



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİMDALI

RATLARDA DENEYSEL AKUT NEKROTİZAN
PANKREATİTE GLUTAMİNİN ETKİLERİ

ETEM ALHAN

DOKTORA TEZİ

PROF. DR. AHMET AKGÜN

TRABZON-2012



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİMDALI

RATLARDA DENEYSEL AKUT NEKROTİZAN
PANKREATİTE GLUTAMİNİN ETKİLERİ

ETEM ALHAN

DOKTORA TEZİ

PROF. DR. AHMET AKGÜN

TRABZON-2012

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Ahmet Ayar

Fizyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı


İmza

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Ana Bilim Dalı Doktora öğrencisi Etem Alhan'ın hazırladığı "Ratlarda deneysel akut nekrotizan pankreatite glutamininin etkileri" başlıklı tez KTÜ lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Danışman Prof. Dr. Ahmet Akgün.



Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet Ayar



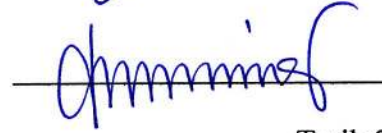
Prof. Dr. Nuri Kalyoncu



Doç. Dr. Mehmet Yıldırım



Doç. Dr. Mehmet Fatih Gökçe



Tarih:28/12/2012

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
sayılı kararıyla onaylanmıştır.

tarikh ve

Prof. Dr. AHMET KALKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı olarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu tez de yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynak listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:15.9.2012

Prof. Dr. Etem Alhan

TEŞEKKÜR

Geçmişte yarım kalmış doktoramın tamamlanmasına olanak sağlayan tez hocam Prof. Dr. Ahmet Akgün'e, KTÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Ayar'a ve diğer tüm Fizyoloji Anabilim Dalı Çalışanlarına içten teşekkür eder saygılar sunarım.

Prof. Dr. Etem Alhan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
KISALTMALAR	VII
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1 Pankreas	5
4.1.1 Pankreas Embriyolojisi	5
4.1.2 Pankreas Anatomisi	6
4.1.2.1 Pankreas Bölümleri	7
4.1.2.1.1 Baş	7
4.1.2.1.2 Unsinat Proses	7
4.1.2.1.3 Boyun	8
4.1.2.1.4 Gövde	8
4.1.2.1.5 Kuyruk	8
4.1.2.2 Pankreas Kanlanması	8
4.1.2.3 Pankreas Kanalları	10
4.1.2.4 Pankreas Lenfatikleri	11
4.1.2.5 Pankreas İnervasyonu	12
4.1.3 Ratlarda Pankreas Anatomisi	12
4.1.4 Pankreas Histolojisi	13
4.1.5 Pankreas Fizyolojisi	13
4.2 Akut Pankreatit	14
4.2.1 Akut Pankreatit Patogenezi	18
4.2.2 Akut Pankreatit Kliniği	22
4.2.3 Laboratuvar Bulguları	23
4.2.4 Görüntüleme Yöntemleri	25
4.2.5 Prognostik Kriterler	26
4.2.6 Akut Pankreatit Tedavisi	27
4.2.7 Akut Pankreatit Komplikasyonları	29
4.2.7.1 Psödokist	29
4.2.7.2 Pankreatik Abse	29
4.2.7.3 Pankreatik Nekroz	30
4.2.8 Deneysel Pankreatit Modelleri	31
4.3 Glutamin	31
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
6. BULGULAR	37
7. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	39
8. KAYNAKLAR	41
9. ETİK KURUL ONAYI	53
10. ÖZGEÇMİŞ	55

KISALTMALAR

ANP	Akut nekrotizan pankreatit
G	Glutamin
BAL	Bronkoalveolar lavaj
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
MPO	Miyeloperoksidaz
MDA	Malonildialdehit
ERCP	Endoskopik retrograd kolanjio pankreatikografi
FCD	Fonksiyonel kapillerdansite
TAP	Tripsinogen aktivated peptid
SPINK 1	Serin proteaz inhibitör kazal tip 1
SOR	Serbest oksijen radikalleri
NF- $\kappa\beta$	Nükleer Faktör- $\kappa\beta$
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
PAF	Platelet aktivatör faktör
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör- α
CRP	C- reaktif protein
ARDS	Adult Respiratuar Distres Sendromu
LDH	Laktat dehidrogenaz
BUN	Kan üre azotu
AC	Akciğer
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRCP	Manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi

1.ÖZET

Ratlarda deneysel akut nekrotizan pankreatite glutaminin etkileri

Çalışmamızda ratlarda deneysel akut nekrotizan pankreatiteglutaminin etkileri araştırıldı. Ratlar sham+salin, sham+glutamin, akut nekrotizan pankreatit+salin ve akut nekrotizan pankreatit+glutamin olmak üzere dört gruba ayrıldı. Akut nekrotizan pankreatit ortak biliopankreatik kanala glikodeoksikolik asit infüzyonu ve parenteral cerulein verilmesiyle oluşturuldu. Pankreas histopatolojisi, mortalite, sistemik kardiovasküler parametreler, fonksiyonel kapiller dansite, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, pankreas ve akciğer dokusunda bazı enzim belirteçleri ve serum interlökin 6 düzeyleri incelendi. Akut nekrotizan pankreatit indüksiyonu mortaliteyi, pankreatik nekrozu, serum amilaz, üre, alanin aminotransferaz ve interlökin-6, bronkoalveoler lavajda laktik dehidrogenaz düzeylerinde, pankreas ve akciğer dokularında miyeloperoksidaz ve malonildialdehit doku aktivite düzeylerinde anlamlı bir artışla sonuçlandı. Serum kalsiyum, kan basıncı, idrar debisi, pO₂, fonksiyonel kapiller dansiteyi azalttı. Glutamin verilmesi bu sonuçları anlamlı olarak düzeltti. Dolayısıyla bu sonuçlar glutaminin akut nekrotizan pankreatit tedavisinde pankreatit seyrini olumlu etkilediğini ve tedavide yeri olduğunu düşündürmektedir

Anahtar sözcükler: akut pankreatit, glikodeoksikolat, cerulein, glutamin, sıçan

2.SUMMARY

The Effects of Glutamin on Experimental Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats.

The aim of this study was to investigate the influence of glutamine on the acute necrotizing pancreatitis (ANP) induced by glycodeoxycholic acid in rats. Rats were divided into six groups as sham + saline, sham+glutamine, ANP + saline, ANP + glutamine.

