

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

**AKUT PANKREATİTTE HASTALIĞIN ŞİDDETİNİ
BELİRLEMEDE PLASMA GHRELİN VE OBESTATİN
SEVİYELERİNİN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Burhan Hakan KANAT**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Refik AYTEN**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Refik AYTEN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavı Jüri Üyeleri

Prof.Dr.Yavuz Selim İLHAN

Prof.Dr.Ziya ÇETİNKAYA

Doç. Dr. Refik AYTEN

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım süresince yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN, Prof. Dr. Osman DOĞRU, Prof. Dr. Ziya ÇETİNKAYA, Doç. Dr. Nurullah BÜLBÜLLER, Doç. Dr. Cemalettin CAMCI, Doç. Dr. Refik AYTEN, Yrd. Doç. Dr. Mustafa GİRGİN ve Yrd. Doç. Dr. Koray KARABULUT'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında her konuda benden anlayış ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Refik AYTEN'e, biyokimyasal parametrelerin ve sonuçların değerlendirilmesinde yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, istatistiksel değerlendirmede yardımcı olan arkadaşım Uz.Dr. Mesut YUR'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluk ve arkadaşlıklarını hiçbir zaman unutmayacağım asistan arkadaşlarım, klinik ve ameliyathane hemşire, teknisyen, personel, sekreter arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Sadece uzmanlık eğitimim boyunca değil doğduğum andan itibaren hep yanımda olan, desteklerini ve inançlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sonsuz ve karşılıksız fedakârlık timsalleri olan anneme ve aileme saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca; beraber aynı inançlar doğrultusunda önümüzdeki ufka doğru yol aldığım, desteğini ve yol arkadaşlığını benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. Zekiye KANAT'a ve son 1,5 yıldır hayatıma renk katan potincek kızım Zeynep Su'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından TF.10.03 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Akut Pankreatit (AP) tıptaki gelişmelere rağmen önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Kliniği değişken olup, etyolojisi bilinmekle birlikte patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde günümüzde halen kullanılabilecek özgül bir biyokimyasal parametre yoktur.

Tedavide hastalığın şiddetine göre davranılmaktadır. Şiddeti belirlemek amacıyla günümüzde en çok Ranson, Glasgow ile APACHE-II skorlaması kullanılmaktadır.

1999'da keşfedilen Ghrelin'nin antiinflamatuvar özellik dâhil birçok etki gösterdiği bilinmektedir. Ghrelin'le aynı genin ürünü olan Obestatine'nin ise zıt etki ettiğine dair çalışmalar vardır ancak bu durum henüz net değildir. Bu çalışmamızdaki amaç AP'nin tanısında ve şiddetini belirlemede ghrelin ve obestatinin yerini araştırmaktır.

Çalışmaya; AP tanısıyla kliniğimizde yatarak tedavi görmüş 30 kişilik hasta grubu ve 25 kişilik sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dâhil edildi. Hastalar 1992 yılında tanımlanan Atlanta kriterlerine göre hafif ve şiddetli AP olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deneklerden başvuru esnasında ve rejim açıldıktan sonra kan örnekleri alınarak ghreline ve obestatine düzeylerine bakıldı.

Hafif ve şiddetli AP'li hastaların ghrelin ve obestatin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Kontrol grubuyla pankreatitliler karşılaştırıldığında, ikisinde de açlık açıl-ghrelin ve des-açıl-ghrelin seviyelerinin arttığı izlendi. Oral alım açıldıktan sonra ise kontrol grubunda seviyenin azaldığı ancak pankreatitlilerde değişmediği görüldü. Obestatin açısından kıyaslandığında ise başvuru anında ve rejim açıldıktan sonrada obestatin seviyesi AP'lilerde yüksektir.

Sonuçta; AP tanısında; başvuru anında ghrelin düzeyinin yeri saptanamamıştır. Yalnız klinik yatıştıktan sonra ghrelin düzeyinin hala yüksek seyretmesi tanı için destekleyici olabilir. Obestatinin ise hastaların başvuru anında da yüksek olması tanı için daha önemli olabilir. Ancak bu iki hormonun AP'nin şiddetiyle olan ilişkisi ortaya konulamamıştır.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, Obestatin, Ghrelin

ABSTRACT

THE ROLE OF THE LEVELS OF *PLASMA* GHRELIN AND OBESTATIN TO DETERMINE THE SEVERITY OF ACUTE PANCREATITIS

Despite advances in medicine, acute pancreatitis is a major source of morbidity and mortality. Clinic is variable and etiology is known, but pathogenesis is not fully understood. Still today, there is not a specific biochemical parameter that can be used to determine the diagnosis and severity.

The treatment is performed according to the severity of the disease. Today, severity in order to determine, the most using systems are Ranson, Glasgow and APACHE-II scoring systems.

Ghrelin, is discovered in 1999, which known have many effects including anti-inflammatory properties. Obestatin which is the product of the same gene in the ghrelin, has an opposite effect, the studies showing that, but this is not yet clear. Aim of this study is, investigate the role of ghrelin and obestatin, on to diagnosis of acute pancreatitis and severity determination.

Thirty patients who were the patient group and had diagnosis of AP and stayed in the service for treatment and 25 healthy volunteer people who were the control group were added the study. The patients were divided into 2 groups as severe and light AP by using Atlanta criterias which was admitted in 1992. In the application period and after the diet blood examples were taken from patients and ghrelin and obestatin levels were analyzed.

There were not a significant difference between light and severe AP patients' ghrelin and obestatin levels. When the control group is compared to the pancreatitis, it is observed that in both group fasting acyl ghrelin and des-acyl- ghrelin levels were increased. After oral taking it is seen that in control group levels decreased and in pancreatitis the level did not change. When we consider obestatin in the application period and after the diet fasting the levels of obestatin were high.

Eventually, in diagnosis of AP; the level of ghrelin could not determined in the period of application. However after the staying in clinic the maintaining of high levels ghrelin can be supportive for diagnosis. High obestatin levels in application

period can be more important for diagnosis. But there could not be determined a relation between these two hormones and the severity of AP.

Key words: Acute pancreatitis, Obestatin, Ghrelin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tarihsel Gelişim	2
1.2. Pankreas Embriyolojisi	3
1.3. Pankreas Histolojisi	4
1. 4. PankreasAnatomisi	4
1.4.1. Pankreasın Bölümleri	4
1.4.2. Pankreasın Damarları	6
1.4.3. Pankreasın Lenfatikleri	6
1.4.4. Pankreasın Sinirleri	6
1.4.5. Pankreasın Kanalları	6
1. 5. Pankreasın Fizyolojisi	7
1.6. Akut Pankreatit	9
1.6.1. Akut Pankreatitte Etyolojik faktörler	9
1. 6. 1. 1. Safra Yolu Taşları	10
1.6.1.2. Alkol Kullanımı	10
1.6.1.3. İlaç Kullanımı	12
1.6.1.4. Enfeksiyonlar	12
1.6.1.5. Cerrahi Müdahaleler	12
1.6.1.6 Metabolik Hastalıklar	13
1.6.1.7. Tümörler	14
1.6.1.8. Travma	14
1.6.1.9. Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatografi (ERCP)	14
1.7. Pankreatit Patogenezi	15

1.7.1. Ortak Kanal Teorisi	18
1.7.2. Obstrüksiyon-Sekresyon Teorisi	18
1.7.3. Duodenal Reflü	18
1.7.4. Pankreatik Kanal Geçirgenliğinin Artması	19
1.7. 5. Enzim Otoaktivasyonu	19
1.7.6. Pankreatik İskemi	19
1.8. Pankretit Patolojisi	19
1.8.1. Akut Ödematöz Pankreatit	20
1.8.2. Akut Nekrotizan Pankreatit	20
1.9. Klinik Bulgu ve Semptomlar	21
1.10. Tanı	23
1.10.1. Laboratuvar Bulguları	23
1.10.2. Radyolojik Bulgular	24
1.11. Şiddetin Belirlenmesi	26
1.11.1. Ranson Kriterleri	26
1.11.2 APACHE-II Kriterleri	27
1.11.3. Diğer skorlamalar	30
1.12. Biyokimyasal Göstergeler	31
1.13. Radyolojik Göstergeler	32
1.14. Tedavi	33
1.15.Ghrelin ve Obestatin	35
1.15.1.Ghrelin	35
1.15.1.1.Ghrelinin Yapısı	35
1.15.1.2. Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı	36
1.15.2. Obestatin	36
1.15.3.Ghrelin ve Obestatinin Etkileri	37
1.15.4.Ghrelin ve Obestatinin Pankreasla İlişkisi	38
2.GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1.İstatistiksel değerlendirme	43
3. BULGULAR	44
4.TARTIŞMA	50
5. KAYNAKLAR	55

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri	11
Tablo 2. Akut Pankreatite Yol Açan İlaçlar	12
Tablo 3. Pankreatite Yol Açabilen Enfeksiyonlar	13
Tablo 4. Ranson Kriterleri	27
Tablo 5. APACHE-II Kriterleri	29
Tablo 6. BAN'S Skorlaması	30
Tablo 7. Glasgow Skorlaması	31
Tablo 8. Akut Pankreatit Şiddetinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Biyokimyasal Markerler	32
Tablo 9. BT 'ye Göre Akut Pankreatit Derecelendirmesi	33
Tablo 10. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri	39
Tablo 11. Ghrelin ve Obestatinin Ölçülen Kitlelere Göre Normal Değer Aralıkları	43
Tablo 12. Hastaların Ranson Skorları Dağılımı	44
Tablo 13. Hastaların APACHE-II Skor Dağılımı	44
Tablo 14. Hafif ve Şiddetli Pankreatitin Karşılaştırılması	45
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	47

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Pankreasın Anatomik Yerleşimi ve Komşulukları	5
Şekil 2. Akut Pankreatit Fizyopatolojisi	16
Şekil 3. Ghrelin'in 28 Aminoasitlik Moleküler Yapısı	36
Şekil 4. Hafif ve Şiddetli Pankreatitin Açıl Ghrelin Değerleri	46
Şekil 5. Hafif ve Şiddetli Pankreatitin Des-Açıl Ghrelin Değerleri	46
Şekil 6. Hafif ve Şiddetli Pankreatitin Obestatin Değerleri	47
Şekil 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Açıl Ghrelin Değerleri	48
Şekil 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Des-Açıl Ghrelin Değerleri	49
Şekil 9. Hasta ve Kontrol Grubunun Obestatin Değerleri	49

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP	: Akut Pankreatit
APACHE –II	: Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Değerlendirme (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation)
ARDS	: Adult Respiratuar Yetmezlik Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Tri-Fosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
cm.	: Santimetre
CMV	: Sitomegalo Virüs
CRP	: C-Reaktif Protein
CVP	: Santral Venöz Basınç
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EKG	: Elektrokardiyografi
ERCP	: Endoskopik Retrograde Kolanjiopankreatografi
GGT	: Gamma-Glutamil Transpeptidaz
gr.	: Gram
HIV	: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
IL	: İnterlökin
INOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit
LDH	: Laktat dehidrogenaz
ml.	: Mililitre
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu
MR	: Manyetik Rezonans
N.	: Nervus
PAF	: Platelet Aktive Edici faktör

PAP	: Pankreatitle İlişkili Protein
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TAP	: Tripsinojen Aktivasyon Peptidi
Tbc	: Tüberküloz
TNF-α	: Tümör Nekrosiz Faktör Alfa
TPN	: Total Parenteral Nütrüsyon

1. GİRİŞ

Akut pankreatit (AP); pankreasın kendi enzimlerinin parankim içerisine sızması ve aktive olması ile bezin sindirimi (otodigesyon) sonucu gelişen, klinik ve histolojik olarak gerileyebilen bakteriyel olmayan akut inflamasyondur (1).

Karın içindeki diğer anatomik oluşumların akut inflamasyonunda pek de sık karşılaşmadığımız biçimde ciddi sistemik etkiler ve organ/doku yetmezlikleri bu patolojide sıkça görülmekte ve bu etkiler sürecin seyrinde görece erken ortaya çıkmaktadır. Sepsis, septik şok, respiratuar ve renal yetmezlik gibi bu sistemik sonuçlar akut pankreatiti önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı patoloji olarak gündemde tutmaktadır (2). Ülkemiz için sağlıklı istatistiklere ulaşmak bu konuda pek olası değildir, fakat Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık 300.000 yeni olgunun ortaya çıktığı bildirilmektedir. Genel olarak bu olguların %10'u ile 20'sinde seyir ciddi olmaktadır (3).

Günümüzdeki tüm gelişmelere rağmen AP mortalite ve morbidite kaynağı olarak önemini korumaktadır. Çünkü AP ve komplikasyonlarının tedavisinde etkin bir yöntem henüz ortaya konulamamıştır. Morfolojik görünüm hafif akut pankreatitte interstisyel ödemden, ciddi akut pankreatitte görülen hemoraji ve nekroza kadar değişebilir. Birçok ciddi formunda mortalite oranı % 20 ile %40 arasında değişim göstermektedir (4).

Akut pankreatitin gidişatı hakkında fikir sahibi olabilmek için skarlama sistemleri kullanılmaktadır. Hastalığın şiddetinin çeşitli metotlarla tahmin edilmesi hastalığın uygun ve yeterli tedavisini sağlamada kilit önem taşır. Hafif ödematöz formla ciddi nekrotizan form arasındaki ayrımın, hastalık seyrinin erken bir döneminde yapılması çok büyük önem taşımaktadır (5). Ayrıca şiddetin belirlenmesi tedavi ve prognoz açısından önem taşıdığı gibi erken uyarı ve komplikasyonlara erkenden müdahale anlamını taşır.

Hastalığın şiddetini belirlemek amacıyla çeşitli skarlama sistemleri önerilmiştir. Ban's, Agarwal-Pitchumoni, Ranson, Glasgow (Imrie), Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) -II bu sistemlerdendir; birbirinin modifiye şekilleri ve farklı kriterler içermektedirler. APACHE-II hariç diğerlerinin 48 saat izleme gerektirmesi değerlendirmede zaman kaybı olarak önem

taşımaktadır. Sistemler içinde günümüzde en çok Ranson, Glasgow (Imrie) kriterli ile APACHE-II skorlaması kullanılmaktadır (6).

Bu skorlamalar için birçok parametre gerekmektedir. Biz bu çalışmamızda; AP'nin şiddetini belirleyebilmek için kliniklerde yaygın bir şekilde kullanılabilecek, kolay temin edilebilir, biyokimya laboratuvarlarında kolayca çalışılabilecek ghrelin ve obestatin hormonlarının, akut pankreatitli olgularda plasma düzeylerinin nasıl bir yönde değişiklik gösterdiğini araştırmayı amaçladık.

Ghrelin hormonu, Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında ilk defa midede keşfedilmiştir. Hormunun kimyasal yapısı, 28 amino asitten üçüncü serin amino asitine n-oktanoik asitin bağlanması ile meydana gelmektedir. Son yıllarda keşfedilen Ghreline'nin antiinflamatuvar özellik gösterdiği bilinmektedir (7). Obestatin ise ilk kez 2005 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ghreline ile aynı genin ürünü olan Obestatinin zıt etki ettiğine dair çalışmalar var. Her ne kadar ilk yapılan çalışmalar böyle olmasına rağmen son çalışmalar bunu teyit etmemiştir (8).

Çalışmamızda petid yapılı olan bu iki hormonun akut pankreatitte nasıl bir seyir izlediğini araştırdık.

1.1. Tarihsel Gelişim

Tarihte ilk kez Herophilus M.Ö.300'lerde pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, organ, Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir Pare tarafından ilk kez akut ve kronik pankreatitin tanımı 1579 yılında yapılmıştır. Nikolas Senn ise 1856'da akut pankreatitin farklı formlarının klinikopatolojik tanımlamasını yaparak, pankreatik abse ve pankreatik gangren tedavisinin cerrahi olabileceğini göstermiştir. Friedreich 1887'de alkolle akut pankreatit arasındaki bağlantıya dikkati çekmiştir . Opie 1901 yılında safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Ampulla, koledok ve wirsung anatomisini ve bunların tıkanmasının pankreatite neden olduğunu göstermiştir. Merlin K. Duval 1954'de, pankreatik kanal obstrüksiyonuna bağlı kronik pankreatit tedavisinde kaudal pankreatikojunostomi tekniğini uygulamıştır. Puestow, 1958 yılında Duval'in çalışmasını geliştirerek bir grup kronik pankreatitli hastada longitüdinale pankreatikojunostomi yapılmıştır (9). AP tedavisinde cerrahi tedavi 20. yüzyılın ilk yarısında öne çıkmıştır. Bu yıllarda akut pankreatitin tanısı primer

klınık bulgulara dayandığı için ağır vakalarda cerrahi tanı ve eksplorasyon uygulanmaktaydı ancak bu vakaların yaşam süreleri oldukça kısa olmaktaydı bu nedenle ikinci yarıda cerrahi yaklaşım terk edildi.

İlk kez 1980'lerin ortalarında dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) ve C - reaktif protein (CRP) ile nekrotizan pankreatitin cerrahi eksplorasyon olmadan tanımlanması gerçekleşti. Bu dönemde Beger ve arkadaşları tarafından yeni bir cerrahi yaklaşım geliştirildi. Beger geniş rezeksiyondan ziyade nekrotik dokuların debritlemanı yöntemini uyguladı. 1989'dan başlayarak uzun prospektif çalışmalar yapılmaya başlandı. Ödematöz pankreatitli ve steril nekrotizan pankreatitli hastalar cerrahi dışı yöntemler ile tedavi edildi. Sadece iğne aspirasyonunda bakteri pozitif olanlar ameliyat edildi. Bu çalışmalarda pankreatik nekrozun kesin cerrahi endikasyon olmadığı anlaşıldı (10).

En yakın 1992 Atlanta sempozyumunda pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu, pankreas absesi, pankreatik sepsis, pankreas çevresi sıvı birikimleri, pseudokist ayrı ve özgül kavramlar olarak son bir kez tanımlanmıştır (9).

1.2. Pankreas Embriyolojisi

Pankreas, gestasyonun 4.haftasında gelişmeye başlar. Ön barsaktan ventral ve dorsal iki ayrı tomurcuk halinde gelişir. Dorsal (arka) pankreas tomurcuğu dorsal mezenter içinde yer alırken, ventral (ön) pankreas tomurcuğu koledoka çok yakın bir yerleşim gösterir. Duodenum sağa rotasyon yapar ve C şeklini alırken, ventral pankreas tomurcuğu da arkaya doğru göç eder. Sonuçta ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun hemen arkasında ve altında yer alır. Daha sonra ventral ve dorsal pankreas tomurcuklarının parankim ve kanal sistemleri birbirleri ile birleşir. Ventral tomurcuk unsinat uzantıyı ve pankreas başının inferior kısmını oluşturur iken pankreas bezinin diğer kısımları dorsal pankreas tomurcuğu tarafından oluşturulur. Ana pankreas kanalı (Wirsung) dorsal pankreas kanalının distali ve ventral pankreas kanalının tümünün birleşmesi ile meydana gelir. Dorsal pankreas kanalının proksimal kısmı ya tümü ile oblitere olur veya aksesuar pankreas kanalı (Santorini) adı verilen küçük bir kanal halinde kalır (11).

