilimler Derneği (çeviri). 19. Baskı, Ankara: Barış Kitapevi, 1999: 354.
21. Kara ME. The anatomical study on the rat pancreas and its ducts with emphasis on the surgical approach. Ann Anat 2005;187(2):105-12.
22. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. World J Gastroenterol 2009; 15(12): 1427-1430.
23. Munsell MA, Buscaglia JM. Acute Pancreatitis. J Hosp Med 2010;5(4):241-50.
24. Sanders G, Kingsnorth A. Gallstones. BMJ 2007; 335:295-9.
25. Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2009; 8: 351-357.
26. Kylänpää ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2010; 16(23): 2867-2872.
27. Hayden P, Wyncoll D. Severe acute pancreatitis. Current Anaesthesia & Critical Care 2008; 19: 1-7.
28. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S ve ark. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. J Pathol 2000; 190: 117-125.
29. Sandberg AA, Borgström A. Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? JOP 2002; 3(5):116-125.

30. Digalakis MK, Katsoulis IE, Biliri K, Themeli-Digalaki K. Serum profiles of C-reactive protein, interleukin-8, and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with acute pancreatitis. *HPB Surgery* 2009;1-5.
31. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000;47: 546–552.
32. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175:76–83.
33. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 2005; 1:45-51.
34. de-Madaria E, Soler-Sala G, Lopez-Font I ve ark. Update of the Atlanta Classification of severity of acute pancreatitis: Should a moderate category be included? *Pancreatology* 2010; 10:613–619.
35. Mayumi T, Takada T, Kawarada Y ve ark. Management strategy for acute pancreatitis in the JPN Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:61–67.
36. Kalaycı G. Genel Cerrahi Cilt 2. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 1250- 1251.
37. Matull W R, Pereira S P, O'Donohue J W. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006; 59:340–344.
38. Erbil K. Laboratuvar Testleri ve Klinik kullanımı. GATA Komutanlığı Basımevi Müdürlüğü, 2007:442.
39. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Agulló J, Domínguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994;35:822-827.
40. Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory Markers of severe Acute Pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22:247–257.
41. Wada K, Takada T, Hirata K ve ark. Treatment strategy for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; 17:79–86.
42. Koyuncu A, Gökgöz Ş. Akut pankreatitte görülen sistemik komplikasyonlar. *C.Ü Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 23(1): 65-72.
43. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5): 675-684.
44. Hollande F, Shulkes A, Baldwin GS. Signaling the junctions in gut epithelium. *Sci STKE.* 2005; 29: 13-15.

45. Zhang XP, Zhang J, Song QL, Chen HQ. Mechanism of acute pancreatitis complicated with injury of intestinal mucosa barrier. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8(12):888-895.
46. Liu ZH, Peng JS, Li CJ, Yang ZL, Xiang J ve ark. A simple taurocholate-induced model of severe acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2009;15(45):5732-5739.
47. Flint RS, Windsor JA. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB* 2003;5(2):69-85.
48. Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M ve ark. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut*. 1990; 31(10):1138-43.
49. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1984; 200(4):405-13.
50. SLATER T. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem. J*. 1984; 222: 1-15.
51. Maiese K, Chong ZZ, Hou J, Shang YC. Oxidative stress: Biomarkers and novel therapeutic pathways. *Exp Gerontol*. 2010;45(3):217-34.
52. Chattopadhyay A, Choudhury TD, Bandyopadhyay D, Datta AG. Protective effect of erythropoietin on the oxidative damage of erythrocyte membrane by hydroxyl radical. *biochemical pharmacology*. *Biochem Pharmacol* 2000;15:419-25.
53. Genç S, Akhisaroğlu M, Kuralay F, Genç K. Erythropoietin restores glutathione peroxidase activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in C57BL mice and stimulates murine astroglial glutathione peroxidase production in vitro. *Neurosci Lett* 2002 Mar 15; 321:73-6.
54. Rau B, Poch B, Gansauge F, Bauer A, Nüssler AK. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg* 2000; 231:352-60.
55. Schoenberg MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1306-14.
56. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Hastalıkların patogenezi ve tedavisinde reaktif oksijen partikülleri ve antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 3-4: 96-101.
57. Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clin Biochem*. 1999; 32: 595-603.
58. Lacombe C, Mayeux P. Biology of erythropoietin. *Haematologica* 1998;83:724-32.

59. Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 22-28.
60. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyoloji Bilimler Derneği ( Çeviri). 19. Baskı, Ankara: Barış Kitapevi, 1999: 485-486.
61. Hardee ME, Arcasoy MO, Blackwell KL, Kirkpatrick JP, Dewhirst MW. Erythropoietin Biology in Cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:332-339.
62. Düzgün A, Kahramansoy N, Özged M, Özmen M. The effect of erythropoietin in acute pancreatitis:an experimental study. *Türk J Med Sci* 2006; 36: 215-221.
63. Fox AC, Coopersmith CM. Erythropoietin in sepsis: a new use for a familiar drug? *Crit Care Med.* 2009; 37: 1138–1139.
64. Mori S, Sawada T, Okada T, Kubota K. Erythropoietin and its derivative protect the intestine from severe ischemia/reperfusion injury in the rat. *Surgery* 2008;143:556-65.
65. Moran M, Özmen MM, Düzgün AP ve ark. The effect of erythropoietin on healing of obstructive vs nonobstructive left colonic anastomosis: an experimental study. *World J Emerg Surg* 2007; 15:13.
66. Sawyer ST, Krantz SB, Goldwasser E. Binding and receptor-mediated endocytosis of erythropoietin in friend virus-infected erythroid cells. *J Biol Chem* 1987;25:5554-62.
67. D'Andrea AD, Zon LI. Erythropoietin receptor subunit structure and activation. *J Clin Invest.* 1990;86:681-7.
68. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL ve ark. Protein measurement with the Folin Phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:265-75.
69. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.
70. Carlberg I, Mannervik B. Glutathione reductase. *Methods Enzymol* 1985;113:484-90.
71. Zhang XP, Tian H, Wu DJ, Feng GH, Chen L. Pathological changes in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis treated by baicalin and octreotide. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009;8:85-92.
72. Nevalainen TJ, Aho HJ. Standards of morphological evaluation and histological grading in experimental acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992; 1:14-23.

73. Edmiston C E Jr, Condon R E. Bacterial translocation. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 73-83.
74. Fine J, Caridis DT, Reinhold RB, Woodruff PW. Endotoxaemia in man. *Lancet* 1962; 24:1381-5.
75. Wolochow H, Hildebrand GJ, Lamanna C. Translocation of microorganisms across the intestinal wall of the rat: Effect of microbial size and concentration. *J Infect Dis* 1966;116:523.
76. Schmid S, Uhl W, Friess H, The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45:311–316.
77. Deitch EA, Bridges W, Baker J, Ma JW, Ma L ve ark. Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation. *Surgery* 1988;104:191-8.
78. Cicalese L, Sahai A, Sileri P, Rastellini C, Subbotin V ve ark. Acute pancreatitis and bacterial Translocation. *Digestive Diseases and Sciences* 2001; Vol 46, No 5: 1127–1132.
79. DeMeo MT, Mutlu EA, Keshavarzian A, Tobin MC. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(4):385-96.
80. Runkel NS, Moody FG, Smith GS ve ark. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991;51(1):18-23.
81. Ammori BJ. Gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9:411–412.
82. Hotz HG, Foitzik T, Rohweder J ve ark. Intestinal microcirculation and gut permeability in acute pancreatitis: Early changes and therapeutic implications. *J Gastrointest Surg* 1998;2(6):518-25.
83. Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T ve ark. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2006;135(1):18-26.
84. Wang XD, Wang Q, Andersson R, Ihse I. Alterations in intestinal function in acute pancreatitis in an experimental model. *Br J Surg* 1996;83(11):1537-43.
85. Ammori BJ, Fitzgerald P, Hawkey P, McMahon MJ. The early increase in intestinal permeability and systemic endotoxin exposure in patients with severe acute pancreatitis is not associated with systemic bacterial translocation: molecular investigation of microbial DNA in the blood. *Pancreas* 2003;26(1):18-22.