Acute necrotizing pancreatitis was induced by the infusion of glycodeoxycholic acid into the biliopancreatic duct with the subsequent parenteral administration of Cerulein. The following parameters were then investigated during the illness: mortality, systemic cardiovascular correlates, functional capillary density, renal and hepatic functional tests, some enzyme markers in the pancreatic and lung tissues, serum IL-6, and the extent of pancreatic acinar cell injury by histopathology.

Induced acute pancreatitis resulted in a significant increase in the mortality rate and pancreatic necrosis; levels of serum amylase, alanine aminotransferase, IL-6, and urea; lactate dehydrogenase in the bronchoalveolar lavages; tissue activities of myeloperoxidase and malondialdehyde in the pancreas and lungs. There was a significant reduction in serum calcium concentration, blood pressure, urine excretion, pO_2 , and functional capillary density.

Administration of glutamine improved these alterations significantly. Therefore, these results demonstrate that glutamine is suited to the treatment of acute necrotizing pancreatitis.

Words: acute pancreatitis, glycodeoxycholate, cerulein, glutamine, rat

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Olguların çoğunda pankreatit spektrumu hafif, sistemik bulguları görülmeyen klinik seyir gösterirken, az bir kısmında ise ağır yüksek mortaliteye neden olan ve çoklu organ yetmezliği bulunan şekilde klinik seyir gösterir. Son yıllarda pankreatit, sıvı tedavisi ve akciğer destek tedavisindeki gelişmelere rağmen hala %6-20,8 arasında değişen yüksek mortaliteye neden olmaktadır (1, 2).

Otodigesyon ve pankreas mikro sirkülasyonunda bozulma, akut pankreatit patogenezinde en önemli rol oynayan mekanizmalardır (2-4). Lokal inflamasyonun ve sistemik komplikasyonların şiddeti; lökosit fonksiyonlarının ve sitokinlerin regülasyonu, histamin, prostaglandin, lökotrien ve platelet aktive edici faktör gibi sekonder mediatörler sistemik komplikasyonların gelişmesine yol açarak pankreas nekrozunun derecesi ile ilişkili görünmektedir (1, 2, 4, 5,6). Erken evrede pankreas çevresinde sıvı birikiminin neden olduğu hipovolemi, geç evrede barsaktan transloke olan bakterilerin oluşturduğu septik komplikasyonlar, klinik olarak multiorgan yetmezliğine yol açan Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromuna (SIRS) yol açmaktadır (1,2, 7).

Glutamin (G) stres koşullarında esansiyel bir aminoasittir (8). G, eritrosit ve lenfosit gibi hızlı yinelenen hücrelerde enerji kaynağıdır (9). G, barsak barier fonksiyonlarını devam ettirir ve antioksidan glutatyonun prekürsörüdür (10). Nitrogen transportunda rol alır ve üre sentezinde substrat taşır (11). G, hücre ve doku koruyucu etkilerini heat shock proteini ekspresyonunu artırarak yapar (12). Ayrıca heat shock proteini üzerinden inflamatuvar sitokin sentezini azaltır (13). Nükleotid sentezini stimüle eder. Signal protein kinazları üzerinden hücre differansiyasyonunu kontrol eder (14). İntestinal yüzeysel devamlılığı N-asetilglukosamin and N-asetilgalaktozamin sentezi üzerinden sağlar (15). Yanık, travma ve sepsis gibi ağır metabolik durumlarda hücresel immünitede ve barsak mukoza bariyerinin devamlılığında rol alarak vücut kitlesini korur ve septik şokta hücre ölümünü azaltır (15-17).

Akut pankreatit tedavisinde barsak mukoza bariyerini koruma, hücre ve dokular için sitoprotektif etki, immün sistem ve sitokin salınımı üzerine düzenleyici etkileri nedeniyle G tedavide kullanılmıştır. Klinik çalışmalarda etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar yararının olmadığını belirtirken birçok çalışma da ise mortaliteyi, infektif komplikasyonları ve hastanede kalış süresini azaltma gibi yararlı etkiler bildirilmiştir (18-28). Fakat tüm bu çalışmalarda G, total veya enteral beslenmeye ilave olarak verilmiştir. Literatürde sadece glutaminin verildiği akut pankreatit çalışması yoktur.

Biz bu çalışmada daha etkin form olan G'ın, ratlardaki deneysel akut nekrotizan pankreatitte (ANP) mortaliteye, kardiyorespiratuar parametrelere, renal, hepatik fonksiyonlara, akciğer ve pankreas dokusunda ve serumdaki bazı enzim parametrelerine ayrıca histopatolojik olarak pankreas nekrozuna ve fonksiyonel kapiller dansiteye (FCD) olan etkilerini araştırmaya çalıştık.

4.GENEL BİLGİLER

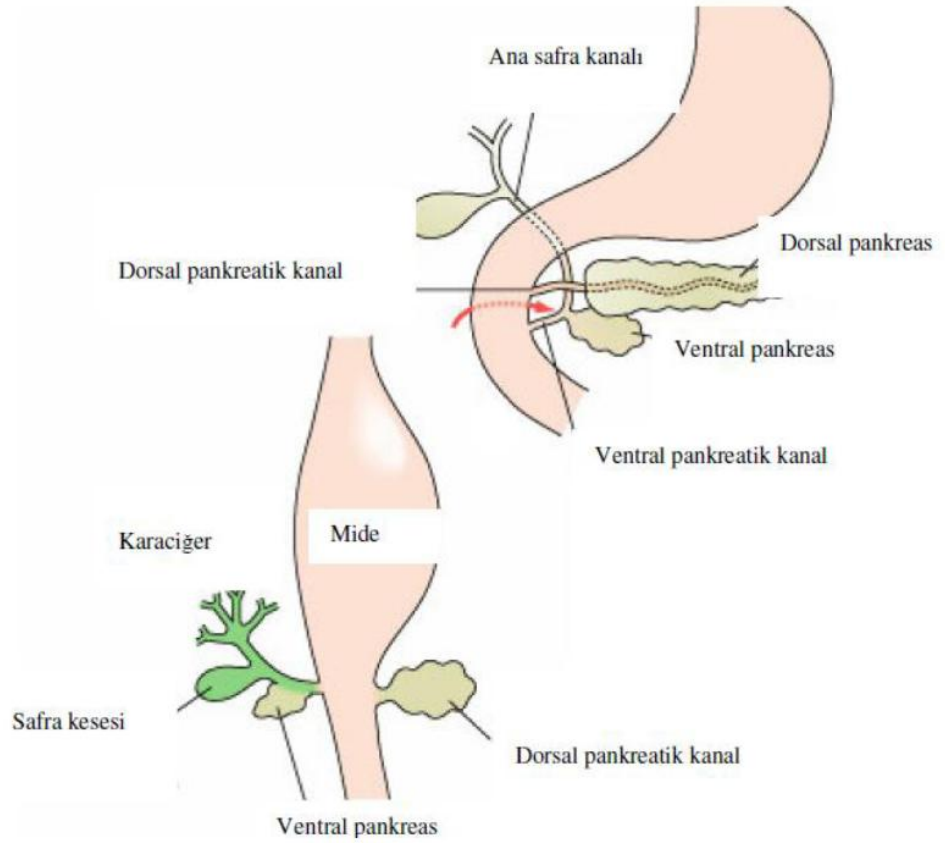
Pankreas, varlığı çok eski yıllardan beri bilinen ancak tam anlamıyla keşfi uzun yıllar almış olan hem ekzokrin hem de endokrin salgılama görevi olan bir organdır.