Ana pankreas kanalı, koledokla birlikte duodenuma major papilla yoluyla açılır. Olguların % 10'nun da ise aksesuar pankreas kanalı, ana pankreas kanalı ile birleşmeden minor papilla yoluyla duodenuma açılır (12).

1.3. Pankreas Histolojisi

Pankreas sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir dış (ekzokrin) ve iç (endokrin) salgı organıdır. Bezin büyük bir kısmını oluşturan asini bölümü sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumludur. Pankreasın diğer kısmı Langerhans adacıkları adı verilen endokrin hücre gruplarından oluşur. Langerhans adacıkları endokrin salgılardan sorumludur. Pankreasın dış salgı ünitesi dıştan gevşek ve ince bir kapsül ile sarılı birleşik tübüloalveoler biçimli olup, günlük yaklaşık olarak 1500–2000 cc kadar saf seröz salgı yapar. Bazal sitoplâzma ribozomdan zengin olup bazofilik boyanırken, salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplâzma da toplanırlar ve asidofilik olarak boyanırlar. Asinüsü takip eden interkalar duktus tek katlı kübik epitel ile kaplıdır.

Hücrelerin apikalinde komşu hücrelerin membranları arasında zonula okludens, zonula adherens desmozom tipi bağlantı kompleksleri bulunur. Ana pankreas kanalı ve aksesuar pankreas kanalı yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitel ile döşeli olabilir. Arada Goblet hücreleri ve enteroendokrin hücrelerde bulunabilir. Pankreasın ekzokrin ünitesi su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri, proenzimler ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılarlar (13).

1. 4. PankreasAnatomisi

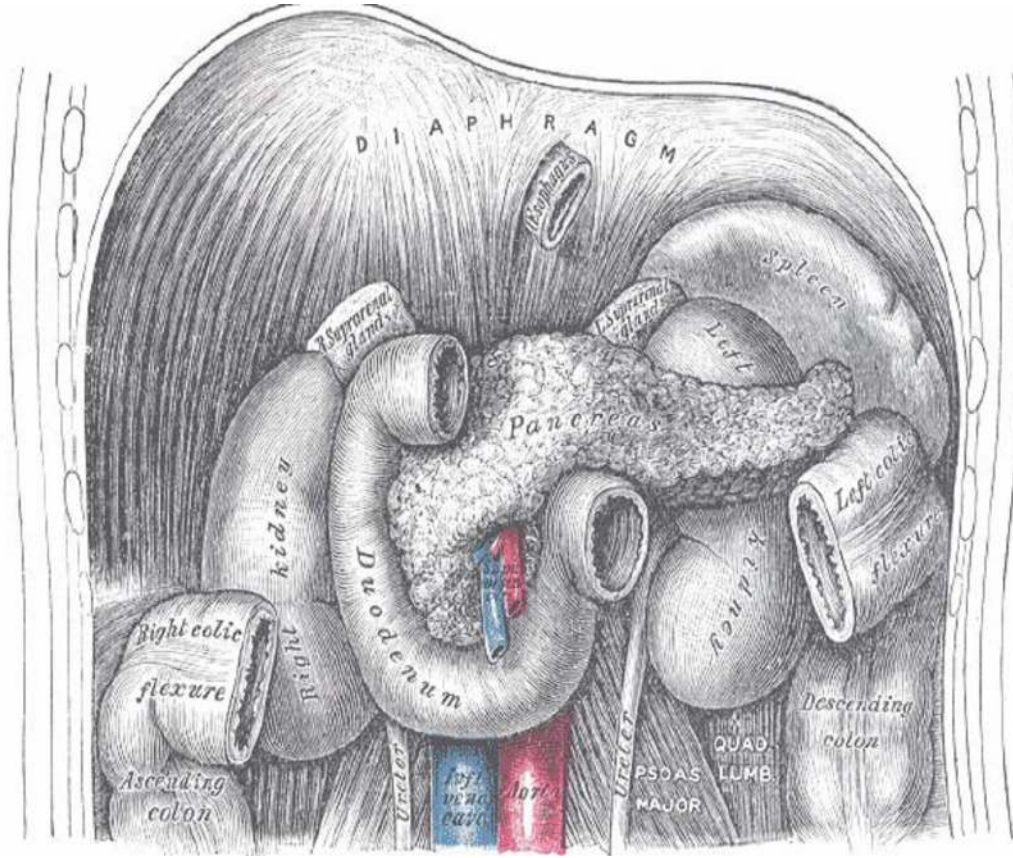
Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. Lomber vertebra seviyesinde üzeri ince bir periton ile örtülü, çoğunlukla hareketsiz retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin bir insanda ortalama 90–120 gr. ağırlığında olup, 10–15 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1–1,5 cm kalınlığındadır. Duodenum kıvrımı içinde dalağa kadar enine olarak uzanır. Rengi sarımtırak ve hafif kırmızı olup endokrin ve ekzokrin bir organdır. Organ üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir (14)(Şekil 1).

1.4.1. Pankreasın Bölümleri

Pankreas bezi anatomik olarak baş, uncinat proses, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 bölüme ayrılır (14).

Baş: Pankreasın baş kısmı 2. lomber vertebranın sağında yer alır. Arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları ve vena kava inferior yer alır. Portal venden

süperior mezenterik vene uzanan hayali bir plan baş kısmını boyun kısmından ayırır (14).



Şekil 1. Pankreasın anatomik yerleşimi ve komşulukları

Processus Uncinatus: Uncinat process her insanda olmayabilir. Portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır (14).

Boyun: Üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta, süperior mezenterik ve splenik ven bulunur (14).

Gövde: Pankreasın gövde kısmı süperior mezenterik damarların solunda yer alır. Duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar ve transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Yine gövdenin üst kenarı sağda çöliyak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır. Bu tabaka iki yaprağa ayrılır. Bir yaprağı ön yüzeyi diğer yaprağı arka yüzeyi kaplar. Arka yüzeyi aort,

süperior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasiya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur (14).

Kuyruk: Splenorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır ve göreceli olarak mobildir (14).

1.4.2. Pankreasın Damarları

Pankreasın arterleri gastroduodenal arter, superior mezenterik arter ve splenik arterin dallarıdır. Baş kısmı yukarda gastroduodenal arterden çıkan superior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler ve aşağıda superior mezenterikarterden çıkan inferior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterden beslenir. Bezin gövde ve kuyruk kısmı splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenir. Pankreasın venleri arterlerle yandaştırılır ve aynı isimleri alarak vena porta'ya dökülürler (14).

1.4.3. Pankreasın Lenfatikleri

Pankreasın lenfatik kanalları sıklıkla damarlara paralel olarak seyirederler. Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatikoduodenal lenf bezlerine daha sonra pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresindeki lenf bezlerine ulaşırlar. Bazı lenfatik kanallar ise doğrudan lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir. (14).

1.4.4. Pankreasın Sinirleri

Pankreas sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Çöliyak ganglion hem sempatik hemde parasempatik innervasyon merkezidir.

1.4.5. Pankreasın Kanalları

Ana pankreatik kanal olan Wirsung kanalı pankreasın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde boyun ve baş kısmını geçerek duodenumun 2. parçasının duvarına girdikten sonra 1,5 cm kadar aşağı iner ve koledok ile birleşerek papilla duodeni majöre açılır. Yaklaşık olarak 15–20 cm uzunluğunda olup, 3–3,5 mm çapındadır. Bu kanala 15–20 kanalcık açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar

pankreatik kanal ise sadece baş kısmını drene eder ve daha kısadır. Aksesuar kanal papilla duodeni majörün 2 cm kadar üzerinde bulunan papilla duodeni minöre açılır. Her iki kanal %60 vakada duodenuma açılır. Wirsung kanalı %30 vakada tüm sekresyonları taşır iken, santorini kör uçla sonlanır. Santorini ise %10 vakada tüm sekresyonları taşır, wirsung küçük veya yoktur. Ancak bu anatomik yapının çeşitli varyasyonları olabilir.

Koledok ve duktus pankreatikus genellikle ile ampulla hepatopankreatikus (Ampulla Vateri) denilen bir odacığa ortak olarak açılırlar. Ampullanın etrafındaki kas düzenine oddi sfinkteri denir. Bu sfinkter plexus hepaticus ve sağ nervus vagusun her ikisinden de gelen ayrı bir n. gastroduodenalis tarafından innerve edilir (14).

1. 5. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas hem ekzokrin hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Pankreas bezinin % 80'ini ekzokrin doku, % 2'sini endokrin doku, %18'ini kanal, sinir, damar ve bağ dokusu oluşturur. Bezin endokrin sekresyonu Langerhans adacıkları tarafından salgılanır. Langerhans adacıkları morfolojik ve boyanma özellikleri ile birbirinden ayrılan 3 tip hücreden oluşur. Bu hücreler glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan insulin ve glukagon hormonlarını salgırlar (15).

Alfa Hücreler → Adacıkların % 10-20'sini oluştururlar, Glukagon salgırlar,

Beta Hücreler→ Adacıkların % 60-80'nini oluştururlar, İnsulin salgırlar,

Delta Hücreler→Adacıkların %10'unu oluştururlar, Somatostatin salgırlar (15).

Pankreasın sindirim sıvısı incebarsağın üst bölümündeki kimusun uyarısı ile salgılanır. Kimusta bulunan besin maddelerinin tipi bir dereceye kadar bu salgının niteliklerini de belirler. Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500–2000 ml berrak izotonik ve alkali (Ph: 8,0–8,3) ekzokrin salgı yapılır. Salgılanan proteolitik enzimler tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz ve elastazdır. Bu enzimler inaktiftripsinojen, kemotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve proelastaz olarak salgılanırlar. Enzimler barsağa dökülünceye kadar inaktif haldedir ve bunu sağlayan tripsin inhibitörüdür. Proteolitik enzimleri salgılayan hücreler tripsin inhibitörünü de beraber salgırlar. Herhangi bir nedenle pankreas zedelenirse

bezden ve kanaldan dışarıya çıkan tripsin aktive edilir bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır. Sonuç olarak pankreas salgısı aktive olur, bir kaç saat içinde tüm pankreas dokusu sindirilebilir, akut pankreatit gelişir (15).

Akut pankreatitte daha etkin mekanizmanın aktive olmuş pankreas enzimlerinden çok aktif hale gelmiş polimorf nüveli lökositlerden salınan mediyatörler ve sitokinler olduğu düşünülmektedir. Sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Normal dokularda bulunmazlar. Dış kaynaklı bir uyarı hücreyi sitokin üretmek için uyarır. Ortaya çıkan sitokin kendisinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimini artırır. Akut pankreatite rol oynadığı düşünülen sitokinler; İnterlökin-1 (İL-1), İL-6 ve TNF (Tümör Nekrosiz Faktör) alfa olup ayrıca İL-2, İL-10, NO (nitrik oksid) ve serbest oksijen radikalleride akut pankreatitte oluşan lokal doku hasarı ve multipl organ yetmezliğinden sorumlu tutulmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda pankreatitte bu sitokinlerin etkinliğinin azaltılması veya oluşumunun engellenmesi ile uzak organ işlev bozukluğu azaltılabilmiş, sağkalım uzamıştır (16).

Pankreasdan salgılanan tripsinojenin tripsin haline dönüşmesinde duodenum mukoza hücrelerinden salgılanan enterokinaz rol oynar. Duodenumda bulunan enterokinaz enzimi tripsinojeni aktif tripsine dönüştürür. Aktif hale geçen tripsinde kemotripsinojeni aktif kemotripsine dönüştürür. Bu iki enzim endopeptidazdır ve proteinleri peptitlere ayırır. Bir ekzopeptidaz olan karboksipeptidaz ise peptitleri aminoasitlere parcalar. Karbonhidratlar pankreatik amilaz tarafından sindirilir. Pankreatik lipaz ise kolesterol esteraz ve fosfolipaz enzimleri ile birlikte yağ sindiriminde rol alırlar. Nükleik asitleri yıkan enzimler ise ribonükleaz ve deoksiribonükleaz enzimleridir. Pankreas sindirim sıvısında bu enzimlerin yanısıra su ve bikarbonat iyonları salgıda yer alan iki önemli elemandır (14).

Pankreas salgısını düzenlenmesi hem nöral hemde hormonal yol ile olur. Sinirsel uyarıdan N. vagus sorumludur. Mide sekresyonunun sefalik ve gastrik fazı ortaya çıktığında N. Vagus yolu ile pankreas uyarılır. N. Vagus direkt uyarı ile enzimden zengin düşük volüm salgıya neden olur. N. Vagus aynı zamanda mide asit salgısını artırarakta indirekt olarak ekzokrin salgı üzerine etki eder. Hormonal yol ise besinlerin ince barsağa geçişi ile oluşan intestinal duvar gerilmesi ile salgılanan sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile başlar. Sekretin ile pankreastan bol miktarda bikarbonat ve su salgılanırken kolesistokinin ile sindirim enzimi salgılanır.

Pankreas ekzokrin sekresyonu esas olarak kolesistokininin tarafından uyarılır, ancak bir kaç diğer nöroendokrin ajanda bu uyarıda rol oynarlar. Bunlar asetilkolin, vazoaktif intestinal polipeptit, gastrin salgılatıcı polipeptit, substance P olarak sayılabilir. Pankreasın ekzokrin salgısının inhibisyonu ise Somatostatin tarafından sağlanır (17).

1.6. Akut Pankreatit

Pankreas cerrahların gerekli olmadıkça dokunmaktan bile çekindikleri insan vücudundaki belki de en kötü şöhretli organıdır. Akut pankreatit; pankreas bezinde sentezlenen sindirim enzimlerinin bez içerisine sızmasıyla başlayan, bezin sindirimi (otodigesyonu) sonucu oluşan bakteriyel olmayan inflamasyondur. Tipik olarak karın ağrısıyla başlayan, kan ve idrarda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile seyreden inflamatuvar bir hastalıktır (18). Akut pankreatitin kliniği değişken olup, hafif karın ağrısından çoklu organ yetmezliğine ve ölüme kadar değişen geniş bir klinik tabloyu kapsamaktadır. En sık karşılaşılan semptomlar karın ağrısı, bulantı ve kusmadır (19). Ancak akut pankreatitli hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran sepsis, şok, solunum ve renal yetmezlik gibi ek komplikasyonlar gelişebilir. Ülkemizde akut pankreatitin insidansı ile ilgili yeterli çalışmalar mevcut olmamakla birlikte ABD’de yapılan bir çalışmada her yıl %10-20’si ciddi olan ve 3000’den fazlası ölüm ile sonuçlanan 300 000 yeni vaka görülmektedir. Pankreatit ABD de her yıl 4000 ölümden sorumlu olmakla beraber yıllık maliyeti iki milyon dolardan fazladır. Bu hastalığın altında yatan nedenlere yönelik yapılan oldukça fazla sayıdaki araştırmaya rağmen patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Dolayısı ile tedavisinde de henüz etkin bir yöntem geliştirilememiştir. Akut pankreatit halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır (20).

1.6.1. Akut Pankreatitte Etyolojik faktörler

Akut pankreatit karmaşık bir etyolojiye sahiptir; hastalığın ortaya çıkış sürecinde çok sayıda farklı faktör sorumlu bulunmuşsa da bazı olgularda belirlenebilir ve anlamlı hiçbir etken ortaya konamamaktadır. Bu karmaşık tabloya rağmen tüm olguların %80’inden çoğunda temel olarak iki ana neden karşımıza çıkar: safra yolu taşları ve alkol kullanımı (21). Akut pankreatit etyolojisi Tablo 1’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

1. 6. 1. 1. Safra Yolu Taşları

Ülkemizde AP'nin en sık sebebi safra yolu taşlarıdır. Safra taşı varlığında AP oluşma riski erkeklerde daha fazla olmasına rağmen, safra taşları kadınlarda daha fazla görüldüğü için safra taşlarına bağlı pankreatit kadınlarda daha fazla görülmektedir. Safra taşlarına bağlı gelişen AP'de pankreatit oluşumu ile taşın büyüklüğü arasındaki ilişki de önemlidir. Safra taşının çapı 5 mm. den küçük ise AP daha kolay gelişmektedir. Bu küçük taşların sistik kanaldan geçip ampullada obstürüksiyon yapmaları ile ilişkilidir (22).

Biliyer sludge (safra çamuru); 5 mm. den küçük taşları bulunduran kesedeki visköz bir süspansiyondur. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Bu hastaların safralarında genellikle ile kolesterol monohidrat kristalleri ve kalsiyum bilirubinat granülleri görülür. Safra çamuru fonksiyonel veya mekanik safra stazlarında ortaya çıkmaktadır. Ancak safra çamuru ile AP arasındaki ilişki ispatlanamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda safra çamuru bulunan pankreatitli hastalar da yapılan kolesistektomilerin daha sonraki pankreatit ataklarını önlemede faydalı olduğu gözlemlenmiştir (22).

1.6.1.2. Alkol Kullanımı

Akut pankreatit etyolojisi ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. ABD, Güney Afrika Cumhuriyeti ve Avustralya gibi aşırı alkol tüketilen ülkelerde AP' nin etyolojisinde % 50'den fazla alkol rol oynamaktadır (23). Yine yapılan çalışmalarda kronik alkoliklerin yaklaşık olarak %10-15'inde AP gelişmektedir. Alkolik pankreatitlerde mortalite oranları biliyer pankreatitlere nazaran daha düşüktür. Alkolün AP'ye nasıl yol açtığı henüz tam olarak tespit edilememiştir. Alkol, asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin sentezini artırabilir. Yine alkolün oddi sfinkter fonksiyonunu bozarak etki edebileceği ileri sürülmüştür. Diğer bir teoride ise alkolün ya da bir metabolitinin doğrudan pankreas üzerine zararlı etkilerinin olabileceğidir (24).

Alkole bağlı akut pankreatitlerin kronik pankreatit zemininde gelişebileceği bilinmektedir. Migliori'nin yapmış olduğu bir çalışmada pankreatik nekroz nedeni ile cerrahi uygulanan akut alkolik pankreatitli 6 hastanın pankreaslarının histolojik incelemelerinde hem akut hemde kronik pankreatite ait değişiklikler tespit edilmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise akut alkolik pankreatit geçiren

hastaların bir kısmında ise alkol alımı devam etmesine rağmen daha sonraki dönemlerde pankreatit atağı oluşmadığı ve kronik pankreatitinde gelişmediği izlenmiştir (25).

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri (17)

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

1.6.1.3. İlaç Kullanımı

Akut pankreatiterin gelişmesinde ilaçların rolü düşük olup % 2 civarındadır (37). 2007 yılında kliniğimizde yapılan retrospektif bir çalışmada ise bu oran % 4,7 olarak bulunmuştur (26). İlaçlara bağlı gelişen AP'de prognoz iyidir, mortalite nadirdir. Vakaların çoğu % 86'sı histopatolojik olarak interstisyel formdadır.

Pankreatitin ilaça bağlı olduğunu söyleyebilmek için aşağıdaki kriterleri içermelidir;

- Pankreatit ilaç kullanımına başlandıktan sonra ortaya çıkmış olmalıdır.
- Pankreatitin başka belirgin bir nedeni bulunmamalıdır.
- İlaç kesilince klinik ve histolojik tablo düzelmelidir.
- İlaç yeniden başlanınca nüks gelişmelidir.