86. Sasaki R. Pleiotropic functions of erythropoietin. *Internal Medicine* 2003; 42:142-149.
87. Erbayraktar S, Grasso G, Sfacteria A ve ark. Asialo erythropoietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 6741-6746.
88. Juul SE, Ledbetter DJ, Joyce AE, Dame C, Christensen RD, Zhao Y, DeMarco V. Erythropoietin acts as a trophic factor in neonatal rat intestine. *Gut* 2001; 49:182–189.
89. Savino R, Ciliberto G. A paradigm shift for erythropoietin: No longer a specialized growth factor, but rather an all-purpose tissue-protective agent. *Cell Death Differ* 2004; 11: 2-4.
90. Ghezzi P, Brines M. Erythropoietin as an antiapoptotic, tissue-protective cytokine. *Cell Death Differ* 2004;11:37-44.
91. Fatouros M, Dalekos GN, Mylonakis E, Vekinis G, Kappas AM. Alterations in body weight, breaking strength and wound healing in Wistar rats treated pre- and postoperatively with erythropoietin or granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Evidence of a previously unknown anabolic effect of erythropoietin? *J Lab Clin Med* 1999;133(3):253-9.
92. Baker JE. Erythropoietin mimics ischemic preconditioning. *Vascul Pharmacol*. 2005;42(5-6):233-41.
93. Patel NS, Sharples EJ, Cuzzocrea S ve ark. Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo. *Kidney Int* 2004;66(3):983-9.
94. Joyeux-Faure M, Godin-Ribuot D, Ribaut C. Erythropoietin and myocardial protection: what's new? *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(4):439-46.
95. Olsen NV. Central Nervous System Frontiers for the Use of Erythropoietin. *Clin Infect Dis* 2003; 37:323-30.
96. Wu WT, Hu TM, Lin NT, Subeq YM, Lee RP, Hsu BG. Low-dose erythropoietin aggravates endotoxin-induced organ damage in conscious rats. *Cytokine*. 2010;49(2):155-62.
97. Özdamar A, Topcu K, Gumustekin M ve ark. Erythropoietin restores bowel damage and hypoperistalsis in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2006; 41(2):352-7.

98. Kao R, Xenocostas A, Rui T ve ark. Erythropoietin improves skeletal muscle microcirculation and tissue bioenergetics in a mouse sepsis model. *Crit Care* 2007;11(3):132.
99. Cuzzocrea S, Mazzone E, Di Paola R ve ark. Erythropoietin reduces the development of experimental inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311(3):1272-80.
100. McPherson RJ, Juul SE. High-dose erythropoietin inhibits apoptosis and stimulates proliferation in neonatal rat intestine. *Growth Horm IGF Res* 2007;17(5):424-30.
101. Palamanda JR, Kehrer JP. Inhibition of Protein carbonyl formation and lipid peroxidation by glutathione in rat liver microsomes. *Arch Biochem Biophys*. 1992;14;293(1):103-9.
102. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S ve ark. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(8):4635-40.
103. Sayan H, Özaçmak VH, Sen F ve ark. Pharmacological preconditioning with erythropoietin reduces ischemia-reperfusion injury in the small intestine of rats. *Life Sci* 2009; 13:364-71.
104. Balthazar E. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology* 2002; 3: 603-13
105. Andersson E, Axelsson J, Eckerwall G, Ansari D, Andersson R. Tissue factor in predicted severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(48): 6128-6134.