Tarihte ilk kez Herophilus M.Ö 300 yıllarında pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl sonra Rufus tarafından “pankreas “olarak isimlendirilmiştir. Bu isim organın kemik veya kıkırdak doku içermemesinden dolayı seçilmiştir.1642 yılında Alman Doktor Johann Wirsung tarafından Wirsung kanalı tarif edilmiştir.1720 yılında Vater tarafından kanalın duodenuma açılan şekli ortaya konmuştur. 1734 yılında ise G.D Santorini tarafından kendi ismi ile anılan aksesuar kanal tanımlanmıştır (29).

4.1 Pankreas

4.1.1Pankreas Embriyolojisi

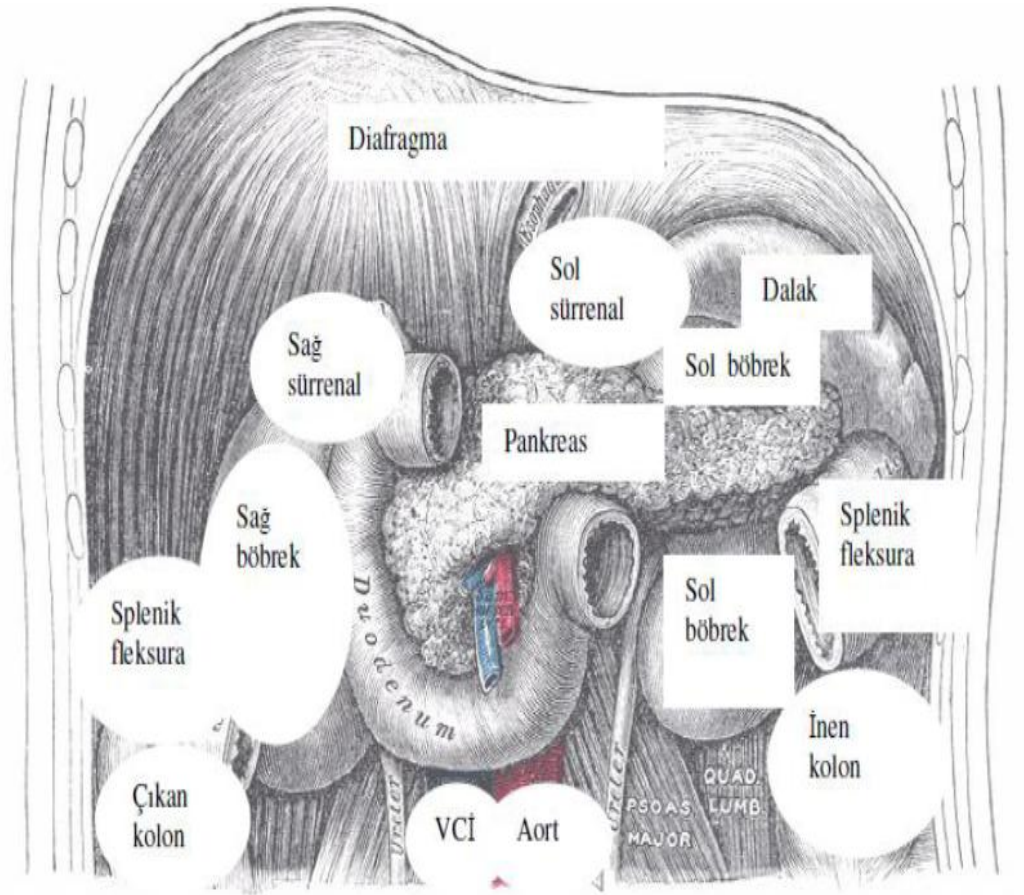
Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında ön barsağın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak oluşur. Embriyolojik hayatın 37. gününde her iki çıkıntı da sırasıyla 90 ve 270 derecelik açıyla sağa döner ve yaklaşık 6. hafta içinde ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında birbiriyle birleşir. Daha sonra duodenum saat yönünde döndükçe pankreas da sola kayar. Erişkinde sadece başın kaudal kısmı ve processus uncinatus ön pankreastan kaynaklanır. Başın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk dorsal pankreastan köken alır. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir ve ana pankreas kanalını (Wirsung) oluşturur. Küçük bir kısım aksesuar kanal (Santorini) olarak kalır. İnsanların %5-10’ unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreas bölgelerinin çoğu Santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır (29) (Resim 1).



Resim 1. Pankreasın embriyolojik gelişimi

4.1.2. Pankreas Anatomisi

Pankreas, retroperitoneal bölgede 1. ve 2. lomber vertebra hizasında yer alan, karın arka duvarını sağdan sola ve hafifçe aşağıdan yukarıya doğru çaprazlayarak duodenal kavisin medial kenarından dalak hilusuna kadar uzanan bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90 gr ağırlığında, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır. Inferior vena cava, aorta, splenik ven, sol adrenal bezin önünde yer alır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir (30).



Resim 2. Pankreasın komşulukları (31)

4.1.2.1 Pankreasın Bölümleri

Pankreas anatomik olarak 5 kısımda incelenir. Bu kısımlar baş, boyun, gövde, kuyruk ve processus uncinatus olarak ayrılmıştır (32).

4.1.2.1.1 Baş

Duodenum kavsi içinde, ikinci lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları ve vena kava inferior yer alır. Yukarıda portal venden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir çizgi pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

4.1.2.1.2 Unsinat proses

Unsinat proses portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte unsinat proses superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Unsinat proses her insanda olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir.