Akut pankreatite yol açtığı ispatlanmış olan ilaçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Akut pankreatite yol açan ilaçlar

• Sülfonamidler	• Tetrasiklinler
• Oral kontraseptifler	• Mercaptopurine
• Azathioprine	• 2', 3'- dideoxynosine
• Furosemide	• Thiazideler
• Valproic asit	• Ethanol
• Methanol	• Pentamidine
• Organophosphate insektisitler	• ACE inhibitörleri

1.6.1.4. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz ajanlarla oluşan pankreatitin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Pankreatite yol açtığı tespit edilen enfeksiyöz ajanlar Tablo 3'de yer almaktadır.

1.6.1.5. Cerrahi Müdahaleler

Pankreasa komşu organları ilgilendiren operasyonlar (gastrektomi, safra yolu cerrahisi, splenektomi), kardiyopulmoner by-pass operasyonları, torasik operasyonlar ve renal transplantasyonlardan sonra görülebilmektedir. Perioperatif pankreasa doğrudan olan travmalar, pankreas kan dolaşımının bozulması, perioperatif peryotta oluşan hipotansiyon ve pankreatik sıvıdaki tripsin inhibitör

seviyelerinin azalması patogeneizde rol oynayabilir. Cerrahi müdahalelerden sonra gelişen AP. de asıl problem tanı koymadaki zorluktur. Postoperatif dönemde kullanılan ilaçlardan dolayı karın ağrısı gibi klinik semptomlar olmayıp fizik muayene bulgularıda silikleşmiştir. Dolayısı ile tanı gecikmekte ve mortalite de yüksek oranda olmaktadır. Yapılan bir çalışmada mortalite oranı %17 olarak bulunmuştur (27).

Tablo 3. Pankreatite yol açabilen enfeksiyonlar

Virüsler	Bakteriler	Funguslar	Parazitler
Kabakulak	Mycoplasma	Aspergillus	Toxoplasma
Coxsackievirüs	Legionella		Criptosporidium
Hepatit B	Leptospira		A. lumbricoides
CMV	M. avium		
Varicella Zoster	Tbc		
Herpes simplex	Salmonella		
HIV			

1.6.1.6 Metabolik Hastalıklar

Hipertrigliseridemi: Serum trigliserit konsantrasyonun 1000mg/dl’yi aşması AP ataklarına neden olabilmektedir. Patogenezi açık olmamakla birlikte, pankreatik lipazın trigliseritleri serbest yağ asitlerine dönüştürdüğü ve açığa çıkan serbest yağ asitlerinin pankreatik dokuya zarar vermesi muhtemel görünmektedir. Ayrıca serbest yağ asitleri pankreas mikrosirkülasyonunu bozarak pankreatik dokuda iskemiye neden olabilmektedir (24). Hipertrigliseridemiye bağlı gelişen AP’ler tüm AP’lerin %1,3–3,8’ini oluştururlar. Yine bazı lipoprotein bozukluklarında özellikle Frederickson tip-I, tip-IV ve tip-V hiperlipoproteinemilerde pankreatit gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (28).

Hiperkalsemi: Hiperkalsemiye yol açan nedenler (Hiperparatiroidizm, Paratiroid adenomu, myeloma, aşırı D vitamini alımı, Familyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi, TPN, kalsiyum karbonat içeren antiasitlerin uzun süreli kullanımı) AP. de yol açabilmektedir. Patogeneizde kalsiyumun pankreatik kanalda birikmesi ve parankim içinde tripsinojenin kalsiyum tarafından aktive edilmesi ileri

sürülmektedir. Hiperparatiroidisi olan hastalarda AP gelişme insidansının % 0,2–1,5 olduğu gösterilmiştir. Akut pankreatitli 1475 hastayı kapsayan bir çalışmada hiperparatiroidi oranı % 0,4 olarak bulunmuştur (29).

1.6.1.7. Tümörler

Eğer akut pankreatitle gelen bir hastada safra yollarına ait bir patoloji ya da alkol öyküsü yoksa bir tümörün bulunması olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır. ABD istatistiklerine göre, akut pankreatit tanısı alan 100 hastanın 1–2’sinde pankreas, koledok alt ucu, Ampulla Vateri yerleşimli maligniteler görülmektedir (30). Bu tümörler için akut pankreatit atağı hastalığın ilk manifestasyonu olabilmektedir. Söz konusu tümörlerin varlığında akut pankreatit gelişimi obstruksiyona ve sekresyonun devam etmesi nedeniyle gelişen duktal hipertansiyona ikincil gibi gözükmetedir (30).

1.6.1.8. Travma

Nedeni ne olursa olsun, majör travmalar ve yanıklar sıvı–elektrolit dengesinde önemli değişikliklere, hormon ve sitokin şebekesinde yeni düzenlemelere ve vital organların korunmasına yönelik perfüzyon şiftlerine yol açmaktadırlar. İşte bu nedenlerden ötürü, majör travma nedeniyle yoğun bakım koşullarında takip edilen hastalarda her tür değişkenden bağımsız olarak akut pankreatit gelişimi sürpriz yaratmaz (31).

By-pass ve kalp nakli gibi ciddi hipotermi ve ekstrakorporeal dolaşım düzeneklerinin eklendiği kontrollü travmalardan sonra da akut pankreatit olguları görülmektedir. Burada altta yatan mekanizmanın daha çok dokuya özgün perfüzyon değişiklikleriyle bağlantılı olduğu düşünülebilir (31). Benzer mekanizmaların yoğun bakım koşullarında gözlemlediğimiz akalkülöz kolesistit, stres ülserleri ve non – okluzif mezenter iskemiler için de geçerli olduğu hatırlanmalıdır.

1.6.1.9. Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatografi (ERCP)

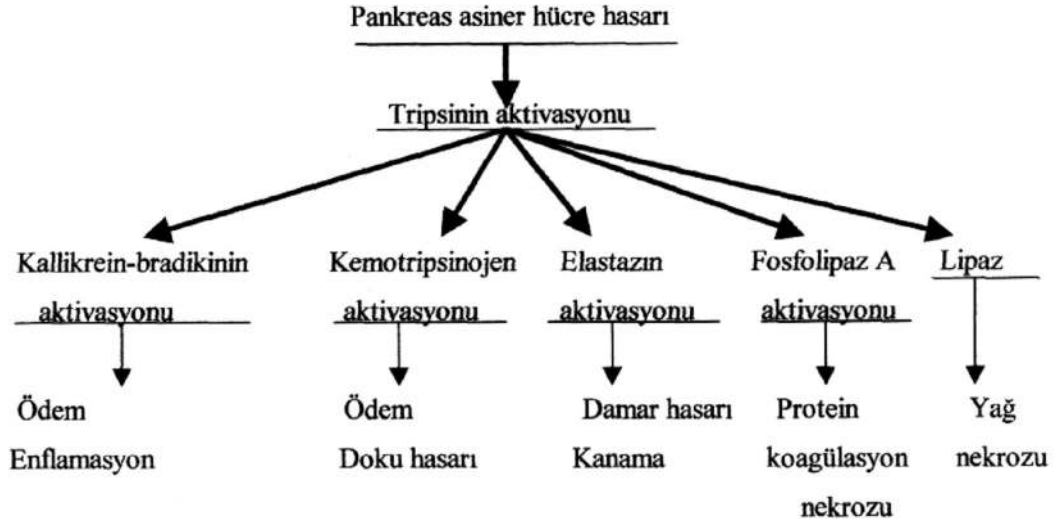
Bugün gelişmiş merkezlerde girişimsel olmayan görüntüleme modalitelerinin (örneğin Manyetik Rezonans Kolanjio-Pankreatografi, Dinamik Pankreas Tomografileri) gündeme gelmesiyle birlikte en azından radyolojik anatominin belirlenmesinde ve tıkaçıcı patolojilerin lokalizasyonunun saptanmasında kullanımı ciddi ölçüde azalmış olsa da, safra yolları ve pankreas kanalının pek çok

patolojisinde hala en önemli cerrahi-dışı girişimsel yöntem ERCP'dir. En deneyimli merkezlerde bile işlem sonrasında %10 ile 20 oranlarında, genellikle hafif formda pankreatit olguları gözlenmektedir. Bu haliyle pankreatit ERCP'nin doğal bir komplikasyonu olarak algılanır olmuştur (32).

1.7. Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatitin patogenezi ile ilgili birçok teori olmasına rağmen patogenezi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. En çok kabul gören görüş, pankreas içerisindeki inaktif proenzimlerin aktif hale geçmeleri ve bezin kendi kendini sindirmesi olayıdır (25).

Bu enzimler ya doğrudan beze zarar verirler, ya da oluşturdıkları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şoka, respiratuvar distrese, böbrek yetmezliğine, kardiyak aritmiye ve ölüme neden olurlar (25). Daha önce sunulan etyolojik faktörler tripsinojenin tripsine aktivasyonuna ve tripsinin etkisiyle fosfolipaz A, elastaz, lipaz gibi diğer proenzimlerin aktive olmasına yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tripsinin ve diğer proenzimlerin aktivasyonunda pankreas asiner hücre içerisindeki lizozomal enzimlerin rol oynadığı bildirilmiştir (Şekil 2) (33). Aktive olan enzimler safra asitlerinin deterjan etkisi ile birlikte hücre membranlarını, kan damarlarının elastik liflerini sindirmekte; vasküler harabiyet ile birlikte interstisyel ödem, kanama ve pankreas ve çevre dokularda yağ nekrozu gelişmektedir. Tripsinin etkinleştirdiği kallikrein-bradikinin sisteminin etkisiyle damar permeabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşur. Bu vazooaktif peptitlerin dolaşımında artması sonucunda hipotansiyon ve şok meydana gelir. Tripsinin aktive ettiği protein parçalayıcı bir enzim olan elastaz ve lipid parçalayıcı enzim olan fosfolipaz A parankim ve vasküler yapılarda yıkıma neden oldukları gibi dolaşıma karışarak sistemik etkilere de neden olurlar (34). Lipaz safra asitlerinin varlığında yağ nekrozuna yol açarak pankreasın kendi kendini sindirmesinde rol oynar (35). Dolaşıma katılan fosfolipaz A akciğerlerde surfaktan hasarı oluşturarak, pankreatit olgularında Adult Respiratuvar Distress Sendromu'na (ARDS) neden olur. AP'de ayrıca pıhtılaşma, fibrinoliz ve kompleman sistemleride aktive olur (36).



Şekil 2. Akut Pankreatit Fiziopatolojisi

Tripsinin aktif forma nasıl geçtiği bilinmemektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında oluşturulan pankreatitlerde tripsin duodenal enterokinaza ihtiyaç duymadan aktif hale geçmiştir, ancak hangi mekanizma ile aktif forma geçtiği açık değildir (37). Katepsin B ve tripsinojen dahil diğer sindirim enzimleri gibi lizozomal enzimlerin kolokalizasyonu asiner hücrelerdeki unstable vakuollerde meydana gelir. Asiner hücrelerde bu iki grubu enzim golgi aygıtında ayrı tutulur. Pankreatitin erken döneminde katepsin B asiner vakuoller içinde tripsinojenden, tripsinojen aktivasyon peptidini ayırarak tripsinin intrapancreatik aktivasyonuna yol açar. Sonra vakuoller rüptüre olur ve aktif tripsin salınır. Salınan tripsin fazla miktarda olduğundan pankreasın normal defans mekanizmalarının kapasitesi aşılır. Sonuçta pankreatik dokuda hasar oluşur (37).

Tripsinin intrapancreatik salınımı, daha fazla tripsin ve diğer pankreatik enzimlerin (elastaz, kemotripsin ve fosfolipaz) salınımına yol açar. Tripsin aynı zamanda diğer enzim sistemlerini de (kompleman, kallikrein-kinin, koagülasyon, fibrinolizis) aktive eder. Elastaz damar duvarındaki bağ dokusunu tahrip ederek kanamaya yol açar. Lipaz safra asitleri varlığında trigliseridleri parçalayıp yağ nekrozuna yol açar. FosfolipazA ise hücre duvarındaki fosfolipidlerden lesitin, izolesitin, lizosefalini ortaya çıkarıp, koagülasyon nekrozuna yol açar. Bradikinin-

kallikrein vasküler permeabiliteyi artırarak vazodilatasyon, ödem ve şok gelişimine katkıda bulunurlar (37).

Aktif pankreatik enzimlerin intrapankreatik salınımı pankreatik otosindirimi başlatarak kısır döngüye yol açar. Böylece harabiyet pankreas bezi boyunca ve peripankreatik dokulara doğru yayılır. AP’de asiner hücre ölümü hem nekroz hem de apoptosiz ile gerçekleşmektedir. Asiner hücre ölümünün şekli AP. in ciddiyetini belirlemede önemli bir yere sahiptir. Yapılan deneysel pankreatitlerde apoptosizin indüksiyonunun pankreatitin şiddetini azalttığı, inhibisyonunun ise şiddetini artırdığı tespit edilmiştir (38).

Salaju ve arkadaşlarının (39) yapmış oldukları deneysel bir çalışmada E 64-d (güçlü spesifik ve irreverzibl bir cathepsin B inhibitörü) kullanılarak cerulein ile oluşturulan tripsinogen aktivasyonunun önlendiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada kathepsin B inhibisyonunun pankreatitin önlenmesinde ve tedavisinde rolü olabileceği gösterilmiştir. Buna karşın Halangk ve arkadaşlarının (40) yapmış oldukları deneysel bir çalışmada spesifik bir tripsin inhibitörü kullanılarak tripsinogenin tripsine dönüşümü tamamen inhibe edilmiş, buna rağmen yine de AP oluşturulmuştur. Halangk ve arkadaşları (40) bu deneyin sonucunda tripsinogen aktivasyonunun intrapankreatik proteolitik kaskadın başlatıcı bir faktörü olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Akut pankreatitte en erken olaylar asiner hücreler içerisinde başlamaktadır. Asiner hücre hasarı ile birlikte pankreasta otodigesyon başlamakta, pankreasdaki lokal inflamatuvar reaksiyon belirgin ise sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ortaya çıkmaktadır. SIRS ise uzak organlarda hasara ve multiple organ disfonksiyon sendromuna (MODS) yol açmaktadır. MODS ise pankreatitdeki morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (40).

Son zamanlarda AP’in patogenezi çeşitli hayvan deneylerinde oluşturulan pankreatit olgularında hücresel düzeyde araştırılmıştır. AP’de mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile karakterize inflamatuvar cevabın başlamasın da santral rol oynadığı tespit edilmiştir. AP’in indüksiyonundan sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda özellikle akciğer ve kolonda endotelial bariyerin bozulmasına neden olur. Akut akciğer yetmezliği, pankreatik sepsis, MODS gibi mortaliteye neden olan klinik tablolar

enterik endotel disfonksiyonu ve permeabilite artışı sonucu oluşan bakteriyel translokasyon ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik değişime aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, platelet aktive edici faktör, lökotrienler, oksijen radikalleri diğer mediatörler neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve sonuçta pankreatik nekroz gelişir. Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelik ile tümör nekrosiz faktör alfa salgılanır. Daha sonra tümör nekrosiz faktör alfanın etkisiyle İnterlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) salgılanır. Bu mediyatörler sistemik yanıtta anahtar rol oynarlar. İnterlökin-10 (IL-10) ve indüklenebilir nitrik oksit (INOS) ise oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynarlar (41). Akut pankreatitin patogenezi ile ilgili birçok teori oluşturulmuştur. Bunlardan bazılarını inceleyecek olursak;

1.7.1. Ortak Kanal Teorisi

Safra yolu taşlarının vater ampullasını (ortak kanal) tıkayarak pankreatik kanalda safra reflüsüne neden olduğu öne sürülmektedir. Safra dekonjuge safra tuzlarını ve lesitini içermektedir. Pankreatik sıvıda bulunan fosfolipaz A enzimi safra tuzlarının ortamda bulunması ile aktive olmakta lesitini, izolesitine çevirmektedir. Sonuçta pankreatik kanalın mukozal bütünlüğünün bozulduğu ve aktive olan pankreatik enzimlerin pankreas içerisine sızdığı ileri sürülmüştür. AP geçirmiş hastaların % 20'sin de yapılan radyolojik incelemelerde % 52–67 oranında safranin pankreas kanalı içerisine geçtiğinin gösterilmesi bu teoriyi desteklemektedir (42).

1.7.2. Obstrüksiyon-Sekresyon Teorisi

Duktal basınç artışı ve buna bağlı olarak duktal kanalın yırtılması neticesinde pankreatik enzimlerin parankime sızması ile olmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda pankreatik kanalın tam obstrüksiyonu ödematöz pankreatite yol açarken kanalın kısmi obstrüksiyonu pankreatik hipersekresyona yol açarak daha şiddetli pankreatite neden olmaktadır (42).

1.7.3. Duodenal Reflü

Duodenal içeriğin ampulla vaterden pankreatik kanala reflüsü ile duodenal enterokinazlar pankreatik kanala geçmekte böylece duodenumda aktive olması

gereken pankreatik proenzimler pankreasta aktive olmakta ve pankreatite yol açmaktadır. Duodenum içi basıncın arttığı durumlarda yine oddi sfinkter yetersizliği veya disfonksiyonu söz konusu olduğu durumlarda duodenal içeriğin pankreatik kanala reflüsü görülebilmektedir. Bunun klinikteki örneği; subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmiş hastalarda postoperatif dönemde görülen akut pankreatitlerdir (42).

1.7.4. Pankreatik Kanal Geçirgenliğinin Artması

Akut alkol alımı, akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler sonucunda pankreatik kanalın geçirgenliğinin artması sonucu pankreatit gelişmektedir. Ancak burada pankreatik enzimlerin nasıl aktive oldukları tam olarak bilinmemektedir.

1.7. 5. Enzim Otoaktivasyonu

Mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

1.7.6. Pankreatik İskemi

Pankreasın dolaşım bozukluğunda inflamatuvar bir cevap ile pankreatit gelişebilmektedir. Yapılan deneysel akut pankreatit modellerinde AP'in erken evrelerinde mikrosirkulatuvar değişiklikler (vazokonstrüksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma, progressiv iskemi) gösterilmiştir. Bu değişiklikler vasküler permeabilityi artırmakta ve pankreasta ödeme yol açmaktadır. Oluşan vasküler hasar, lokal mikrosirkulatuvar yetersizliğe bu da pankreatik hasarın daha da artmasına yol açmaktadır. Hasarlı dokuların reperfüzyonu; serbest oksijen radikallerinin (SOR) ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınımına bu da daha ileri bir hasara yol açabilmektedir (43).

1.8. Pankreatit Patolojisi

Patolojik olarak incelendiğinde pankreasda ilk olarak, pankreasın intertisyel septumu boyunca yer alan yağ dokusunda nekroz ve az miktarda PNL infiltrasyonu şeklinde oluşur. Başlangıçta asiner hücreler sağlamdır. Pankreas intertisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik değişiklikler oluşur. Bu tablo ödematöz pankreatit olarak adlandırılır. AP olgularının % 70-80'inde patoloji bu haliyle sınırlı kalma eğilimi gösterir. Bu aşamadan sonra olaya glandüler hücreler ve

yağ dokusunun koagülasyon nekrozu eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu gelişir. Nekroz pankreasın tümünü uniform olarak tutmayabilir. Nekrotik alanlar arasındaki sağlam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarlarının aktive elastaz nedeni ile tahrip olması sonucu hemorajik pankreatit gelişir. Hemoraji cilt altına kadar ulaşabilir. Nekrotik dokular, pankreatik sıvı, kan ve yağ damlacıkları pankreas içinde veya kenarında birikerek psödokistlere neden olurlar. Aktive olmuş pankreas enzimleri ve inflamatuvar hücrelerin peritona irritatif etkileri sonucu sıvı koleksiyonları oluşur. Bu sıvı sıklıkla omentum minusta olmak üzere intraperitoneal (asit), diyafragmatik lenfatikler yoluyla intraplevral (plevral effüzyon) olabilir. AP'ye bağlı plevral effüzyon sıklıkla sol tarafta görülür. Nekrotik materyal ve pankreas sıvısı içeren koleksiyonların enfekte olması sonucu pankreas abseleri meydana gelebilir. Pankreatit seyri sırasında uzak doku ve organ lezyonları da gelişebilir. Bunlar; yağ nekrozu, subkutan ve intramedüller osseoz, aseptik epifiziyel nekroz olarak sayılabilir.