4.1.2.1.3 Boyun

Boyun kısmı pankreasın en kısa parçasıdır ve 1.5 – 2,5 cm. uzunluğundadır. Boyunun üst sınırında koledok kanalı, vena porta ve hepatik arter hepatoduodenal ligamanın içine girer. Arkasında süperior mesenterik ven ile splenik ven birleşerek vena portayı oluşturur. Burası ile pankreas arasında genellikle dallar yoktur. Boyun kısmı pankreas başı kanserinde pankreatikoduodenektomi operasyonu sırasında genellikle transekte edilir.

4.1.2.1.4 Gövde

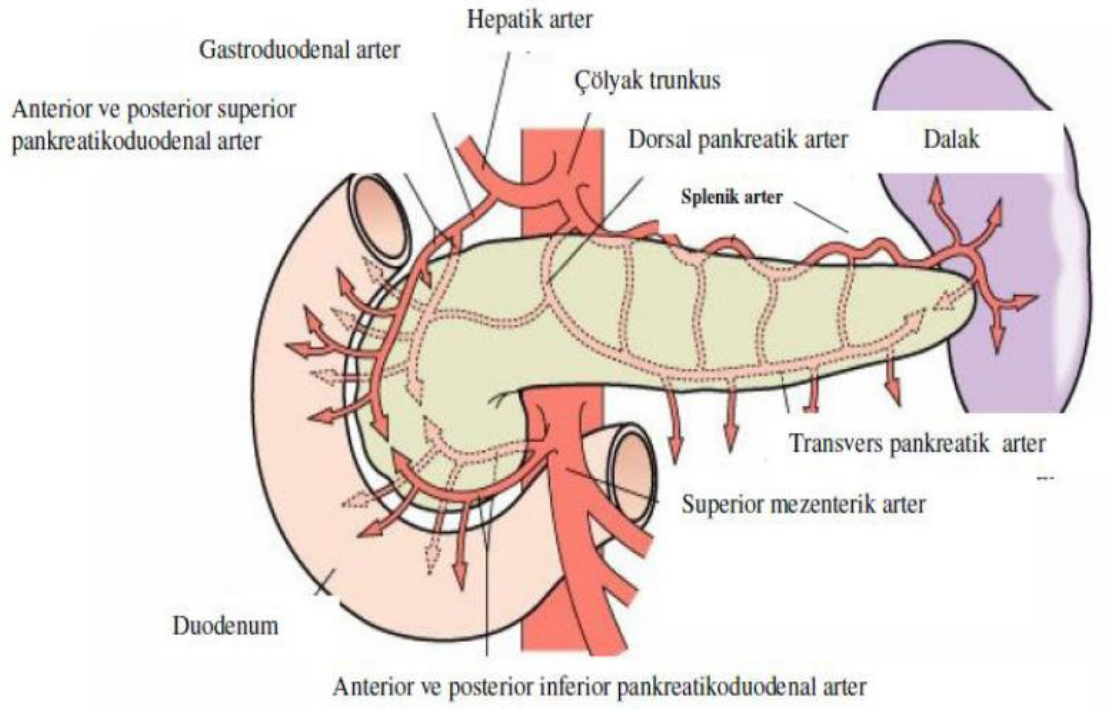
Pankreasın gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift periton tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.

4.1.2.1.5 Kuyruk:

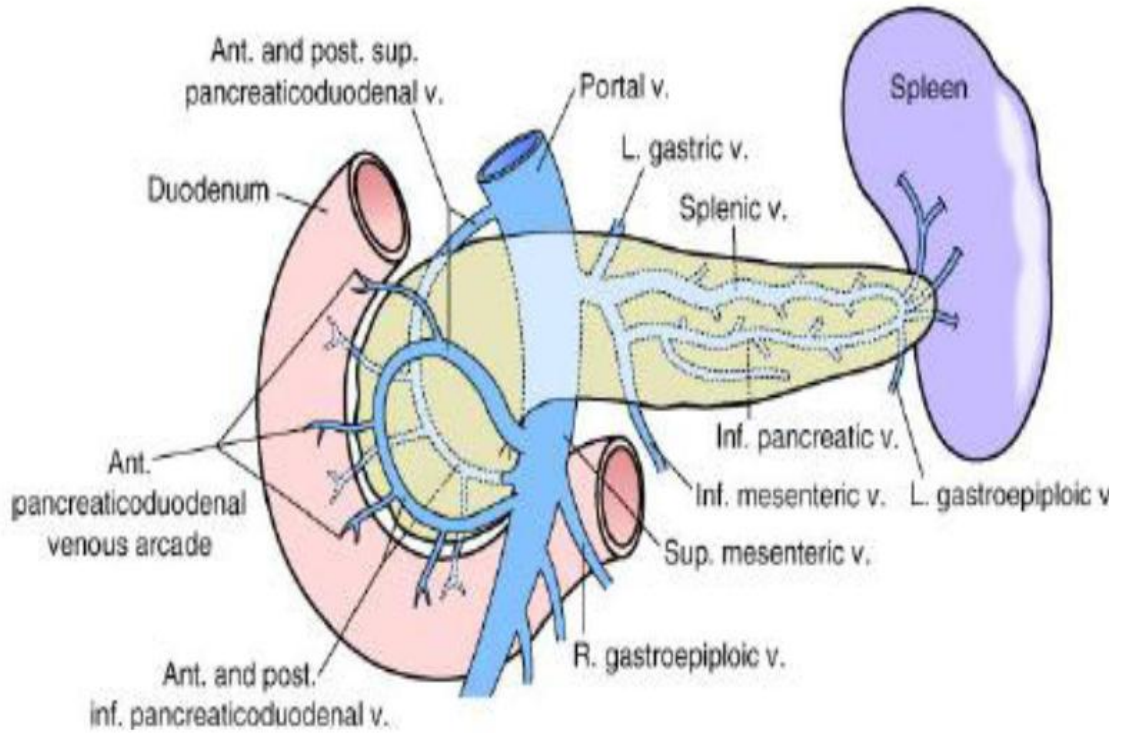
Pankreas gövdesinin devamıdır, daha mobildir ve genellikle splenorenal ligaman içinde dalak hilusuna ulaşır(31).