Akut pankreatitte neden olan etyolojik faktör ne olursa olsun patolojik seyir benzerdir. Akut pankreatit patolojik olarak iki gruba ayrılır.

1.8.1. Akut Ödematöz Pankreatit

Akut interstisyel pankreatit olarak da adlandırılır. Etiyolojisi ne olursa olsun tüm akut pankreatitlerin % 80'i bu formdadır. Pankreas makroskopik olarak büyük, etraftaki mezenter ve omentumda beyazımsı gri renkli sertçe yağ nekrozu alanları dikkati çeker. Yağ nekrozu ödematöz pankreatitte çok fazla değildir. Karın içinde genellikle ile açık pembe renkli bir sıvı vardır. Pankreatik inflamasyon hafif olup, kendi kendini sınırlar parankimal hasar minimaldir. Nadiren hafif interstisyel fibrozis vardır. Seyrek olarak minimal yağ nekrozu bulunabilir. İnflamasyonun düzelmesinin ardından, pankreas çoğu kez sekel bırakmadan iyileşir (43).

1.8.2. Akut Nekrotizan Pankreatit

Tüm akut pankreatitlerin % 20'sini oluşturur. Makroskopik olarak bez ödemli ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda duodenum, kolon ve mide komşu organlarda belirgin ödem vardır. Yaygın yağ nekrozu saptanır. Retroperitoneal bölgede ağır olgularda kolon mezosunda ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır. Mikroskopik olarak bezin tümü nekroze olabileceği gibi arada sağlam pankreas

dokuları da kalabilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini besleyen kapiller arteriol ve venüllerindeki tıkanmalardır. Prelobüller damarların tıkanması nekroz için tipiktir. Mikroskopik olarak nekroz alanlarının yanında ödemli mononükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür (44).

1.9. Klinik Bulgu ve Semptomlar

Akut pankraetitte hastaların ilk ve en önemli şikâyetleri karın ağrısıdır. Karın ağrısı genellikle ile epigastriumdan başlayıp sırta doğru yayılan, kuşak tarzında, künt ya da batıcı tarzda sürekli bir ağrıdır, bazen sol omuza da yayılabilir. Hafif pankraetitli olgular da ağrı genellikle ile 1–3 gün devam eder, daha uzun süren ağrı pankreatitin şiddetli olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Ağrı genellikle ağır bir yemeği veya alkol alımını takiben ortaya çıkar. Epigastrik hassasiyet ve rahatsızlık hissi akut pankreatitin değişmez bulgusudur. Hastalar genellikle fetal pozisyonda hareketsiz yatmayı tercih ederler.

Pankreasın retroperitoneal yerleşimli olması nedeni ile hastalığın başlangıcında şiddetli karın ağrısı olmasına rağmen fizik muayenede hassasiyet ve defans olmayabilir.

Defans ve rebound %30–40 hastada görülür. Bu nedenle akut karın ağrısı olan ancak fizik muayenede karın muayene bulguları normal olan hastalarda akut pankreatit ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Karında hafif bir distansiyon vardır. Pankreatik flegmon, apse, psödokist gibi durumlar yok ise ele gelen bir kitle-dolgunluk yoktur. Barsak sesleri azalmıştır veya yoktur. Bulantı, kusma ve öğürme hastaların %80' ninde vardır. Bu hastalara nazogastrik tüp takılması bulantı ve kusmaları azaltmaktadır. Yine hastaların %60-90'ında ateş mevcuttur. Ateş sıklıkla subfebril olup enfeksiyon anlamına gelmez. Yüksek ateş varlığında ise; infekte pankreatik nekroz, abse, pnömoni ve kolanjit gibi septik olaylar tabloya eklenmiş olabilir. Akut pankreatitli hastalar da sarılık, ciltte periumblikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber boşluklarda (Grey Turner belirtisi), inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) mavimsi-mor ekimotik lezyonlar görülebilir. Bu cilt lezyonları peripankreatik alandan retroperitoneal bölgeye ve buradan fasiyal tabakalar boyunca subkutan alana kan veya kanlı asidin yayılması ile oluşan, nadir rastlanan hemorajik pankreatiti gösteren cilt lezyonlarıdır (45).

Akut pankreatitli olguların % 20-40'ında inflamatuvar olayın diyafragmatik lenfatikler aracılığı ile toraksa geçmesi ve sistemik dolaşımdaki toksik maddelerin akciğerlerdeki harabiyetine bağlı pulmoner semptom ve bulgular görülebilir. Hastaların % 30'unda solda daha sık olmak üzere her iki diyafragmada elevasyon, yine solda daha sık olarak plevral effüzyon, akciğer alt loblarında infiltrasyon ve atelektazi akut pankreatite eşlik eden bulgulardır. Akut pankreatitli hastalarda %20 oranında ARDS gelişir. ARDS hastalığının şiddeti ile paralel olup, kötü prognoz işaretidir (46).

Akut pankreatitli hastalarda hipotansiyon ve taşikardiden ağır şoka kadar değişen derecelerde kardiyovasküler depresyon oluşabilir. %30-40 oranında görülen bu duruma; kusma, retroperitoneal alana plazmanın kaçışı, hemorajiler ve atonik barsak lümeninde sıvı birikmesi neden olur.

Hastalarda kötü prognozu gösteren diğer bir bulgu hipokalsemik tetanidir. %1 oranında görülür. Sarılık hastaların %30'unda görülür. Subkutan yağ dokudaki nekroza bağlı olarak eritema nodozum benzeri lezyonlara hastalığının ileri evrelerinde rastlanabilir. Akut antral gastrit ve duodenite bağlı minor mukozal kanamalar olguların %20' sinde görülebilir. Abse veya psödokistin gastraintestinal kanala veya safra yollarına fistülizasyonu sonucu melena gelişebilir. Ancak nadiren kan transfüzyonu gerektirecek şiddette kanamaya neden olurlar (47).

Ağır pankreatitte %40 oranında psödokist gelişir. Psödokistler %30 oranında ele gelen kitle şeklinde kendini gösterirler. Hastaların % 3-7'sin de pankreas absesi gelişir. Pankreas absesinin mortalite oranı %25-35 olup, psödokist ve nekrotik alanların enfekte olması sonucu geliştiği kabul edilir. Pankreas nekrozu bölgesel veya yaygın, yüzeysel veya parankimal olabilir. Akut atakların ortalama 7-10 gün sonrasına kadar nekrotik alanlar % 60 sterildir. Pankreas apsesi geç komplikasyon olup, 1-4 hafta sonra gelişir (48).

Hastaların % 80'ninde oligüri, proteinüri ve lökositüri görülebilir. % 20-25 oranında akut böbrek yetmezliği görülebilir ve bu durum % 50 fatal seyreder. Yine renal ven trombozu ve renal kortikal nekroz, nekrotizan pankreatitin fatal komplikasyonlarıdır. Akut pankreatitte klinik bulgular genellikle doğru tanı için yönlendirse de bunu laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile desteklemek gerekir. Yaklaşık % 5 hastada doğru tanı laparotomi ile konabilir. Çocuk hastalarda

genellikle aile hikayesi veya travma öyküsü vardır. Ailesel pankreatit olgularında ağrı atakları genellikle 10 yaşın altında görülür. Genç erişkinlerde genellikle alkol alımı, 40–70 yaş arası popülasyonda ise genellikle safra taşı öyküsü vardır (17, 37).

1.10. Tanı

1.10.1. Laboratuvar Bulguları

Akut pankreatit tanısı için klinik bulgular esas alınır. Tanı laboratuvar ve radyolojik bulgular ile doğrulanır. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Ucuz, hızlı, basit pek çok yerde bakılabiliyor olması amilazı değerli kılmaktadır. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği olan hastaların sadece % 65’inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların % 95’inde amilaz düzeyi yüksek bulunmuştur (17,37).

Serum amilaz düzeyi akut pankreatit atağının başlaması ile birlikte ilk 6 saat içerisinde normalin 2,5–3 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. Serum amilaz değeri 1000 IU/dl’nin üzerinde olduğunda bu biliyer pankreatit için önemli bir bulgudur. Bu değerin altında olduğunda ise alkolik pankreatitten şüphe edilmelidir. Hiperlipidemiye bağlı olan akut pankreatitlerde ise amilaz değeri normal olabilmektedir. Pankreatit atağının başlamasından kısa süre sonra idrar amilaz klirensi yükselir, bu nedenle serum amilaz konsantrasyonu normale geriler. Bu nedenle serum amilaz değeri normal olarak bulunabilir. Bu durumda idrar amilaz düzeyini ölçmek daha yararlı olacaktır. İdrar da günlük 5000 IU/24h’in üzerinde amilaz değeri pankreatit için anlamlı olacaktır. Yine kronik pankreatitte önemli oranda parankim fibrozisine bağlı olarak amilaz sentezi yetersiz olduğundan, serum amilaz düzeyi akut atak sırasında normal olarak bulunabilir.

Bunun yanında yükselmiş olan amilaz düzeyi pankreatit düşünülen durumlarda önemli bir bulgu olsa da spesifik değildir. Yine akut pankreatitte amilazın renal klirensi önemli oranda artmaktadır. Pankreatitin şiddeti ile serum amilaz düzeyi arasında bir korelasyon yoktur (17,37).

$$\text{Amilaz Klirensi} = \frac{\text{İdrar amilazı} \times \text{Serum kreatitini}}{\text{İdrar kreatitini} \times \text{serumamila zi}} \times 100$$

Normal değer : %1–4

Akut pankreatitte : >% 6

Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükürük bezi (s-tip) kaynaklı olmak üzere iki tip izoenzimi vardır. Pankreatik izoamilazı akut ve kronik pankreatitte, pankreas psödokist ve apsesinde, pankreatik asit, pankreas tümörleri, pankreas travması, ERCP sonrası, koledokolitiazis, duodenal ülser perforasyonu, mezenterik iskemi, ileus, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde yüksek saptanabilir. Tükürük izoamilazı ise kabakulak, sialoadenit gibi tükürük bezi kökenli enfeksiyon, alkolizim, radyasyon, over kaynaklı kist ve tümörlerde, dış gebelik rüptürü, prostat tümörleri, akciğer kanseri, diabetik ketoasidoz, akrep sokması, makroamilazemi, intrakranial hemoraji, HIV enfeksiyonların da yüksek saptanabilir.

Tükürük izoamilazının molekül büyüklüğü fazla olduğundan serumda yüksek olduğu durumlarda idrar klirensi, glomerüller filitrasyona uğramayacağı için düşüktür. Bununla birlikte hastanın serum amilaz düzeyi yüksek ancak pankreatit ile uyumlu bir klinik tablosu yoksa elektroforezle enzim tipine bakılabilir.

Akut pankreatit tanısında kullanılan diğer bir laboratuvar parametresi Lipazdır. Lipaz sadece pankreatik kaynaklı olduğunda akut pankreatitin tanısında daha güvenli görünmektedir. Ancak ölçümü uzun sürdüğü için ve her yerde ölçülme olanağı olmaması nedeni ile rutin laboratuvar tetkiki olarak sık kullanılmamaktadır. Lipaz amilazdan farklı olarak akut pankreatit atağının başlangıcından 2–3 gün sonra yükselmeye başlar. Lipazda amilaz gibi pankreatit dışındaki bazı patolojilerde yükselebilir. Bunlar; kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter enfarktüsü, ileus gibi patolojilerdir (37).

Akut pankreatide eşlik eden diğer laboratuvar bulguları; lökositoz, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, elastaz, immünoreaktiftripsin, fosfolipaz A2, C-reaktif protein, pankreatik spesifik protein gibi serum belirleyiciler yüksek bulunabilir. Yapılan bir çalışmada serum alanin transaminaz düzeyinin 150 IU/l'nin üzerinde olmasının, %96 oranında biliyer pankreatitle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Yine akut pankreatitte serum kalsiyum düzeyinde, serum albumini ile eş zamanlı azalma gözlenir, ancak iyonize kalsiyum düzeyi çoğunlukla normaldir (17,37).

1.10.2. Radyolojik Bulgular

a)-Direkt karın ve akciğer grafileri: En sık görülen bulgu direkt karın grafisinde pankresa komşu barsak anslarında peristaltizimin azalması ve

dilatasyondur. Buna ‘sentinel loop’ denir. Gaz dolu sağ kolon veya transvers kolonda ani bir kesilme görülebilir. Bu bulgu inflamasyona komşu kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olur. Nadiren pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları görülebilir. Yine akciğer grafisinde sol diafragmada elevasyon, sıklıkla sol veya bilateral plevral effüzyon görülebilir (17,37).

b)-Ultrasonografi: Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33–90 oranında görüntüleyebilir. Lokalizasyon olarak pankreasın kolon gazının arkasında kalması görüntülemeyi zorlaştırır. Özellikle safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. Ultrasonografi akut pankreatitte ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonunu ve psödokisti gösterebilir (17,37).

c)-Bilgisayarlı Tomografi (BT): Pankreatitin tanı ve şiddetinin belirlenmesinde en önemli yöntemdir. Akut atağın başlangıç dönemindeki değerlendirmede klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen veya komplikasyondan şüphe duyulduğunda çekilmelidir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, enfeksiyonun tespitinde, perkutan iğne aspirasyonunda ve bazen tedavide oldukça faydalıdır. Akut pankreatitte komplikasyon gelişen hastalarda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespiti, tedavi için oldukça önemlidir (41).

d)-Manyetik Rezonans (MR): MR akut pankreatitin tanı ve evrelemesinde başarı oranı yüksek non invazif bir görüntüleme yöntemi olmuştur. Özellikle iyotlu kontrast maddeye karşı allerji ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda tercih edilmelidir. CT ile aynı başarı oranlarına sahiptir (41).

e)-Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatikografi (ERCP): Pankreatitte ERCP hem tanı hemde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Özellikle idiyopatik pankreatitte, duktal darlık, ampuller tümör gibi etyolojik nedenlerin araştırılmasında kullanılır. İdiyopatik pankreatitli hastalarda ERCP ile % 30–50 oranında etyoloji tespit edilebilmektedir. Ayrıca koledokolitiazis bağlı biliyer pankreatitte, kolanjinin eşlik ettiği pankreatitte erken dönemde ERCP yapılarak tedavi amaçlı sfinkterotomi yapılarak kanalda var olan taşlar temizlenebilmektedir. Yine ERCP biyopsi yapılmasında imkân sağlamaktadır (17).

1.11. Şiddetin Belirlenmesi

Pankreatit şiddetinin çeşitli metotlarla tahmin edilmesi hastalığın uygun ve yeterli tedavisini sağlamada kilit önem taşır. (49) Hafif ödematöz formla ciddi nekrotizan form arasındaki ayrımın, hastalık seyrinin erken bir döneminde yapılması çok büyük önem taşımaktadır. (9) Ayrıca olgularda şiddetin belirlenmesi tedavi ve prognoz açısından önem taşıdığı gibi erken uyarı komplikasyonlara erken müdahale anlamını taşır.

Hastaların yaklaşık %90'ı hafif bir klinikle seyretmesine karşın geri kalan olgular ağır bir klinik tablo ve komplikasyonlarla seyrederler ve yüksek mortalite gösterirler.(6) . Akut pankreatitte tanıda güçlükler yaşanması çeşitli skorlama yöntemleri üzerinde çalışmalara neden olmuştur. (6) Bu skorlama sistemlerinin yaygın kullanımı sonucu hastalar klinik çalışmalara daha standart ölçülerle dâhil edilebilmekte ve farklı kliniklere başvuran hastaların hastalık şiddetleri sağlıklı olarak karşılaştırılabilmektedir. (49)

Hastalığın şiddetini belirlemek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri önerilmiştir (Tablo- 4–7). Ban's, Agarwal-Pitchumoni, Ranson, Glasgow (Imrie), APACHE-II bu sistemlerdendir; birbirinin modifiye şekilleri ve farklı kriterler içermektedirler. APACHE-II hariç diğerlerinin 48 saat izleme gerektirmesi değerlendirmede zaman kaybı olarak önem taşımaktadır. Sistemler içinde günümüzde en çok Ranson, Glasgow (İmrie) kriterli ile APACHE-II (acute physiologic and chronic health evaluation) skorlaması kullanılmaktadır (6).

1.11.1. Ranson Kriterleri

Ranson, 1974'te şiddetli pankreatit olgularının erken dönemde belirlenmesini sağlamak üzere bir grup prognostik bulgu tanımlamıştır. Toplam 11 adet olan bu objektif kriterlerin 5'i hastanın ilk başvuru anında ve geri kalan 6'sı da başvurudan 48 saat sonra ölçülmekte ve kaydedilmektedir. Morbidite ve mortalitenin mevcut bulguların sayısı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eğer Ranson kriterlerinden pozitif bulunanlar 3'ten azsa beklenen mortalite pratik olarak sıfıra yakın kabul edilir. Üç ile beş kriterin pozitif olduğu olgu serilerinde mortalite oranları %10 ile 20 arasında değişmektedir. Pozitif Ranson kriteri sayısı 7'nin üstüne çıktığında beklenen mortalite %50'nin üzerindedir. Prediktif değerle ilişkili çalışmalarda yaygın kabul gören eşik değer 3 puandır (50).

Her ne kadar bu prognostik kriterler pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde kullanışlıysalar da tüm bu 11 kriterin de kaydedilme zorunluluğu ve gerçek prediktif profilin tamamlanabilmesi için 2 tam gün geçmesi gerekliliği önemli bazı sıkıntılar ve sakıncalar doğurmaktadır. Toplamda 48 saatlik bir gecikme, bu süre zarfında gelişmesi olası bir komplikasyonun önlenmesine yönelik önemli fırsatları kaçırmamıza neden olabilir. Ranson kriterleri hospitalizasyonun yalnızca ilk 48 saatlik dilimi için anlam ifade eder; daha sonraki dönem için herhangi bir değer taşımazlar. Son 30 yıl içerisinde bu kriterlerin modifikasyonuna yönelik çok sayıda anlamlı girişim olmuşsa da, günümüzde hala en sık tercih edilen Ranson'un orijinal prognostik kriterleridir (Tablo 4).