4.1.2.2. Pankreasın Kanlanması

Pankreasın arteriyel kanlanması esas olarak çölyak trunkus ve süperior mezenterik arterin dalları tarafından gerçekleşir. Pankreas başının kanlanması duodenum ile ortak olup, gastroduodenal arterin dalı olan süperior anterior ve posterior pankreatikoduodenal arter ve bu arter ile birleşen süperior mezenterik arterin dalı olan inferior anterior ve posterior pankreatikoduodenal arter ile olmaktadır. Gövde ve kuyruk kısmının arteriyel kanlanmasını ise, dorsal pankreatik arter sağlamaktadır. Dorsal pankreatik arter % 40 splenik arterden, % 22 çölyak arterden, % 14 süperior mezenterik arterden, % 12 ise ana hepatik arterden çıkmaktadır (32) (Resim 3). Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyrederek. Superior .pankreatikoduodenal ven vena portaya, inferior pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür.



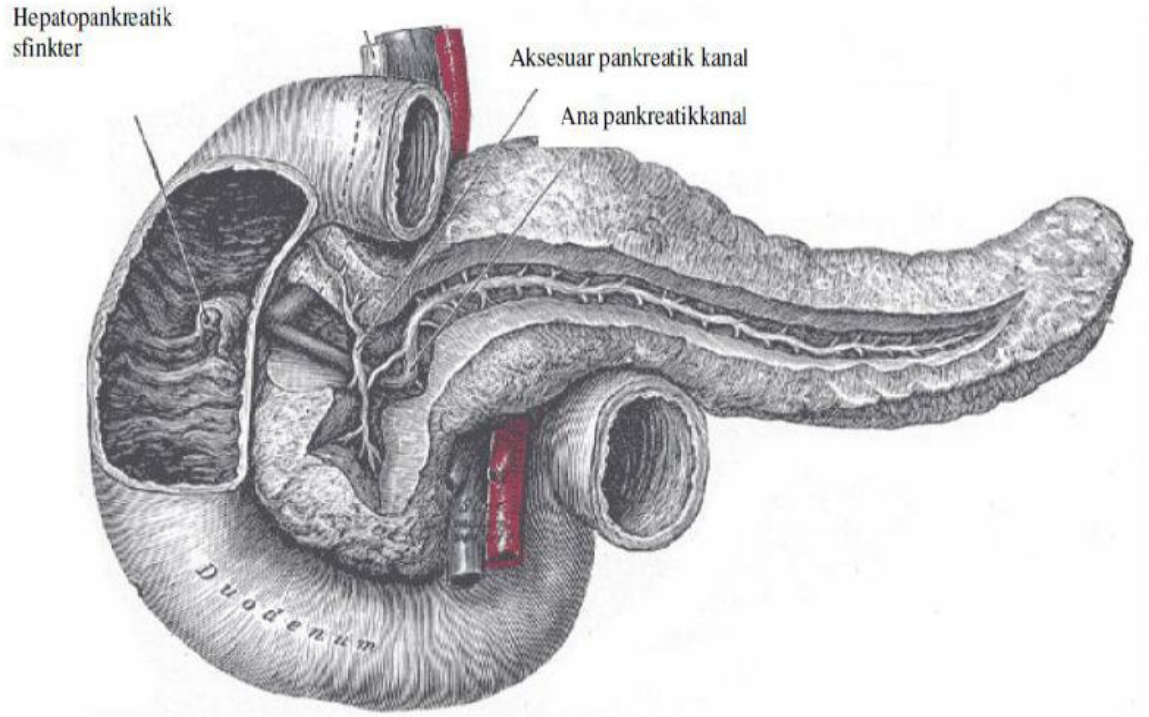
Resim3. Pankreasın arterleri



Resim 4.Pankreas venleri (32)

4.1.2.3.Pankreasın Kanalları

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri' ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır (Resim 5). %10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung küçük veya yoktur (32).



Resim5. Pankreas kanalları

4.1.2.4. Pankreasın Lenfatikleri

Pankreasın lenfatik drenajı birden çok lenf nodu ile olmaktadır. Baş ve unsinat proces subpilorik, portal, mezenterik, mezokolik ve aorta-kaval lenf nodlarına drene olur. Gövde ve kuyruk kısmı çölyak, aorta-kaval, mezenterik ve mezokolik lenf nodları ve splenik hilusa doğru drene olmaktadır (29).

4.1.2.5. Pankreasın İnervasyonu

Pankreas splanknik sinirlerle sempatik, vagus yolu ile parasempatik inervasyona sahiptir. Sinirler genellikle damarları izlerler. Splanchnik sinirler aynı zamanda çölyak plexus ve ganglionlardan geçen visseral afferent ağrı liflerini taşırlar (29).

4.1.3. Ratlarda Pankreas Anatomisi

Ratlarda pankreas dalak ile midenin büyük kurvaturunun alt bölümü, duodenum kavsi ve ileumun üst kısmı arasında mezenter içerisinde yayılmış loblar şeklinde yer alır. Ratlarda pankreas, intraperitoneal bir organdır ve gevşek bir yapıya sahiptir. İki daldan oluşmuştur; baş kısmı duodenum kavsi içinde yer alırken, splenik kısım midenin büyük kurvaturunun alt kısmından dalak hilusuna kadar uzanır. Ratlarda safra kesesi yoktur. Karaciğerin çeşitli loblarından gelen safra kanalları, tek bir duktus (duktus koledokus) oluşturarak

birleşirler. Safra kanalı duodenuma gelmeden önce bir süre pankreasta yol alır ve bu sırada pankreastan gelen ortalama 10-12 kanal burada safra kanalına açılır. Daha sonra ortak ve tek kanal halinde biliopankreatik kanal adıyla duodenuma dökülür(33). Bu kanal tam duodenuma girdiği yerden bağlanınca, pankreas sıvısı duodenuma geçemez ve pankreas kanallarına safra reflüsü olabilir.

4.1.4. Pankreas Histolojisi

Pankreas 60-160 gr ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten endokrin ve ekzokrin bir salgı organıdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir.

Dış kısmı gevşek ve ince bir kapsül ile sarılı olan pankreasın ekzokrin ünitesi birleşik tubuloalveoler biçimli olup seröz salgı yapar. Ribozomdan zengin bazal sitoplazma bazofilik boyanır. Salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplazmada toplanır. Bu bölüm asidofilik boyanır. Asinüsü takip eden interkalar duktus tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Hücrelerin apikalinde komşu hücrelerin membranları arasında zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi bağlantı kompleksleri bulunur. Pankreasın her iki kanalı da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle döşelidir. Arada goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler yer alır.