Tablo 4. Ranson'un 1982'de yayınladığı "Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis" derlemesinden alınmıştır (51)

Safra Taşı Pankreatiti	Safra Taşı Pankreatiti Dışındakiler
<i>Başvuruda</i>	<i>Başvuruda</i>
Yaş > 70	Yaş > 55
Lökosit > 18000/mm ³	Lökosit > 16000/mm ³
Kan şekeri > 220 mg/dl	Kan şekeri > 200 mg/dl
Serum LDH > 400 IU/dl	Serum LDH > 350 IU/dl
AST > 250 U/dl	AST > 250 U/dl
<i>İlk 48 Saatte</i>	<i>İlk 48 Saatte</i>
Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması	Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması
BUN >2 mg/dl üzerinde artması	BUN >5 mg/dl üzerinde artması
Serum kalsiyum değerinin <8 mg/dl düşmesi	Serum kalsiyum değerinin <8 mg/dl düşmesi
Baz açığı >5 mEq/L	Baz açığı >4 mEq/L
Tahmini sıvı sekestresyonu >4 L	Tahmini sıvı sekestresyonu >6 L
	Arteriyel Pa O ₂ < 60 torr

1.11.2 APACHE-II Kriterleri

Bir diğer objektif kriterler kümesi de akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (acute physiology and chronic health evaluation – APACHE-II) skorudur. Vital bulgular ve özgün laboratuvar parametreleri gibi çok sayıda

değişkenin kantitatif (nicel) ölçümleriyle hastanın yaşı ve kronik sağlık durumuna ait skorlar birleştirilerek bu sistemde yeni bir nihai skor elde edilir ve buna dayanarak hastalığın seyrinde şiddete dair bir öngöründe bulunulur. Bu sistemin avantajı ölçümlerin ve hesaplamanın yapıldığı her an için o ana özel şiddet derecelendirmesini mümkün kılmasıdır.

Knaus ve ekibi ilk kez 1981’de yoğun bakım düzeni için uygulanmak üzere böyle bir skarlama sistemi geliştirmişlerdir (52). Aslında bu sistemin ortaya çıkmasını tetikleyen güdü, belirli hastalıklarda prediktif veriler sağlama isteği değil, genel olarak yoğun bakım ortamlarında tanı, takip ve bakım standartlarını karşılaştırma merakıdır denilebilir. 1985 yılında APACHE-II sistemi yine aynı araştırmacının ekibi tarafından geliştirmiştir (52). Aynı araştırmacı ve ekibi ve başka çalışma gruplarınca son 20 yıl içerisinde çeşitli modifikasyonları yapılmışsa da, o tarihten bu yana çoğunlukla tercih edilen sistem hala budur. Majör travma, majör cerrahi sonrası yoğun bakım, yanık ve reanimasyon düzenekleri gibi kritik hasta popülasyonlarının tanı / takip asistansı konularında yaygın kabul görmüş bir literatürle desteklenmektedir.

Akut pankreatit olguları üzerinde yürütülen çalışmalarda da prediktif değer karşılaştırmalarında tercih edilen bir standarttır. Buradaki avantajı şiddetli pankreatit olgularının sistemik seyirleri nedeniyle yoğun bakım takibi gerektirmeleri ve bu sistemin orijinal olarak bu amaca uygun tasarlanmış olmasıdır.

Çok sayıda araştırmada akut pankreatit olguları için başvuru anında 8 puan ya da daha üstünde bir nihai skora sahip hastalarda seyrin genellikle şiddetli geçtiği gözlenmiştir. Bu nedenden ötürü prediktif değeri belirlemeye yönelik çalışmalarda APACHE-II skorları karşılaştırmaya konu edilen sistem ya da standart olarak alındığında eşik değer 8 puan olarak kabul edilmiştir (52) (Tablo 5).

A) Total Akut Fizyolojik skor

B) Yaş Skoru:

- <440
- 5-54.....2
- 55-64.....3
- 65-74.....5
- >75.....6

Tablo 5. APACHE-II Kriterleri

Parametreler	+	+	+	+	0	+	+	+	+
	4	3	2	1		1	2	3	4
Rektal Ateş	>41	39-40.9	—	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ort. Art. Basınç	>160	130-159	110-129	—	70-109	—	50-69	—	<49
Nabız/dk	>180	140-179	110-139	—	70-109	—	55-69	40-54	<39
Solunum/dk	>50	35-49	—	25-34	12-24	10-11	6-9	—	<5
Oksijenizasyon	>500	350-499	200-349	—	<200	—	—	—	—
a-) Fio2>0.5 ise Pa02									
b-) Fio2<0.5 ise Pa02	—	—	—	—	>70	61-70	—	55-60	<55
Art. Ph	>7.7	7.6-7.69	—	7.5-7.59	7.33-7.49	—	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K+	>7	6-6.9	—	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum Na+	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	—	120-129	111-119	<110
Kreatinin (%mg) (ABY varsa X2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	—	<0.6	—	—
Hematokrit	>60	—	50-59	46-49	30-45	—	20-29	—	<20
Lökosit	>40	—	20-39.9	15-19.9	3-14.9	—	1-2.9	—	<1
HC-3 (Kan gazı yoksa)	>52	41-51	—	32-40	22-31	—	18-21	15-17	<15

C) Kronik Sağlık Skoru (organ yetmezliği veya immun yetmezlik değerlendirilmesi)

- Nonoperatif veya acil postoperatif hastalarda; + 5
- Elektif postoperatif hastalarda; +2

Karaciğer: Biopsi ile kanıtlanmış siroz ve portal hipertansiyon, üst gastrointestinal kanamalıportal hipertansiyon, hepatik ensefalopati veya koma

Kardiyovasküler: Angina yapan, dinlenme veya minimal egzersizle yetersizlik bulguları veren Class IV kalp yetmezliği

Solunum: Ağır egzersiz kısıtlamasına yol açan kronik restriktif, obstrüktif veya vasküler hastalıklar (merdveb çıkma, ev işi, vs); kanıtlanmış

Renal: Kronik dializ uygulaması

İmmün yetmezlik: İmmünosüpresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid kullanımı; enfeksiyona direnci azaltıcıilerlemiş lösemi, lenfoma veya AIDS

$$\text{APACHE -II Skoru} = A + B + C$$

1.11.3. Diğer skorlamalar

Glasgow (Imrie) skarlama sistemi ise daha basit 8 faktör önermiştir. Bu kriterler Avrupa ülkelerinde yaygın kullanılmaktadır (6).

Tablo 6. BAN'S Skarlaması

SİSTEM	BULGU
Kalp-Damar	Şok, nabız > 130 vuru/dk., aritmi, EKG
Akciğer.	Dispne, raller, pO ₂ < 60 mmHg, ARDS
Böbrek	İdrar çıkışı 50ml / saatten az olması, BUN ve/veya serum Kre artış
Metabolik	Düşük serum kalsiyum, albumin ve pHsi
Hematolojik	Hematokrit düşmesi, DIC
Nörolojik	İrritabilite, konfüzyon, lokalize bulgular
Hemorajik hst	Klinik bulgular veya peritoneal tap
Karın distansiyonu	Ağır ileus veya sıvı birikimi
* ≥ 1 sistemin etkilenmesi: % 56 mortalite taşıyan ağır hastalık	

Tablo 7. Glasgow Skorlaması

Pankreatitte kötü prognostik kriterler	
BK sayımı	> 15.000 / mL
Kan şekeri	Diabet olmaksızın > 180 mg/dL'nin (10 mmol /l) üzerinde olması
Kan üre azotu	Sıvı desteğine cevapsız, >45 mg/dL
pO2	< 60 mmHg
Serum Ca	< 8 mg /dl (2 mmol / l)
Serum albumini	< 3,2 mgm /dl (32g/ l)
LDH	> 600 U / L
Yaş	> 55
AST	> 200 U/L
İlk 48 saat içinde bu kriterlerden 3 ve daha fazlasının varlığı ağır pankreatite işaret eder.	

1.12. Biyokimyasal Göstergeler

Pankreatit için ideal bir biyokimyasal belirteç yalnızca yüksek duyarlılık ve özgünlük oranlarına sahip olmakla kalmamalı, aynı anda hafif (ödematöz) ve şiddetli (nekrotizan) hastalık formlarını da başvuru anında ayırt edebilmelidir. Amilaz ve lipaz gibi enzimlerin yalnızca tanısal değerinin bulunduğu ve prognostik bir önem taşımadıkları bir kenara bırakılırsa, geriye CRP gibi özgün olmayan inflamatuvar belirteçler kalmaktadır (53).

İnterlökin – 6 için araştırmalar hala sürmektedir. İdrarda 5 ile 7 aminoasitlik bir peptid olan tripsinojen aktivasyon peptidinin ölçümünün umut verici olduğuna dair yakın dönemde sonuçlar elde edilmiştir. Nötrofiller, makrofajlar ve monositlerin aktivasyonu ile açığa çıkan bazı humoral mediatörlerin hastalığın seyrinin ağırlaşmasında paylarının olduğu ve komplikasyonlardan sorumlu oldukları düşünülmektedir (Tablo 8).

Nötrofil elastaz hastalığın başlangıcından 24–48 saat içinde en yüksek değerlerine ulaşır. Eğer bu değerler daha da artıyorsa bu kötü bir prognostik göstergedir. Akut faz proteinleri hasarlı dokulardan ve aktive mononükleer hücrelerden salınan maddelerdir. Yanıtı ayarlayan sitokinlere göre akut faz proteinleri iki gruba ayrılır: klas I ve II. Klas I proteinler IL–1 ile IL1 ve IL–6 kombinasyonu tarafından ayarlanan C-reaktif protein, haptoglobülin, alfa–1 asid

glikoproteinden oluşur. Klas II’de ise IL–6 ve glukokortikoidlerce ayarlanan alfa–2 makroglobulin, alfa–1 antikimotripsin, pankreatitle ilişkili protein (PAP) ve fibrinojendir. Belirtilen maddelerin serum düzeylerinde yükselme hastalığın kötü gidişatının habercisidir.

Tablo 8. Akut pankreatit şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal markerler

Nötrofil elastaz

Akut faz proteinleri

TAP (tripsinojen aktivasyon peptidi)

Pankreatitle ilişkili protein (PAP)

Kompleman

IL–6

TNF (tumor necrosis factor)

Ribonükleaz

Anti-proteazlar

Fosfolipaz-A

Methemalbumin

Fosfolipaz-A’nın kan düzeylerinin ciddi şekilde artması ağır bir pankreatit atağının göstergesidir. Bu enzimin özellikle ARDS (acute respiratory distress syndrome) oluşmasında rol oynadığı ve akciğer hasarı oluşturduğu bildirilmektedir (49).

1.13. Radyolojik Göstergeler

Hastalığın şiddeti araştırılırken ultrasonografi, BT, MR, ERCP veya anjiyografiden de yararlanılır. Bu görüntüleme yöntemleri nekrotizan veya hemorajik pankreatiti veya hastalığın komplikasyonlarını ortaya koyarak süreç hakkında fikir verir.

Akut pankreatitte BT ve özellikle kontrastlı dinamik BT hastalık şiddeti ve prognozu hakkında değerli bilgiler vermektedir (Tablo 9). Özellikle kontrastlı çalışmalar pankreatit varlığı ve nekrozu hakkında tahmin sağlar. Geçmiş çalışmalar BT şiddet indeksi 1–2 ve skor 3–6 olanlarda uzamış atak ve ciddi komplikasyonun

önemsiz olduğunu vurgulamış, skor 7–10 ise %92 morbidite ve %17 mortalite oluştuğunu göstermiştir. Kontrastlı BT, ≥ 3 Ranson işareti varlığında tüm ciddi hastalarda ve klinik kötüleşme gözlenenlerde endikedir (6).

Tablo 9. BT 'ye göre akut pankreatit derecelendirmesi

Akut pankreatit derecesi	Puanlama
A. Normal pankreas	0
B. Yalnızca pankreas boyutlarında artış.	1
C. Pankreas ve peripankreatik yağ dokunun enflamasyonu	2
D. Tek bir peripankreatik sıvı kolleksiyonu	3
E. İki veya fazla sıvı kolleksiyonu.	4
Pankreatik nekroz derecesi	
A. Nekroz yok	0
B. Pankreasın üçte birinin nekrozu	2
C. Pankreasın yarısının nekrozu	4
D. Pankreasın yarısından fazlasının nekrozu	6

1.14. Tedavi

Akut pankreatitte tedavinin esası medikaldir. Hastalar özellikle ilk 24-48 saat yoğun bakım ünitesinde yakından takip edilmeli, intravenöz sıvı desteği sağlanmalı, elektrolit dengesine dikkat edilmeli ve varsa düzeltilmeli, pankreasın sekretuar fonksiyonu inhibe edilmelidir. Ancak akut pankreatit tedavisindeki yeni yaklaşımlara rağmen özellik ile nekrotizan pankreatit olgularında mortalitede çok anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Neyse ki akut pankreatit olgularının çoğu klinik olarak hafif seyreder. Klinik tablonun ağır olduğu, kusma ve ağrısı fazla olan hastalar dışında nazogastrik sonda birçok hastaya takılmamalıdır. Gastrointestinal motilite düzelinceye kadar oral beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz düzeyi normale geriliyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek olabilir. Bu hastalara ağızdan beslenme yeniden başlandığında iyi tolere etikleri görülmüştür. Akut pankreatitli hastalarda ağrı en önemli semptom olup, iyi bir analjezi sağlanmalıdır. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir.

Akut pankreatitte öncelikle retroperitona olmak üzere, dolaşıma gecen sitokinlerin etkisi ile vasküler permabilite artışına bağlı olarak üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olacaktır. Bu nedenle sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/h'in üzerinde tutulmalıdır. İdrar çıkımı problemlili olan hastalarda gerekirse santral kateter takılıp CVP takibi yapıp, CVP sonucuna göre sıvı replasmanı yapılmalıdır. Erken resüstasyonun en önemli basamağı sıvı replasmanıdır. Şok nedeni ile pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine neden olacaktır. Kusma nedeni ile dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Eğer hastanın nazogastrik sondası mevcutsa buradan olan drenaj mutlaka verilen sıvıya eklenmelidir. Çoğunluk ile hipokalemi hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Hipokalsemi görülebilir. Hipokalsemi kardiyak aritmilere yol açabilir, bu nedenle hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir. Yine özellik ile alkolik hastalarda daha sık olmak üzere hipomagnezemi görülebilir. Hastaların %30'unda arteriyel hipoksi görülür ve oksijen desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı hastalarda ise ARDS gelişir ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulur (17,37).

Komplike olmayan akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımını savunurken bazıları da bunun enfeksiyon riskini daha da artıracakını savunmaktadırlar (54,55). Nekrotizan pankreatit ve biliyer pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı önerilmektedir (30). Pankreatik sekresyonu azaltmak için kullanılan atropin, antikolinergikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H₂ reseptör blokörleri, proteolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların büyük bir yararı olmadığı anlaşılmıştır. Parantral beslenmenin üstünlüğü olmamakla birlikte, uzun süreli oral beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda kullanılabilir (17,37).

Biliyer pankreatitte etyolojide rol oynayan taş genellik ile kendiliğinden duodenuma düşer. Eğer serum bilirubin düzeyi 4 mg/dl'den yüksek, alkelen fosfataz değeri yüksek ve hastanın klinik bulguları 24–36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir. Eğer ERCP yapılamıyorsa uygun hastalara cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut pankreatitli hastalarda ek olarak kolanjit mevcut ise erken ERCP önerilmektedir. Biliyer pankreatit olgularında klinik

bulgular genellikle ile 2 veya 3 günde düzelir. Bu hastalara erken dönem de laparoskopik veya açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Ağır ataklar görülen biliyer pankreatit olgularında taburcu olduktan sonra en az 6–8 hafta beklemek gerektiği ve bu süre içerisinde inflamasyon yatıştıktan sonra düşük mortalite ve morbitite ile kolesistektomi yapılması önerilmektedir (17,37).

Laparotomi sırasında hafif ödematöz pankreatit ve safra taşları tespit edilmiş ise kolesistektomi yapılabilir ve kolanjiografi çekilebilir. Eğer distal koledokta taş tespit edilirse taş çıkarılır. Laparotomi sırasında şiddetli pankreatit ve safra taşı tespit edilmiş ise kolesistektomiye T-tüp drenaj ilave edilmelidir. Komplike olmayan non biliyer pankreatit olgularında cerrahi tedavi gerekli değildir, medikal tedavi ve etyolojiye yönelik tedavi yapılmalıdır. Nekrotizan pankreatitli hastalarda nekrozun enfeksiyonu veya apseleşmesi cerrahi için endikasyondur. Steril nekroz durumunda medikal tedavi yapılır. Netrotizan pankreatitde nekrozun enfeksiyonu BT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ile tespit edilebilir. Yine enfeksiyon durumlarında C-reaktif protein yüksekliğinde kullanılabilen diğer bir parametredir (17,37).

1.15. Ghrelin ve Obestatin

1.15.1. Ghrelin

Ghrelin 1999 yılında Masayasu Kojima ve arkadaşları tarafından keşfedildi. İlk olarak ratlarda midedeki X/A hücrelerinde daha sonra insanlarda midedeki P/D1 hücrelerinden sentezlendiği bulundu (56).

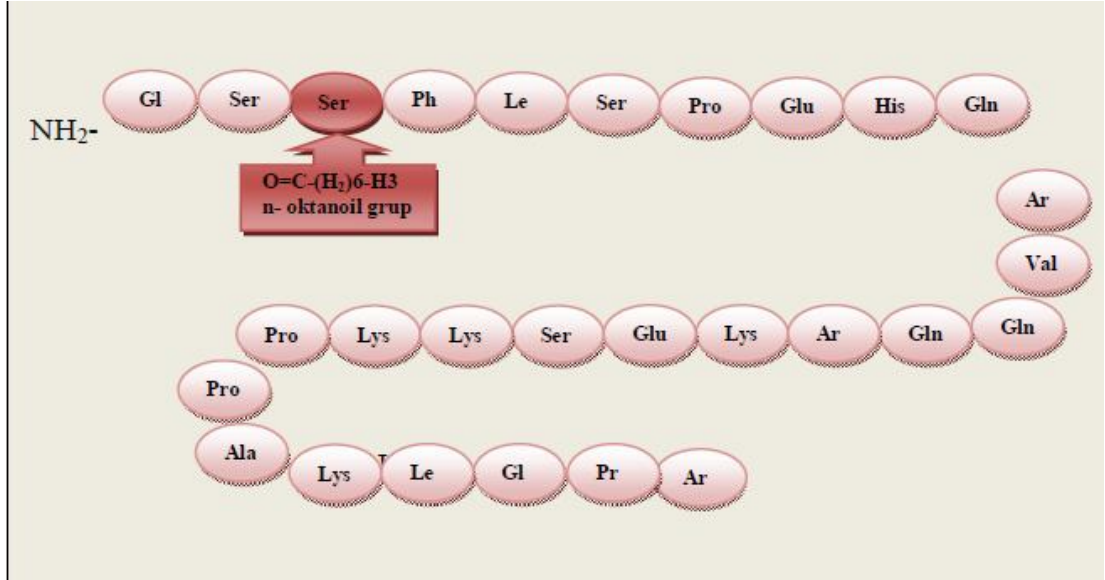
1.15.1.1. Ghrelin Yapısı

Ghrelin peptid yapıda bir hormondur. Canlı türlerine göre aminoasit sayısı değişmekle beraber fare ve insanlarda 28 aminoasitten oluşmaktadır (Şekil 3) (56).

Eğer bu 28 aminoasitlik peptid grubuna N-terminal ucundaki 3. serin aminoasitine 8 karbonlu kaprilik asit (oktanoik asit) bağlı ise oktanillenmiş ghrelin olarak adlandırılmaktadır. Eğer yağ asiti peptidten koparsa bu da des-açile ghrelin olarak bilinmektedir.