İnsan ekzokrin pankreası su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, prokarboksipeptidazA ve B, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, kolesterol ester, hidrolaz, prokolipaz, triaçilgliserol lipaz, profosfolipaz A2, elastaz ve α -amilazdır. Salgı baştaki sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanalları oluşturan hücreler tarafından üretilir. Asinüslerde az miktarda, proteinden zengin sıvı üretilirken, interkalar kanal hücrelerinde sodyum ve bikarbonattan zengin daha fazla miktarda sıvı salgılanır. Pankreas salgısı duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafından üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik inervasyonu da salgılamada önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini stimüle eder (33).

4.1.5 Pankreas Fizyolojisi

Pankreas, hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Endokrin sekresyon, Langerhans adacıklarından salgılanır. Langerhans hücrelerinin %60-80'ini oluşturan beta hücreleri insülin, %10-20'ini oluşturan alfa hücreleri glukagon salgılar. Birde β hücrelerinden besinlerle uyarılmaya bağlı olarak insülin ile birlikte salgılanan Amilin vardır. Özellikle kemirgenlerde mide boşalmasını yavaşlatır ve besin alınımını azaltır. Delta hücreleri ise hücrelerin yaklaşık %10'unu

oluşturur ve somatostatin salgılanmasından sorumludur ve F hücreleri (% 2-3) Pankreatik Polipeptit salgılar (34).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüslerdir ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8,0- 8,3) ekzokrin salgısı gerçekleşir. Bu salgı 20' den çok sindirim enzimini içerir. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar sodyum ve potasyum olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyonlar ise klor ve magnezyumdur. Ekzokrin salgının akım hızı artıkça bikarbonat konsantrasyonu artarken, klor azalır. Pankreastan salgılanan bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan asit kimusun nötralize edilmesinde de önemli rol oynar. Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0,3 mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin %90' ını enzimler ve proenzimler oluşturur. Pankreas ekzokrin salgısı protein, karbonhidrat ve yağların sindirimini sağlayan enzimleri içerir. Proteolitik enzimler ise tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleazdan ibarettir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsin'dir. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipolipeptidaz polipeptidleri karboksi uçlarından ayırarak aminoasitlere kadar parçalar. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalarlar. Karbonhidratları parçalayan enzim amilazdır. Bu enzim karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzimleri ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır. Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentezlendiklerinde inaktif formdadırlar. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini sindirebilirler. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgılarlar. Öteki proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için, tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa, pankreasın hasarlı kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta akut pankreatit gelişir.

Pankreasın ekzokrin salgısı hormonal ve sinirsel olarak iki yolla kontrol edilir. Hormonal kontrolde duodenum ve proksimal jejunumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol oynar. Sinirsel uyarıdan ise sag nervus vagus sorumludur. Vagal uyarı sekretin ve kolesistokinin salgısını artırır. Vagus aynı zamanda mideden asit salınımı yoluyla dolaylı olarak ekzokrin pankreas salgısı üzerine etkilidir (34).

4.2. Akut Pankreatit

Akut pankreatit, çeşitli çevre dokular veya uzak organ sistemleri tutulumu ile beraber seyredebilen pankreasın akut inflamatuvar bir süreci olarak tanımlanabilir. Bu süreç pankreasın kendi enzimlerinin interstisyel aralığa sızması ve aktive olmasıyla, bezin kendisini sindirimi (otodigesyon) sonucu gerçekleşmektedir.

Gelişen teknoloji, tanı olanaklarının artması ve destek tedavi modalitelerinin geliştirilmesine karşın, akut pankreatit günümüzde de yüksek oranda morbidite ve şiddetli vakalarda mortalite ile seyretmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 300.000 vaka görülmekte ve bu vakaların da %10- 20 kadarı ağır formda görülmektedir (35, 36).

Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Kadınlarda etiyolojik faktör olarak safra taşları çok önemli olmasına rağmen erkeklerde aşırı alkol tüketimi daha önemlidir. Akut pankreatit en sık 50-70 yaş arasında görülür. Akut alkolik pankreatit erkeklerde daha fazla ve daha erken yaşlarda ortalama 30–45 yaşlarında görülür (37).

Akut pankreatitin ilk doğru tanımlanması 1889 yılında Fitz tarafından yapılmıştır(38). Günümüzde ise akut pankreatitin kliniği hakkında en kullanışlı ve en yaygın kabul edilmiş sınıflandırma 1992 yılında Atlantada yapılmıştır(Tablo 1)(1). Akut pankreatit patolojik olarak ise ödematöz akut pankreatit, fokal yağ nekrozu veya nekroz içeren ödematöz pankreatit, nekrotik hemorajik pankreatit, süpüratif pankreatit olarak sınıflandırılabilir (39).

Akut pankreatit esnasında aktif hale gelen enzimler doğrudan pankreasa zarar verebilecekleri gibi oluşturdukları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şok, respiratuvar distres, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler ve ölüme neden olabilirler (40).

Tablo 1. Akut pankreatit sınıflaması (39)

Tanımlama	Açıklama
Hafif Akut Pankreatit	Pankreasın minimal uzak organ disfonksiyonu ve sorunsuz iyileşme ile seyreden akut inflamasyonu
Ağır Akut Pankreatit	Organ yetmezliği ve/ veya nekroz, abse, psödokist gibi lokal komplikasyonlarla ilişkili akut pankreatit
Akut sıvı koleksiyonu	Akut pankreatitin erken safhasında pankreas içinde veya etrafında granülasyon veya fibroz doku duvarı olmaksızın sıvı koleksiyonu
Pankreatik nekroz	Peripankreatik yağ nekrozu ile ilişkili diffüz veya lokal parankim nekrozu
Psödokist	Granülasyon veya fibröz doku duvarı ile kaplı pankreatik sıvı koleksiyonu
Pankreatik abse	Çok az veya hiç pankreatik nekroz alanı

Akut pankreatite neden olan birçok faktör olmasına rağmen safra taşları ve alkolizm tüm vakaların %70- 80' inden sorumludur(Tablo 2)(39).