Başlangıçtaki ilk bulgular böyle olmasına rağmen daha sonra peptid yapıdaki bu hormonda 10 karbonlu dekanoik asitin N-terminal ucundaki serin aminoasitine bağlandığı bulunmuştur (58). Daha sonraki başka bir çalışma da yine 10 karbonlu

doymamış yağ asidinin N-terminal ucundaki serin aminoasitine bağlandığı rapor edilmiştir.



Şekil 3. Ghrelin'in 28 aminoasitlik moleküler yapısı. (57)

Mevcut bilgilere göre oktanoik asit ve dekanok asit bağlı ghrelinler birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen dekanok asit içeren ghrelinin oktanoik asit içerenden daha fazla olduğu bildirilmiştir (58). Peptid yapıda olup da yağ asiti bağlı dünyadaki tek hormon ghrelindir (56)

1.15.1.2. Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı

Dolaşımda bulunan ghrelinin büyük miktarı mideden salgılanır. Geriye kalan kısmın çoğunluğu ince barsak kaynaklıdır (59). Bu dokulara ilave olarak ghrelin; hipofiz, tükürük ve tiroid bezi, ince bağırsak, safra kesesi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akciğer, fallop tüpleri, over, testis, plasenta, göbek kordonu, kordon kanında, fetal tiroid, akciğer ve pankreasta gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde, iskelet kaslarında, ciltte, yağ dokusunda, miyokardda, damar dokularında, nöroendokrin tümörlerden tiroid ve medüller tiroid karsinomaları ve akciğer tümörleri gibi değişik tümör dokularında da tespit edilmiştir (60).

1.15.2. Obestatin

İlk kez 2005 yılında Zhang ve ark. (61) ratların midesinde ghrelin ile ilişkili ve preproghrelinden türemiş bir peptid tanımlamışlardır. Ghrelin ile aynı gen

tarafından kodlanan ve selektif olarak orfan reseptör GPR39'a bağlanan bu proteini obestatin olarak adlandırmışlardır.

İnsanlarda obestatinin doku dağılımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Obestatin spesifik antiserumlar kullanılan radyoimmünoassay tekniği ile ratların kalın ve ince barsaklarında, mide, dalak, serebral kortekste ve perinatal rat pankreasında obestatin varlığı gösterilmiştir (62).

Rat obestatinine karşı antiserumun direkt uygulanması ile gastrik mukoza hücrelerinde, myenterik plexus ve testiste leydig hücrelerinde obestatin immünoreaktivitesi gösterilmiştir. Ratların santral nöronlarında obestatinin biyolojik aktivitesinin olduğu kalsiyum mikrofiorimetrik Fura-2 metodu kullanılarak gösterilmiştir (63).

Ghrelın hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. Obestatinin keşfi henüz yeni olup insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendiği gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda obestatinin ghrelınle ilişkili bir peptid olduğu bildirilmiş, bu hormonun etkilerinin ise şunlar olabileceği belirtilmiştir (56):

1. Obestatin, ghrelınle zıt etki göstermektedir.
2. Ghrelın çeşitli türlerde beslenmeyi uyarırken obestatinin farelerde intraserebroventriküler ve sistemik enjeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir.
3. Sıçanlarda obestatinin tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu kilo alımını baskılamaktadır.
4. Etkisini hücrelerde siklik adenosin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak göstermektedir.

1.15.3. Ghrelinin ve Obestatinin Etkileri

Ghrelinin keşfinden sonra yapılan çalışmalarda organizmada birçok yerde etkili olduğu gösterilmiştir (59). En çok üzerinde çalışılan konu büyüme hormonu ile olan ilişkisidir.

Ghrelın birçok yönüyle özellikle histofizyolojik açıdan hemen hemen her organ ve sistem üzerinde etkin role sahip olduğu görülmektedir (59,64).

Ghrelin, büyüme hormonunun salınımını uyarmaktadır(56). Ratlarda obestatinin intravenöz ve intraserebrovasküler verilmesi GH sekresyonunu etkilememektedir (65).

Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salgılanarak doyumluk hissi vermektedir. Öğünlerde ise ghrelin salınımı artmaktadır. Dolayısı ile ghrelin yemeyi başlatırken obestatin iştahı baskılamaktadır (56).

Ghrelin, beyinde nöronların glukoz duyarlılığını, insulin sekresyon ve aktivitesini ve hepatik glikogenezi düzenleyerek glukoz hemoztaına katılır (66). Akut olarak sistemik ghrelin uygulaması insanlarda insülin salınımını inhibe eder ve plazma glukoz seviyesini artırır (67). Desaçıl ghrelin de glukoz metabolizmasını regüle edebilir.

Ghrelinin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciğer trigliseridlerinin iskelet kaslarına depozisyonunun sağlamaktadır. Obestatinin lipid mekanizması üzerine olan etkileri henüz bilinmemektedir.

Ghrelin gen ürünlerinin değişik sistem ve organ üzerine olan birçok etkisi tanımlanmış olup Tablo 10’da özetlenmiştir.

1.15.4. Ghrelinin ve Obestatinin Pankreasla İlişkisi

Pankreasda yapılan çalışmalar ghrelinin ve açillenmemiş ghrelinin sıçan pankreasında bulunduğunu göstermiştir; bazı çalışmalar ghrelini b veya a hücrelerinde, diğerleri ise yeni adacık hücrelerinde, e hücrede olduğunu belirtmiştir (68,69).

Pankreas, ghrelin üreten bir organdır. Ghrelinin pankreasda yeni tanımlanan e adacık hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir (69–71). Pankreatik ghrelin profili fetal oluşumdan itibaren değişim gösterir; pankreatik ghrelin eksprese eden hücreler erken postnatal dönemde fazla sayıdadır (yaklaşık tüm endokrin hücrelerin %10'u kadar) ve doğumdan sonra bu sayıda azalma görülür (72). Ghrelin mRNA ekspresyonu ve ghrelin konsantrasyonu (özellikle açillenmemiş ghrelin) fetal pankreasda fetal mideye nazaran birkaç kez daha yüksek düzeydedir. Postmortem çalışmalar, ghrelinin fetal tiroid, akciğer ve pankreasta çok, ancak fetal midede daha az bulunduğunu göstermiştir (69)

Tablo 10. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri (57)

Etki	Ghrelin	Desaçil ghrelin	Obestatin
Gastrointestinal			
Ekzokrin sekresyon	↑↓↔(mide)/↑	↔ (mide)	↑ (pankreas)
Epitelyal koruma	↑	Eb	eb
Motilite	↑ (mide ve kolon)	↓(mide)/↔	↓(mide- jejunum)
Kardiyovasküler			
Büyük damarlarda	↑(sistemik)/↓ (koroner)	↑ (sistemik)	eb
Küçük damarlarda	↑	Eb	eb
Endotel fonksiyonları	↑	Eb	eb
Kalp fonksiyonu	↑	↑	↔
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓	↑
İmmün hücre üretimi	↑	↔	eb
Sitokin üretimi	↓	↔	eb
Osteoblast üretimi	↑	↑	↔
Osteoblast aktivitesi	↑	Eb	↔
Uyku	↑	↔	↑
Hafıza	↑	↔	↑
Anksiyete	↑	↔	↓
İris kas releksasyonu			
Sfinkter	↑	↑	eb
Dilatör	↑	↔	eb

(↑), stimülasyon; (↔), etki yok; (↓), inhibisyon; (eb), bilinmiyor.

Ghrelin pankreas salgılarına etkisi, ghrelinin pankreas koruyucu özellikte olduğunu düşündürüyor. Yapılan bir çalışmada ghrelinin; insan T lenfositlerinde, monositlerinde ve endotel hücrelerinde proinflatuar sitokinlerin salınımını ve üretimini inhibe ettiği saptanmıştır (73).

Ghrelinin inflammatuar hücre infiltrasyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmada ghrelinin deneysel kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkisinin olup olmadığını incelenmiştir ve sonuçta Ghrelin anastomoz bölgesinde inflammatuar hücre infiltrasyonunu azalttığı ve anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gözlenmiştir (74). Kolon anastomozları üzerinde yapılan çalışmada ghrelinin anti-inflamatuar etkisi gösterilmiştir. AP ‘de de

bu türde bir anti-inflamatuar özelliği sahip olabilir. Ghrelinin inflamasyon üzerine olan etkileri araştırılmaya devam etmektedir.

Ghrelinin büyüme geriliği, kalp yetmezliği, kemik erimesi ve immün sistem baskılanması gibi birçok rahatsızlık durumlarında tedavi amacıyla kullanılabilir (56). Bu etkilerinin yanında ghrelinin antioksidan etkiye sahip olduğunu böylelikle dokularda oluşabilecek oksidatif stresi ve apoptozisi önlediği gösterilmiştir (75, 76). Sonraki yıllarda ghrelinin tedavi amaçlı kullanımı, araştırmalarla beraber artacaktır. Belki de AP tedavisinde de kullanılabilir.

Yapılan bir çalışmada serum ghrelin seviyesinin metastatik pankreas kanserli hastalarda 50 kat daha yüksek bulunmuştur (77). İnsan çalışmalarında leptinin interleukin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör (TNF- α)'ı arttırdığı gösterilmiştir. Ghrelin ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin immün sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. İnsan T hücrelerinden ghrelin salgılandığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak immün sistemde ghrelinin anti-inflamatuar etkisi olabileceği ifade edilmiştir (78).

Obestatinin de pankreasın ekzokrin sekresyonunu artırarak pankreas üzerine etkili olduğu bilinmektedir (57).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada Eylül 2009 – Eylül 2010 döneminde Fırat Üniversitesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı servisine karın ağrısı nedeniyle başvuran ve Genel Cerrahi Kliniği'nce değerlendirildikten sonra akut pankreatit tanısı ile hospitalize edilen toplam 30 hasta çalışmaya dâhil edildi. Ayrıca 25 gönüllüden oluşan kontrol grubu mevcuttur. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 22.02.2007 tarih ve 2007–02/08 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hastalara ve yakınlarına gerekli bilgilendirme yapılmış ve test için rutin kan örneklemeleri dışında kan alınmayacağı bildirilmiştir. Çalışmaya alınan her hastaya ve gönüllülerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tüm veriler prospektif olarak kaydedildi.

Olgu seçiminde kronik pankreatitin akut atağıyla Acil Servis'e başvuran, ERCP sonrasında akut pankreatit tablosunun geliştiği belirlenen, safra veya pankreas kanalının akımının diversiyona uğratıldığı herhangi bir operasyonu geçirmiş hastalar araştırmaya dâhil edilmedi. Ayrıca yatışı ve tüm takibi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na yapılmış, Acil Servis'te başlangıçta başka bir ön tanı ile takip edilmiş ve fakat başvurusunun üzerinden 48 saat geçtikten sonra akut pankreatit tanısı almış veya herhangi bir dış merkezden refere edilmiş hastalar da araştırmaya alınmadı. Kontrol grubunu oluşturan gönüllüler ise sağlam erişkinlerden oluşturuldu.

Akut karın ağrısı ile Acil Servis'e başvurmuş olan bu hastalara akut pankreatit tanısı şu kriterlere göre konuldu:

- Epigastrik / periumbilikal veya bele / sırta vuran karın ağrısı
- Karın ağrısının başlangıcından sonra şiddetli bulantı ve kusma
- Karında yaygın hassasiyet ve defans (istemli / istemsiz) varlığı
- Serumda veya idrarda amilaz (serumda normalin üst sınırının en az 3 katı kabul edilmiştir) yüksekliği
- Ultrasonografi ile akut kolesistit halinin olmadığına tespiti (akut kolesistitin tek başına hiperamilazemiye neden olduğu bilinmektedir) ve safra yollarının taş ve çamur varlığı açısından değerlendirilmesi ve
- Bilgisayarlı tomografi ile pankreatit halinin verifiye edilmesi.

Bilgisayarlı tomografi ile yapılan değerlendirmelerdeki pankreas dokusuna ait ya da pankreatitin çevre dokuda neden olabileceği hasarlara yönelik tüm bulgular

hastaların her biri için ayrı kaydedildi.

Tüm hastalar için cinsiyet, yaş, görüntüleme bulguları ve toplam hastanede yatış süresi parametrelerinin yanı sıra başvuru esnasında varlığı bilinen ya da hospitalizasyon sürecinde varlığı saptanmış yandaş hastalıklar, hastanede yattıkları süre boyunca gelişmiş ek morbiditeler (organ yetmezliği dâhil), yatış boyunca, varsa, geçirdikleri cerrahi girişimler, ERCP gereksinimi, girişimsel radyoloji işlemleri ve mortalite sayıları kaydedildi.

Acil Servis'e şiddetli epigastrik ağrı tablosuyla başvuran tüm akut karın vakalarında istenilen rutin laboratuvar tetkiklerinin sonuçları eğer normal kabul edilen değerler aralığının dışında çıkmışlarsa hasta gözlem formuna dâhil edilmişlerdir. Bu laboratuvar tetkikleri aşağıda sunulmaktadır:

- Tam Kan Sayımı (burada Beyaz Küre ve Hematokrit parametreleri dikkate alınmaktadır)
- Kan Glukozu
- Serum AST
- Serum ALT (alanin transaminaz)
- Serum ALP (alkalen fosfataz)
- Serum GGT (gamma-glutamil transpeptidaz)
- Serum LDH
- Serum Amilaz değeri
- Serum Total Bilirubin
- Serum Direkt Bilirubin
- Kan Üre Azotu
- Kreatinin (kanda)
- Sedimentasyon Hızı
- CRP

Tüm hastaların Ranson ve APACHE-II skorları başvuru anındaki parametreler dikkate alınarak hesaplandı.

Çalışma 30 hasta ve 25 kontrol grubu olmak üzere 2 farklı gruptan oluşmaktadır. Hasta grup kendi arasında Ranson ve APACHE-II kriterlerine göre iki gruba ayrıldı.

1. Hafif Akut Pankreatit: Ranson ≤ 3 ve / veya Apache II ≤ 8
2. Şiddetli Akut Pankreatit: Ranson > 3 ve / veya Apache II > 8

Hastalardan başvuru esnasında ve oral alımı açıldıktan sonra venöz kan örnekleri alındı. Kontrol grubundan ise sabah açlık ve tokluk kan örnekleri alındı. Araştırılan peptid yapıdaki hormonların proteazlarca denature edilmemesi için her bir milimetre kan için 20–30 μ L aprotinin (proteaz inhibitörü) eklendi. Bu şekilde toplanan kan örnekleri derhal santrifüj edilerek ve elde edilen süpernatanta 1/10 oranında NHCl eklendi. Bu şekilde elde ettiğimiz biyolojik sıvılar -20 derecede çalışma tamamlanıncaya kadar muhafaza edildi.

Hasta sayısı tamamlandıktan sonra toplanan serum örneklerindeki ghrelin ve obestatin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Bu amaçla spesifik olarak üretilmiş ghrelin ve obestatin kitleri kullanıldı. Açıl ve des-açıl ghrelin için Bertin Pharma firmasının üretmiş olduğu SPI-BIO marka kit kullanılırken obestatin için USCN marka kit kullanıldı. Değerler tıbbi biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Elde edilen sonuçlar pg/ml cinsinden kaydedildi. Normal değerler Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Ghrelin ve Obestatinin ölçülen kitlelere göre normal değer aralıkları

Parametre	Normal Değer Aralığı
Açıl-Ghrelin	30-100 pg/ml
Desaçıl-ghrelin	330-500 pg/ml
Obestatin	2-20 ng/ml

Bu yöntemle elde edilen Ghrelin ve Obestatin değerleri ile hastaların Ranson ve APACHE-II skorlarına göre olan şiddetleri ile karşılaştırılmıştır.

2.1. İstatistiksel değerlendirme

Prospektif olarak kaydedilmiş olan bütün veriler Microsoft® Office Excel 2003 programında kaydedilmiş ve SPSS 11.5 Version for Windows Excel programı ile analize tabi tutulmuştur. Çalışma sonucunda her grupta elde edilen ghrelin ve obestatin değerleri ile pankreatit şiddeti arasındaki ilişki independent samle t testi ile değerlendirildi. P <0,05 anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Toplam 30 hastanın 8'i erkek 22'si kadındı. Yaş ortalaması $61,9 \pm 14,6$ (23–85) idi. 30 hastanın 22 'si (%73) hafif pankreatit, 8 (%27) tanesi şiddetli pankreatit idi. Mortalite gözlenmedi.

Hastaların Ranson skorlarının ve APACHE-II skor dağılımları Tablo 12 ve 13'de görüldüğü gibiydi.

Tablo 12. Hastaların Ranson skorları dağılımı

Ranson Skoru	Hasta Sayısı	(%)
0+	1	3,3
1+	12	40
2+	7	23,3
3+	5	16,7
4+	5	16,7
5+	—	0
Toplam	30	100

Tablo 13. Hastaların APACHE-II skor dağılımı

APACHE-II skoru	Hasta Sayısı	(%)
0+	6	20
1+	—	0
2+	3	10
3+	4	13,3
4+	1	3,3
5+	8	26,7
6+	5	16,7
7+	—	0
8+	1	3,3
9+	2	6,7
Toplam	30	100

Hafif ve şiddetli pankreatitli gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında hafif pankreatitli grubun başvuru esnasındaki açıl-ghrelin değerleri normal sınırlarda iken şiddetli pankreatitli grupta normalin biraz üzerindeydi. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,500). Oral alım açıldıktan sonra ise iki grupta da açıl-ghrelin değeri artmıştı ancak anlamlı değildi (P=0,764). Başvuru anında bakılan desaçil ghrelin değeri her iki grupta da artmıştı ancak aralarında anlamlı fark yoktu (P=0,614). Oral alım açıldığında iki grubunda des-açıl ghrelin değerleri ortalama normalin 3 katı kadar artmıştı ancak karşılaştırıldığında anlamlı değildi (P=0,746). Obestatin değeri de her iki grup için benzer seyir gösterdi yine anlamlı fark izlenmedi (P=0,323 ve P=0,287) (Tablo 14).