Tablo 2. Akut Pankreatit Nedenleri (39)

Safra taşları
Alkolizm
Metabolik nedenler (Hipertrigliseridemi, Hiperkalsemi)
Genetik mutasyonlar (Hereditör pankreatit, Kistik fibrozis, Otoimmün pankreatit)
Pankreatik divisium
İlaçlar (pentamidin, Sulfonamidler, Valprorik asit, Furasemid, Aminosalisilatlar, Metranidazol, Asetaminofen)
Toksinler (Akrep zehiri, organik insektisidler)
Travma
ERCP
İnfeksiyonlar (Sitomegalovirus, Kabakulak, Kızamıkçık, hepatit A, B,ve non A Non B gibi virüsler, Klebsiella, E.Coli, Mikobakterium tuberculosis gibi bakteriler, Criptosporidium, Criptococcus, candida gibi mantarlar, Ascaris Lumbricoides , Clonorchis sinensis gibi parazitler)
İskemi
Tümörler
İdiopatik

Akut pankreatit vakalarının % 30-75' inde bilier sistem taşı saptanmasına rağmen safra taşı olan hastaların sadece %3-8'inde akut pankreatit gelişmektedir (39, 41). Safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişki ilk defa 1901 yılında Opie tarafından tariflenmiştir. Ancak safra taşlarının hangi mekanizmayla akut pankreatit yaptığı kesin olarak bilinmemektedir. Opie, ortak kanal teorisinde, safra taşlarına bağlı obstrüksiyon sonucu pankreatik duktal sisteme safra reflüsü geliştiği ve akut pankreatite yol açtığı, bir diğer yazısında da safra taşının, ödem ve inflamasyonun pankreatik kanal obstrüksiyonu yaptığı ve safra reflüsü olmadan akut pankreatite yol açtığını ileri sürmüştür (42).

Başka bir görüşe göre ise, Acosta ve Ledesma, akut pankreatit geçiren hastaların dışkılarında safra taşlarını sık saptamaları nedeniyle safra taşı migrasyonunun ve papillada geçici tıkanmanın önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre safra kesesi içindeki taşların birden çok ve küçük olması, sistik kanalın geniş olması, koledokta taş bulunması, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olması ve ortak kanalın ortalama 5 mm.den uzun olması gibi etkenler akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul edilmektedir (43, 44).

Kronik alkoliklerin yaklaşık %5-10'unda akut pankreatit atakları gelişmektedir. Alkolün hangi mekanizmalarla pankreatite neden olduğu tam bilinmemektedir. Oddi

sfinkterinde spazm ve pankreatik salgıyı artırarak duktal hipertansiyona yol açtığı, pankreas kanallarının geçirgenliğini değiştirdiği, pankreatik salgıda protein konsantrasyonunu artırarak kanalları protein tıkaçlarıyla tıkadığı, golgi kompleksinde sindirim ve lizozomal enzimleri ayıran mekanizmaların bozulmasıyla uygunsuz olarak pankreas enzimlerini aktive ettiği gibi teoriler ileri sürülmektedir. Ayrıca pankreas asiner hücreleri üzerine doğrudan toksik etkili olduğu da gösterilmiştir (29, 45, 46).

Hipertrigliserideminin pankreatite nasıl yol açtığı net olarak bilinmemekle birlikte 1000 mg/dl üzerindeki trigliserid düzeyleri akut pankreatite neden olabilir. Hipertrigliseridemi akut pankreatitli olguların % 1-7sinde etiyolojik faktördür. Serum trigliseridlerinin artışında pankreatik lipazın etkisi ile ortaya çıkan serbest yağ asitleri, pankreas dokusu ve pankreas mikro sirkülasyonuna zarar vererek akut pankreatite neden olmaktadır(47, 48).

Hiperkalsemi pankreatitin nadir bir nedenidir ve genellikle hiperparatiroidi ile ilişkilidir. Hiperkalseminin pankreatite yol açma mekanizması, kalsiyumun indüklediği tripsinojen aktivasyonu ve parankimal otodigesyondur. Ayrıca kalsiyumun stimule ettiği ekzokrin salgının artışı sonucu pankreas kanalında biriken kalsiyum presipitatlarının oluşturduğu duktal obstrüksiyon da etkilidir (29).

Endoskopik retrograt kolanjiopankreatikografi (ERCP) uygulanan hastaların % 1-5'inde akut pankreatit gelişebilmektedir. % 90 oranında hafif seyreden bu pankreatitin sebebi muhtemelen kanala uygulanan basınçlı kontrast maddenin neden olduğu baro travma, tekrarlayan enjeksiyonlar ve uygulanan stentlerdir (49). Bunların haricinde hipotermi, gebelik, böbrek transplantasyonu ve bazı ilaçların kullanımı durumunda da akut pankreatit gelişebilir.

Tüm bu nedenlere rağmen vakaların yaklaşık %25'nde belirli bir neden saptanamayabilir. Birçok çalışmada idiyopatik pankreatit üçüncü en sık pankreatit nedeni olarak görülmektedir. İki geniş çalışmada mikroskobik safra taşlarının (mikrolitiazis) varlığı idiyopatik pankreatit nedeni olarak saptanmıştır (50, 51).

4.2.1. Akut Pankreatit Patogenezi

Chiari, yaklaşık yüzyıl önce akut pankreatit nedeniyle ölen bir hastanın otopsisı sonrası bu hastalığı, organın kendi sentez ettiği sindirim enzimlerine karşı yenilgisi olarak tanımlamıştır (52). Akut pankreatit patogenezi günümüzde hala net olarak anlaşılamamıştır. Pankreasın anatomik olarak yerleşiminin ulaşılması güç bir alanda bulunması, tanı sırasında hücresel yıkımın üzerinden zaman geçmiş olması ve hastalığın yüksek düzeyde komplikasyon barındırması ve pankreas transplantasyonundaki başarısızlıklar nedeniyle insan çalışması yapılamamaktadır. Deneysel araştırmalarda hayvanlar üzerinde oluşturulan akut pankreatit