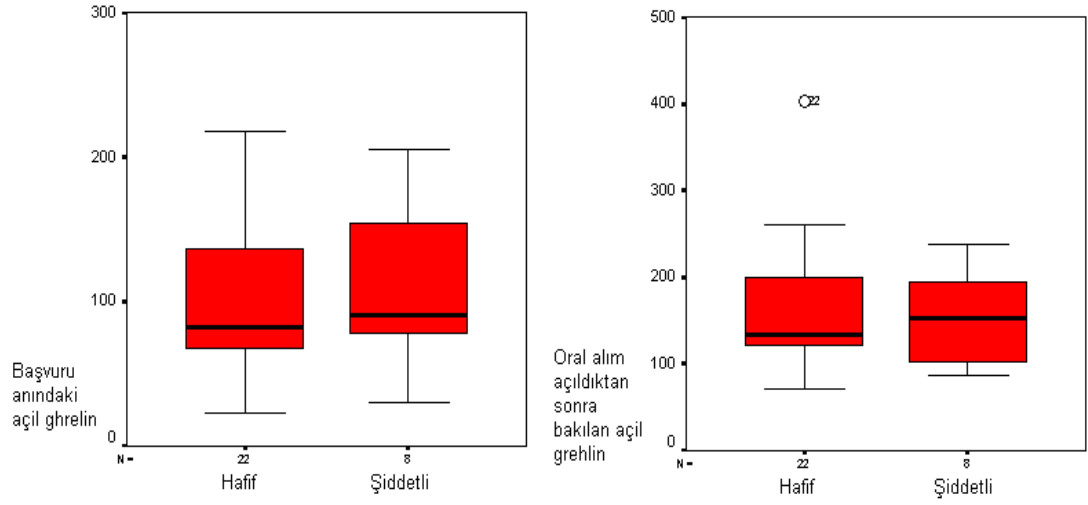
Tablo 14. Hafif ve Şiddetli Pankreatitin Karşılaştırılması

	Hafif Pankreatit (N=22)	Şiddetli Pankreatit (N=8)	P
Başvuru anındaki açıl-ghrelin	96,06 (±46,55)	110, 1(±58,5)	0,500
Oral alım açıldıktan sonra açıl ghrelin	161,8 (±72,3)	153,25 (±56,5)	0,764
Başvuru anındaki desaçil-ghrelin	855,7 (±626)	718,37 (±790)	0,614
Oral alım açıldıktan sonra desaçil-ghrelin	1515,1 (±1100,4)	1673,3 (±1341)	0,746
Başvuru anındaki obestatin	349,45 (±136)	408,3 (±157)	0,323
Oral alım açıldıktan sonra obestatin	344,40 (±146)	410,5 (±150,8)	0,287

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık *P<0.05)

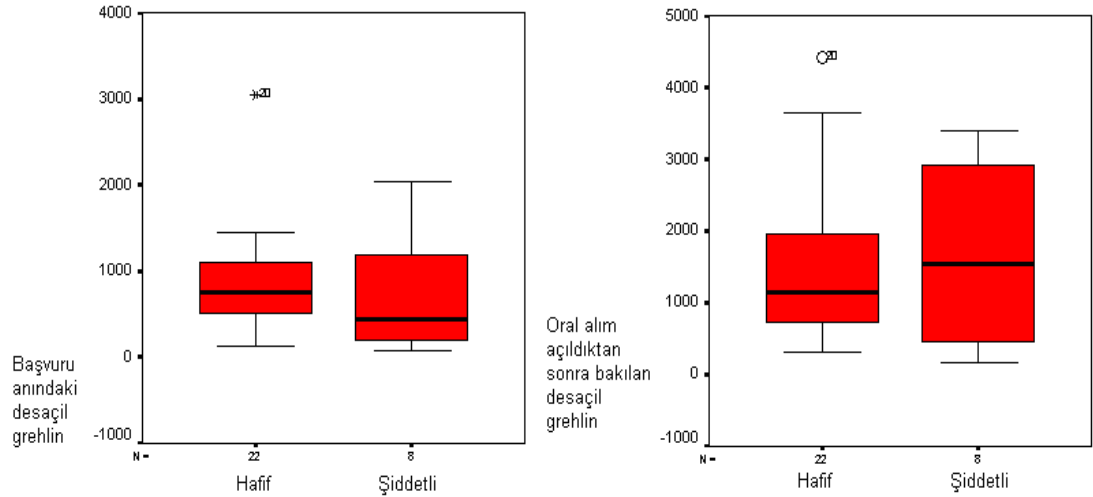
Bu karşılaştırmaları sırasıyla inceleyecek olursak;

Şekil 4 'de görüldüğü üzere pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde hafif ve şiddetli pankreatit gruplarında açıl ghrelin seviyelerine bakıldığında önemli bir değişiklik saptanmamıştır. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında anlamlı değildir (P=0,500 ve P=0,764).



Şekil 4: Hafif ve Şiddetli Pankreatitin Açıl Ghrelin Değerleri

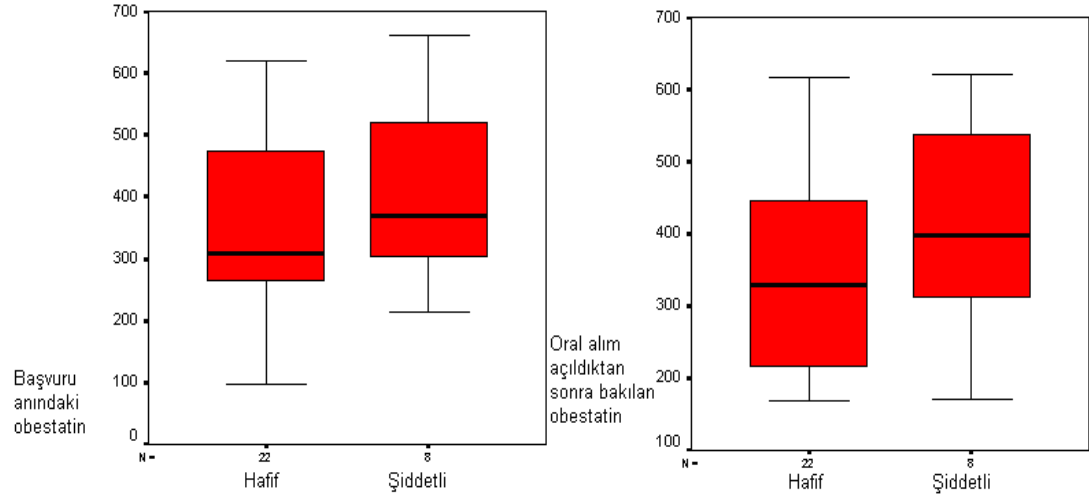
Şekil 5’de görüldüğü üzere pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde hafif ve şiddetli pankreatit gruplarında des-açıl ghrelin seviyelerine bakıldığında önemli bir değişiklik saptanmamıştır İstatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında anlamlı değildir ($P=0,500$ ve $P=0,764$).



Şekil 5: Hafif ve Şiddetli Pankreatitin des-Açıl Ghrelin Değerleri

Şekil 6’da görüldüğü üzere pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde hafif ve

şiddetli pankreatit gruplarında obestatin seviyelerine bakıldığında önemli bir değişiklik saptanmamıştır. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında anlamlı değildir ($P=0,323$ ve $P=0,287$).



Şekil 6: Hafif ve Şiddetli Pankreatitin Obestatin Değerleri

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grubunda başvuru anındaki açıl grehlin değerleri normaldi anlamlı fark yoktu ($P=0,863$). Oral alım açıldıktan sonra bakılan açıl grehlin değerleri arasında anlamlı fark vardı ($P=0,001$). Şöyle ki, hasta grupta ghrelin değeri yükselmişken kontrol grubunda azalmıştı. Hasta ve kontrol grubunun başvuru anındaki desaçıl grehlin değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($P=0,851$). Ancak yine hasta grupta des-açıl ghrelin değeri yükselmişken kontrol grubunda azalmıştı. İstatistiksel olarak fark anlamlıydı ($P=0,000$). Obestatin açısından bu iki grup karşılaştırıldığında hem başvuru anındaki hemde oral alım açıldıktan sonra bakılan obestatin değerleri arasında anlamlı fark vardı ($P=0,002$ ve $P=0,000$) (Tablo 15).

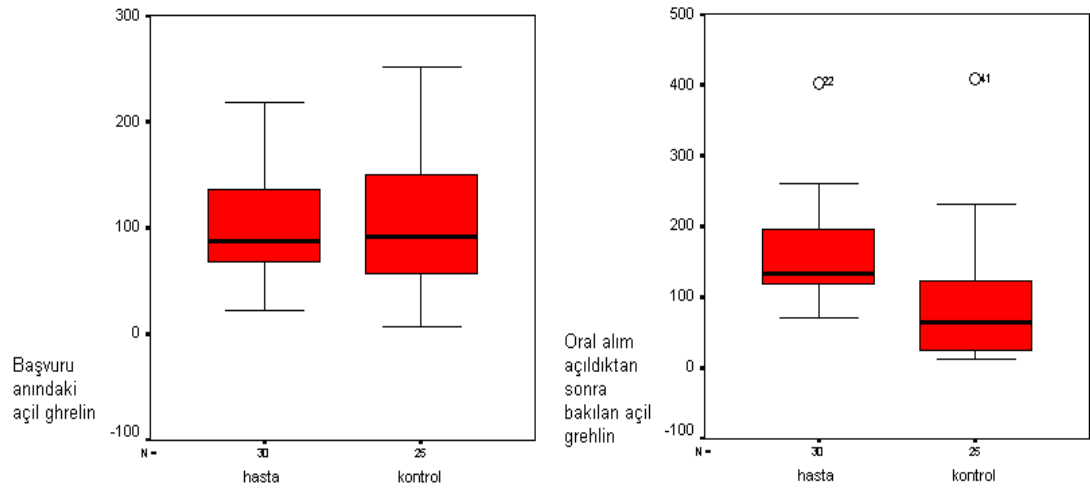
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (N=30)	Kontrol Grubu (N=25)	P
Başvuru anındaki açil-ghrelin	99,86 (±49,37)	102, 4(±63,5)	0,863
Oral alım açıldıktan sonra açil ghrelin	159,5(±67,6)	85,3 (±56,5)	0,001*
Başvuru anındaki desaçil-ghrelin	819,1 (±643)	780,84 (±850)	0,851
Oral alım açıldıktan sonra desaçil-ghrelin	1557,1 (±1153,4)	589,84 (±663)	0,000*
Başvuru anındaki obestatin	365,4 (±141)	255,3 (±102,9)	0,002*
Oral alım açıldıktan sonra obestatin	362,03 (±147,9)	227,12 (±114)	0,000*

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık *P<0.05)

Bu karşılaştırmaları inceleyecek olursak;

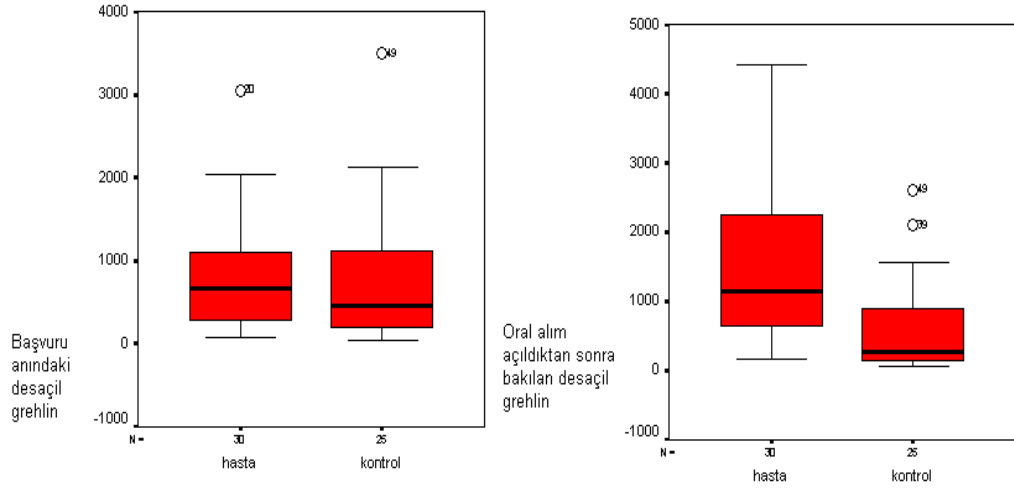
Hasta ve kontrol grubunun başvuru anındaki açil ghrelin seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu (P=0,863). Ancak oral alım açıldıktan sonra bakılan açil ghrelin seviyeleri arasında ise anlamlı fark vardı (P=0,001). Buna göre kontrol grubunda açil ghrelin değeri oral açıldıktan sonra azalmışken bu değer pankreatitlilerde ise artmıştır (Şekil 7).



Şekil 7: Hasta ve Kontrol Grubunun Açil Ghrelin Değerleri

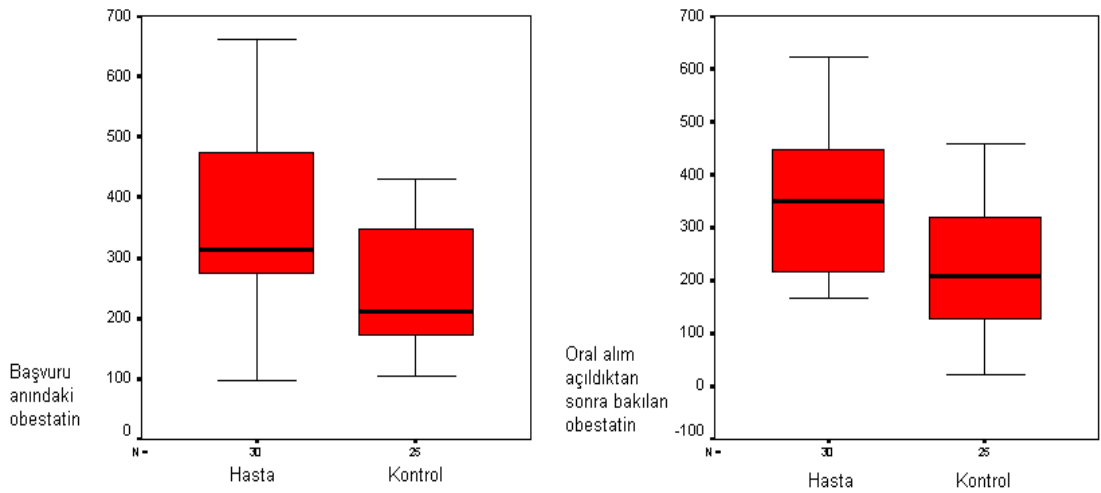
Hasta ve kontrol grubunun başvuru anındaki desaçil ghrelin seviyeleri

arasında anlamlı fark yoktu ($P=0,851$). Ancak oral alım açıldıktan sonra bakılan des- α il ghrelin seviyeleri arasında anlamlı fark vardı ($P=0,000$). Buna göre kontrol grubunda des- α il ghrelin değeri oral açıldıktan sonra anlamlı şekilde değişmemişken bu değer pankreatitlilerde ise artmıştır (Şekil 8).



Şekil 8: Hasta ve Kontrol Grubunun des- α il Ghrelin Değerleri

Hasta ve kontrol grubunun başvuru anındaki ve oral alım açıldıktan sonra bakılan obestatin değerleri arasında anlamlı fark vardı ($P=0,002$ ve $P=0,000$). Buna göre AP’li hastalarda hem başvuru sırasında hem de oral alım açıldıktan sonra bakılan obestatin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmıştır (Şekil 9).



Şekil 9: Hasta ve Kontrol Grubunun Obestatin Değerleri

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda hasta grup kendi içinde hafif ve şiddetli pankreatit diye alt gruplara ayrıldığında gruplar arasında serum açıl ghrelin, desaçıl ghrelin ve obestatin düzeyleri arasında farklılık tespit edilmedi.

Hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise başvuru anındaki ve oral alım açıldıktan sonra bakılan obestatin değerleri arasında anlamlı fark vardı. Öte yandan her iki grupta da açlık açıl ghrelin ve des-açıl ghrelin seviyelerinin artmış olduğu ancak oral alım açıldıktan sonra bakıldığında ise kontrol grubunda seviyenin azaldığı, hasta grupta seviyenin düşmediği tespit edildi.

Bu çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak akut pankreatitli hastalarda açıl ghrelin, desaçıl ghrelin, obestatin düzeyleri ayrı ayrı belirlenmiş olup, hem şiddetine göre ayrılan gruplar kendi arasında hem de kontrol grubu serum örnekleri ile karşılaştırmıştır.

Akut pankreatit; tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde günümüzde halen kullanılabilecek özgül bir biyokimyasal parametre yoktur. Son zamanlarda ghrelin geni tarafından kodlanan üç hormon keşfedilmiştir (obestatin, desaçıl Ghrelin ve biyoaktif peptid olarak da bilinen açıl ghrelin). Ghreline'nin antiinflamatuvar özellik gösterdiği yapılan çalışmalar sonucu bilinmektedir (56). Ayrıca çalışmalarda ghrelin geni tarafından kodlanan hormonların pankreasta üretildiği tespit edilmiş ve daha çok pankreas koruyucu yönde özellik gösterdiği vurgulanmıştır (69–71). Bu çalışmada serum ghrelin ve obestatin düzeylerindeki artışın pankreatit şiddeti ile ilişkili olmadığını tespit ettik.

Literatürde, bu çalışmanın tasarımına birebir uyan, sonuçları karşılaştırılabilir benzer bir çalışma bulunmadı. Ancak akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde ghrelinin rolü ile ilgili yapılmış çalışmalar ve obestatinin pankreas üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar az da olsa mevcuttur. Bundan dolayı tartışma, akut pankreatitin tanı ve şiddetinin belirlenmesinde biyokimyasal parametreleri araştıran klinik çalışmalar ışığında yapıldı.

Akut pankreatit teşhisinde altın standart geliştirilememiştir ve acil bir durumda tanı oldukça güçleşebilir. AP tanısı için klinik bulgular esas alınır. Tanı laboratuvar ve radyolojik bulgular ile doğrulanır. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir.

Kemppainen ve arkadaşlarının (79) çalışmasında serum amilazının akut pankreatit tanısındaki sensitivitesi %85, spesifitesi %91; idrar amilazının ki ise sırasıyla %83, %88 olarak bulunmuştur. Treacy ve arkadaşlarının (80) çalışmasında ise akut pankreatit tanısında serum amilazının sensitivitesi %45, spesifitesi %97; idrar amilazının ki sırasıyla; %63 ve %85, serum lipazı ise; %67 ve %97 olarak bulunmuştur. Üstelik bu enzimler akut karın sendromuna neden olan süreçlerde de sıklıkla yükselirler. Dolayısıyla karın ağrısı olan olgularda yalancı pozitiflik oranları daha da yüksek olabilir.

Al-Bahrani ve arkadaşlarının (81) AP'nin klinik laboratuvar değerlendirmesi ile ilgili yapmış oldukları çalışmada serum lipaz değerinin AP tanısında amilaza göre daha güvenilir olduğunu belirtmişler. Ayrıca Tripsinojen Aktivasyon Peptidi (TAP) ve Tripsinojen-2'ye üriner strip test ile bakılması AP'nin erken tanısında güvenilir olduğunu ve serum prokalsitonin, IL-6, IL-8 ve CRP düzeylerinin AP'nin şiddet belirteçleri olduğunu savunmuşlar.

Günümüzde akut pankreatit tanısında biyokimyasal değişikliklerden çok, radyolojik olarak anatomik değişikliklere bakılarak tanı konulması yaygınlaşmaktadır. Çünkü daha güvenilirlerdir. Bu bağlamda tanı en sık başvuru ve en güvenilir yöntem olarak abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çıkmaktadır (82,83). Casas ve arkadaşlarının (84) 148 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hafif akut pankreatit olgularında BT'nin tanısal sensitivitesini %53, spesifitesini %90 olarak bulurken; aynı serideki ağır akut pankreatit olgularında bu oranları sırasıyla %100 ve %61 olarak bulmuşlardır.

Bu çalışma sonucunda AP tanısında serum ghrelin ve obestatin değerlerinin yeri olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle obestatin düzeyinin hem başvuru sırasında hem de klinik seyir yatıştıktan sonra kontrol grubuna göre hala yüksek seyretmesinin tanıda anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Kontrol grubu ile pankreatitli grup kıyaslandığında her ikisinde de açlık açıl ghrelin ve des-açıl ghrelin seviyelerinin artmış olduğu tespit edildi. Oral alım açıldıktan sonra bakıldığında ise kontrol grubunda seviyenin azaldığı tespit edildi. Açlık hormonu olarak da bilinen ghrelinin kontrol grubunda toklukta böyle bir seyir göstereceği aşîkârdır. Ancak hasta grubunda seviyenin düşmemesi ghrelinin pankreatitte görülen inflamasyonla artmış olabileceğini göstermektedir.

Buna göre pankreatit süresince takipte ghrelin seviyesi artmıştır. AP tanısında başvuru anında bakılan ghrelin düzeyinin kesin yeri saptanamamıştır ancak klinik seyir yatıştıktan sonra bakılan ghrelin düzeyin hala yüksek seyretmesi tanı için destekleyici bir parametredir.

Çalışmamıza benzer şekilde, literatürde birçok araştırmacı akut pankreatitin klinik şiddetinin belirlenmesinde 1992 yılında tanımlanan Atlanta kriterlerini kullanmaktadır. Atlanta kriterlerinde göre Ranson skoru ≥ 3 , APACHE II skoru ≥ 8 ise şiddetli pankreatit olarak tanımlanmaktadır (85).

Gürleyik ve arkadaşlarının (86) 30 hasta üzerinde yaptığı çalışmada AP'nin şiddetini belirlemede Ranson ve APACHE II skorları ile serum CRP ve özellikle IL-6 ölçümlerini etkili olduğu bulunmuştur. On dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizinde Ranson skorunun AP'nin şiddetini belirlemede yetersiz kaldığı bildirilmiştir(87). Osvaldt ve ark. (88) Ranson skorlaması için duyarlılık ve özgüllük oranlarını sırasıyla %58,3 ve %96,2; Triester ve Kowdley (89). %75 ve %65 olarak bildirmişlerdir. Taylor ve ark. akut pankreatitli hastalarda başvuru anındaki skor sistemlerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada Glasgow ve MOSS kriterlerinin klinik sonucunun belirlenmesinde Ranson ve APACHE II skorlarından daha üstün olduğu bildirilmiştir (90).

Çalışmamızda hafif ve şiddetli AP'li hastaların serum ghrelin ve obestatin değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu nedenle bizim çalışmamıza göre pankreatitin şiddetini belirlemede serum ghrelin ve obestatin seviyelerinin önemi yoktur. Ancak iki grubun verilerine genel olarak bakıldığında şiddetli grupta ölçülen değerler hafif gruba göre kısmen daha yüksek bulunmuştur.

Kerem ve arkadaşlarının (91) 90 rat üzerinde yapmış oldukları çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş akut ödematöz pankreatitli grup ile akut nekrotizan pankreatitli grup karşılaştırılmış. Sonuçta pankreatit durumunu takiben, 24 saat içinde serum ghrelin düzeylerinin arttığı ve 48 saat sonra en yüksek seviyesine ulaştığı görülmüştür. Pankreatitin ilk 48 saat içinde serum ghrelin düzeylerini artırdığı sonucuna varılmış ve akut nekrotizan pankreatitli grupta akut ödematöz pankreatitli gruba göre daha çok arttığı tespit edilmiş. Böylece pankreatitin şiddetini belirlemede kullanılabileceği savunulmuştur. Bizim çalışmamız teknik olarak ve

hormonların düzeyine bakmış olduğumuz zaman dilimi olarak bu çalışmadan farklıdır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda ghrelin düzeylerine bakılma zamanı geliş anları ve oral alım açıldıktan sonraki zamandır. Hastalarda oral alımın açılması klinik seyrin rahatlaması ile olmakta ki bu süre birçoğunda 48 saati geçmekteydi. Belki biz de tanı konulduktan 48 saat sonra örnekleme yapmış olsaydık Kerem ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer sonuçlar alacaktık.

Lee ve arkadaşlarının (92) 53 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada akut pankreatit şiddetiyle serum ghrelin konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırılmış. Hastaları riskli ve risksiz gruplara Atlanta kriterlerine ek olarak CRP>150 ve BT indeksi >4 olacak şekilde ayırmışlar. Kan örneklerini geliş anında, 48 saat sonra ve taburcu ederken alarak serum ghrelin düzeylerine bakmışlar. Ghrelin düzeylerinin riskli grupta başvuru anında daha yüksek olarak tespit etmişler ancak 48 saat sonra ve taburcu olduğunda iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlar. Her iki grupta da bizim çalışmamıza benzer olarak ghrelin düzeyinin takipte geliş anına göre daha yüksek olduğu ve ya azalmadığı görülmüş. Neticede serum ghrelin düzeyinin pankreatit şiddetini belirlemedeki önemini tam olarak ortaya koyamamışlar ve şiddetli akut pankreatit olan hastalarda serum ghrelin konsantrasyonlarının yüksek olduğunu söylemişler.

Liu ve arkadaşlarının (93) yapmış olduğu çalışmada akut pankreatitte serum ghrelin seviyelerinin değişimi araştırılmış. Hastalardan bizim yaptığımız gibi geliş anında ve iyileştikten sonra kan örnekleri alarak değerlerine bakmışlar ve serum ghrelin düzeyinin klinik yatıştıktan sonra yükselmiş olduğunu belirtmişler. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunun ghrelin değerleri oral alım açıldıktan sonra belirgin azalmışken hasta grubunda yüksek seyretmişti. Bu çalışma ile bizim çalışmamız birbirini desteklemekte olup ortak fikir akut pankreatitte klinik düzeldikten sonrada ghrelin düzeyinin yüksek seyrettiğidir.

Bu literatürler ışığında ve bizim çalışmamıza göre pankreatit süresince takipte ghrelin seviyesi artmıştır. AP tanısında başvuru anında bakılan ghrelin düzeyinin kesin yeri saptanamamıştır ancak klinik seyir yatıştıktan sonra bakılan ghrelin düzeyin hala yüksek seyretmesi tanı için destekleyici bir parametredir.

Literatürde obestatin ile ilgili çalışmalar sınırlı olup özellikle akut pankreatit ile obestatin arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar oldukça azdır.

Ceranowicz ve arkadaşları (94), cerulein vererek akut pankreatit oluşturduğu ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada intraperitoneal obestatin enjeksiyonu yaparak obestatinin pankreatit üzerindeki koruyucu etkisini araştırmışlar. Çalışmalarının sonucunda obestatinin seruleine bağlı akut pankreatitin şiddetini azalttığını tespit etmişler. Bizim çalışmamızda serum obestatin değeri hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Bu da pankreatitlilerde obestatin salgısının arttığını göstermekte ve pankreas koruyucu özellik için salgılanabileceğini desteklemektedir. Yine şiddetinin belirlenmesinden çok, tanı belki de ayırıcı tanı için kullanılabilecek bir parametre olabilir.

Sonuç olarak; serum ghrelin değerinin pankreatik inflamasyon süresince yüksek devam etmesi ghrelinin inflamasyonda arttığını desteklemektedir ve tanıda yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir. Öte yandan obestatinin ise hastaların başvuru anında da yüksek olması tanı için daha önemli olabilir. Ancak bu iki peptid yapılı hormonun AP'nin şiddeti ile olan ilişkisi ortaya konulamamıştır. Bu konu ile ilgili yeni çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

- 1- Keçeli M. Ratlarda Cerulein İle Oluşturulan Deneysel Akut Pankreatit Modelinde İL-10'un Etkileri. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri, 1999.
- 2- Dugernier T, Dewaele J, Laterre PF. Current surgical management of acute pancreatitis. *Acta Chir Belg* 2006;106(2):165–171.
- 3- Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. National study of United States emergency department visits for acute pancreatitis, 1993–2003. *BMC Emerg Med* 2007; 1: 24–32.
- 4- Pekmezci S. Akut pankreatite yaklaşım ve tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Biliyer Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi 2002; 28: 236–262.
- 5- Aksoy A. Akut Pankreatit Olgularında Şiddetin Belirlenmesinde Prokalsitonin Strip Test İle Ranson Ve Apache-II Skorlarının Karşılaştırması. Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, 2007.
- 6- Mas R, Işık T. Akut pankreatit. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Eğitim Serisi* 2007;2:508–526
- 7- Bilgin HM. Ghrelin; Gündemdeki Hormon. *Dicle Tıp Dergisi* 2006 ;4: 268-272.
- 8- Zhang J, Ren P, Avsian-Kretchmer O, Luo C, Rauch R, Klein C, Hsueh A. Obestatin, a Peptide Encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake. *Science* 2005; 310:996-999.
- 9- Sevinç MM. Akut Pankreatit Tanısında Üriner Tripsinojen – 2 Kalitatif Ölçümünün Değeri. Uzmanlık tezi, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2006.
- 10- Russel G, Postier MD. Past, present, and future of pancreatic surgery. *Am J Surg* 2001; 182: 547–551.
- 11- McHenry CR, Strain JW. Anatomy and embryology of the pancreas. In: Clark OH (editor) *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: Saunders 1997: 549–555.
- 12- Dawson W. Langman J: An anatomical-radiological study on the pancreatic duct pattern in Man. *Anat Rec* 1961;139:59-68.
- 13- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9th Ed. Appleton& Lange, Stanford 1998; 120–125.

- 14- Putz R, Pabst R. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. Arıncı K (çeviren) . Türkçe 5. Baskı (21.Almanca Baskıdan Çeviri) , İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. 2001.
- 15- Guyton AC. Text Book of Medical Physiology. 7th ed. Philedelphia: Saunders Co. 1989: 47–483.
- 16- Yamenel L, Mas MR, Comert B. The effect of activated protein Con experimental acute necrotizing pancreatitis. Critical Care 2005; 9: 184–190.
- 17- Norton JA, Mulvihill SJ. Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. 2nd edition 1990; 880–887.
- 18- Brunicardi FC, Andersen DK, Billar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery. 8th edition Newyork 2010: 1265–1340.
- 19- Topazian M, Gorelick FS. Acute pancreatitis. In: Ya Mada T, Owyang C, Kaplowitz N, Laine L, Alpers D (editors). Textbook of Gastroenterology. 3th edit. Lippincott Williams&Wilkins, Phildelphia 1999; 2: 2121–2150.
- 20- Saluja A, Bhagat L. Pancreatitis and associated lung injury. When MIF miffs. Gastroenteroenterology 2003; 124: 725–736.
- 21- Menneccier D, Pons F, Arvers P, Corberand D, Sinayoko L, Harnois F, et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. Gastroenterol Clin Biol 2007;3:664–667.
- 22- Diel AK, Holleman Jr DR, Chapman J. B. Gallastone size and risk of pancreatitis. Arch Intern Med 1997;157:1674–1677.
- 23- Eastwood GL, Avunduk C. Manual of Gastroenterology, ALittle, Brown and Company, Boston, 1988; 231–232.
- 24- Banks PA, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Acute Pankreatitis. Bockus Gastroenterology; W.B. Saunders Com. Philadelphia, 1995; 2888–2917.
- 25- Migliori M, Manca M, Santini D. Does acute alcoholic pancreatitis preceede the chronic Form or is the opposite true? A histological study. J Clin Gastroenterol 2004; 38; 272–275.
- 26- Ayten R, Çetinkaya Z, Yeniçerioğlu A. Akut Pankreatitli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. FÜ Sağ Bil Derg 2007; 21:133 -136.
- 27- Thomson JS, Bragg LE, Hodgan PE. Postoperative pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1988; 167: 377–380.

- 28- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assesment of hiperlipidemic pankreatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90: 2134–2139.
- 29- Prinz RA, Aranha GV. The Association of primary hyperparatiroidisim and pancreatitis. Am Surg 1985; 51: 325–329.
- 30- Tanasijtchouk T, Vaisbein E, Lachter J, Nassar F. Carcinoma of Papilla Vateri presenting as recurrent acute pancreatitis. Acta Gastroenterol Belg 2004; 3: 309–310.
- 31- Gullo L, Cavicchi L, Tomassetti P, Spagnolo C, Freyrie A, D'Addato M. Effects of ischemia on the human pancreas. Gastroenterology 1996; 4:1033–1038.
- 32- Gottlieb K, Sherman S. ERCP and biliary endoscopic sphincterotomiy-induced pancreatitis. Gastrointest Endosc Clin N Am 1998; 1: 87–114.
- 33- Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis the role of lysosomes. Dig Dis Sci 1984; 29: 934–938.
- 34- Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H. Prognostic value of phospholipase A2 in acute pancreatitis. Klin Wochenschr 1989; 67: 186–189.
- 35- Anderson MC, Mohn WH, Method HL. An Evaluation of the Common Channel as a factor Pancreatic or Biliary Disease. Ann Surg 1960; 151: 379–390.
- 36- Geokas MC, Baltaxe HA, Banks PA. Acute Pancreatitis. Ann Intern Med 1985; 103: 86–100.
- 37- Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz's Cerrahinin İlkeleri. Geçim İE, Demirkıran A (Çeviri Editörleri). Ankara: Tarlan LTD. 2008;1265-1340.
- 38- Frossard JL, Rubbio-Brand L, Wallig MA. Severe acute pancreatitis and reduced acinar cell apoptosis in the exocrin pancreas of mice deficient fort he Cx 32 gene. Gastroenterology 2003; 124: 481–493.
- 39- Salaju AK, Donovan EA, Yamanaka K. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. Gastroenterology 1997; 113: 304–310.
- 40- Halangk W, Kruger B, Ruthenburger M. Tripsin activity is not involved in premature, Intrapancreatic trypsinogen activation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282: 367–374.

- 41- Michael DM, Thorsten PL, Vollmar B. Microcirculatory derangments in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 187–194.
- 42- Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. In: Zuidema GD (editor). *Shackelford's Surgery of The Alimentary Tract*. 4th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company; 1996: 18–37.
- 43- Baron TH, Morgan DE. Acute nekrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340: 1412–1417.
- 44- Sabitson D. *Textbook of Surgery*. 17th ed. Philadelphia W.B Saunders Company, 2007: 1076–1108.
- 45- Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 343–347.
- 46- Lio CX. Clinical study of lung injury in acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1990; 28: 325–327.
- 47- Simma W, Brücke P. Diagnosis, therapy and sequelae of upper gastrointestinal haemorrhage in acute pancreatitis. *Wien Klin Wochenschr* 1976; 88: 592–595.
- 48- Nemeş R, Georgescu I, Margaritescu D. The pancreatic pseudocyst late complication of the severe acute pancreatitis. *Therapeutic Options Chirurgia* 2006; 101: 259–265.
- 49- Yanar F, Alish H. Akut pankreatitlerin prognozunun belirlenmesinde skorlama sistemlerinin rolü. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Dergisi* 2011; 4: 43–47.
- 50- Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1974; 5:557–566.
- 51- Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;9:633–638.
- 52- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 10:818–829.
- 53- Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. Inflammatory mediators and cytokines—new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology* 1993;6: 522–530.
- 54- Hartwig W, Werner J, Uhl W, Bücher MW. Management of infection in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 423–428.

- 55- Hartwiğ W, Werner J, Müller CA, Uhl W, Büchler MW. Surgical menagement of severty acute pancreatitis including steril necrosis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 429–435.
- 56- Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. Türk Biyokimya Dergisi 2007; 2: 76-89.
- 57- Yavuz A. Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Ghrelin Ve Obestatinin Serum Ve Tükürük Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ, 2008.
- 58- Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, et al. Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. Regulatory Peptides 2011;167:140–148.
- 59- İlhan T, Erdost H. Ghrelin. Uludağ Univ J Fac Vet Med 2009;1:67–74.
- 60- Dabak Ö, Kuloğlu T. Ghrelin ve metabolik etkileri. Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları 2008; 6:105–115.
- 61- Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo C.W, Rauch R, Klein C, et al. Apeptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. Science 2005; 310: 996–999.
- 62- Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. Horm Res 2006; 66: 81–88.
- 63- Dun SL, Brailoiu GCBE, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Distribution and biological action of obestatin in the rat. J Endocrinol 2006; 191: 481–489.
- 64- Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48:196–201.
- 65- Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 292: 637–643.
- 66- Pénicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9: 458– 462.
- 67- Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. Biochem Biophys Res Commun 2000; 279: 909–913.

- 68- Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904–907.
- 69- Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107:63–69.
- 70- Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255–4261.
- 71- Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglio F, Deghenghi R, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1300–1308.
- 72- Chanoine JP, Wong AC. Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: Effect of maternal fasting. *Endocrinology* 2004; 145:3813–3820.
- 73- Zhou X, Xue C. Ghrelin inhibits the development of acute pancreatitis and nuclear factor kapa B activation in pancreas and liver. *Pancreas* 2009; 38:752–757.
- 74- Ceran C, Aksoy T, Gülbahar Ö, Öztürk F. Ghrelinin deneysel kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkisi. *Çocuk Cerrahisi Kongresi 2010 Kongre Özet Kitabı*, 2010; 40.
- 75- Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, et al. Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 113–121.
- 76- Chung H, Kim E, Lee DH, Seo S, Ju S, Lee D, et al. Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen-glucose deprivation. *Endocrinology* 2007; 148: 148–159.
- 77- Corbetta S, Peracchi M, Cappiello V, Lania A, Lauri E, Vago L, et al. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 :3117–3120.
- 78- Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57–66.

- 79- Kemppainen EA, Hedstorm J, Puolakkainen PA, Sainio VS, Haapiainen RK, Perhoniemi V, et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1394–1395.
- 80- Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001; 71: 577–582.
- 81- Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 2005; 362 :26–48.
- 82- Arvanitakis M, Delhay M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 715–723.
- 83- Munoz-Bongrand N, Panis Y, Soyer P, Riché F, Laisné MJ, Boudiaf M, Valleur P. Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 146–152.
- 84- Casas JD, Diaz R, Valderas G, Mariscal A, Cuadras P. Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 569–574.
- 85- Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny FC, Gooszen HG. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg*. 2008; 95: 6–21.
- 86- Gürleyik G, Çırpıcı O, Aktekin A, Sağlam A. Akut pankreatit şiddetinin erken tanısında Ranson ve APACHE II skorlarının, serum interlekin-6 ve C-reaktif protein düzeylerinin rolü. *Ulus Travma Derg* 2004;10:83–88.
- 87- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198–1210
- 88- Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg* 2001; 86:158–161.
- 89- Triester SL, Kowdley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:167–176.
- 90- Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am J Surg* 2005; 189:219-222.

- 91- Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Unsal C, Yilmaz TU, Ofluoglu E, Sahin TT. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2007;52:950–955.
- 92- Lee SH, Kim YD, Kong YH, Han KH, Jeong WJ, Lee SJ, Cheon GJ. The relevance of serum ghrelin concentration to severity of acute pancreatitis. *Gut Liver* 2010 ;4:234–240.
- 93- Liu B, Liu X, Tang C. Change of plasma ghrelin level in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2006;6:531–535.
- 94- Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, Cieszkowski J, Dembinski M, Sendur R, et al. Pretreatment with obestatin inhibits the development of cerulein-induced pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:95–101.

6.ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Malatya’da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Malatya’da tamamladıktan sonra 1999 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2005 yılında Tıp Fakültesinden mezun oldum ve aynı yıl Bitlis’te pratisyen hekim olarak göreve başladım. Sırasıyla Bitlis Merkez 2 Nolu Sağlık Ocağında pratisyen hekim ve Bitlis İl Sağlık Müdür Yardımcılığı görevlerinde bulundum. 2006 yılı Eylül TUS sınavıyla halen çalışmakta olduğum Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim. Evli ve 1 kız çocuğu babasıyım.