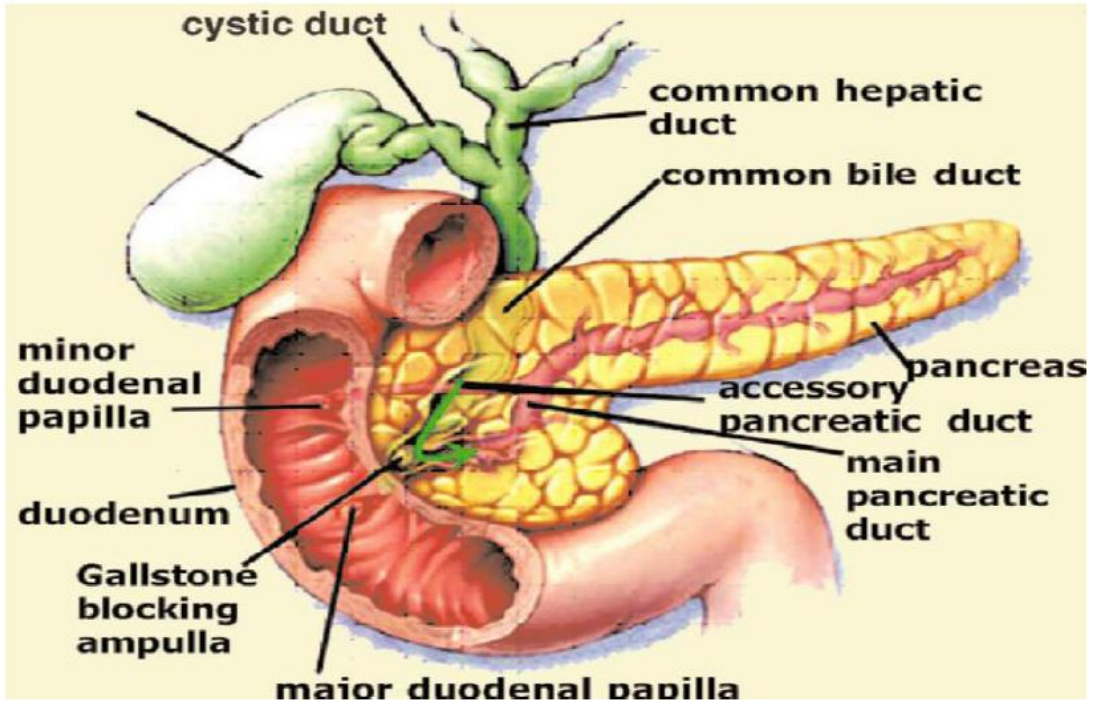
modellerinin insanlarda görülen akut pankreatit ile tam olarak örtüşmemesine rağmen, hücre içinde erken dönemdeki yapısal ve biyokimyasal değişikliklerin benzerlikler gösterdiği düşünülmektedir. Akut pankreatitin pankreasın kendi enzimleri tarafından sindirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalığın patogenezi klinik ve deneysel gözlemlere göre çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlar;

a: Obstrüksiyon sekresyon teorisi

Duktal basınç artışı ve buna bağlı duktal yırtılma neticesinde pankreatik enzimlerin parankime sızması ile gerçekleşmektedir. Hayvanlarda pankreatik kanalın bağlanması, insandaki ödematöz pankreatite benzer tablo oluşturur. Ancak bu durum kendini sınırlar niteliktedir ve kısa sürede düzelebilir. Pankreas salgısının uyarılması ile birlikte kısmi kanal tıkanıklığı oluşturulduğunda, çok daha şiddetli pankreas inflamasyonu ortaya çıkar. Bu teorinin içeriği göz önünde bulundurulacak olursa, biliyer ve alkolik pankreatitin oluş mekanizmasıyla bağlantılı olabileceği düşünülebilir (30, 53).

b. Ortak kanal teorisi:

Bu teori, ampulla vaterinin tıkanması ile safranin pankreatik kanala reflüsünün kanal geçirgenliğini arttıracak ve pankreatik enzimlerin parankime geçerek pankreatite yol açabileceğini savunmaktadır (Resim 6). İnfekte safra, lesitin ve dekonjuge safra tuzlarını içerir. Pankreatik sıvıda bulunan ve tripsin tarafından etkileştirilen fosfalipaz A2 lesitinden bir yağ asitini ayırarak lizolesitin'e çevirir. Pankreatik hasarın ve çevresel yağ nekrozunun temelinde bu mekanizmanın yattığı savunulmaktadır (30, 39, 53). Akut pankreatit geçirmiş hastaların radyolojik incelemelerinde %52-67 oranında, safranin pankreas kanalına geçtiğinin tespit edilmiş olması bu teoriyi desteklemektedir (30). Ancak ortak kanalın insanların büyük çoğunluğunda safra reflüsüne izin vermeyecek kadar kısa olduğu da bilinmektedir.



Resim 6. Ortak kanal teorisi (39)

c. Duodenal reflü teorisi:

Duodenal içeriğin ampulla vateri içerisinde pankreatik kanala reflüsü, hayvanlarda deneysel olarak pankreatite yol açmaktadır. İnsanlarda duodenal duvar ve oddi sfinkteri reflüyü etkin bir şekilde önler. Oddi sfinkterinde yetersizlik olması durumunda duodenum içi basıncın artması, aktif enzimlerin pankreas kanalına geçerek akut pankreatit oluşturmaya neden olabilir. Subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmiş hastalarda, postoperatif dönemde görülen akut pankreatitlerin bu mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir (30, 53).

d. Pankreatik kanal geçirgenliğinde artış:

Deneysel hayvan modellerinde serulein ile pankreas salgısının uyarılması ve enzim otoaktivasyonu pankreatite neden olurken, insanlarda meydana gelen pankreatitte enzim otoaktivasyonun etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Akut pankreatitte olayı başlatan mekanizmadan bağımsız olarak sindirim enzimlerinin intrapancreatik aktivasyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz aktivasyonu pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana getirirler. Asiner hücre hasarı

başladığında hafif, lokalize, interstisyel inflamasyondan nekroza kadar değişik spektrumda önceden tahmin edilemeyen bir döngü başlamaktadır. Ayrıca sistemik dolaşıma veya peritoneal boşluğa yayılan toksik maddeler hastada multiorgan yetmezliğine kadar ilerleyebilir (39, 54).

Akut pankreatit gelişiminde en erken kritik adım, tripsinojen aktivasyon peptid (TAP) salınımı sonucu inaktif proenzim olan tripsinojenin tripsine dönüşümüdür. Fizyolojik şartlarda zimojenlerin aktivasyonu duodenumda gerçekleşir. Zimojen granül yapısında bulunan diğer enzimleri aktive etme potansiyeline sahip olan tripsinojen güçlü bir proteolitik enzim olmamasına karşın patogeneizde anahtar rol oynamasını sağlar (55, 56, 57). Asiner hücreler pankreastaki hücrelerin %90' ını oluşturur ve insan vücudunda protein sentez kapasitesi en yüksek hücrelerdir (58). Sentezlediği proteinlerin çoğu sindirim enzimleridir ve lipaz hariç tüm sindirim enzimlerini zimojen proteinler halinde sentezleyerek bu enzimlerin etkilerinden kendini korumuş olur (57). Asiner hücreler ayrıca sindirim enzimleri ve onların zimojenlerini organel membranları ile kapalı halde, enzimlerin aktivitelerini baskılayan alkali pH içerisinde tutarak kendilerini korur(59). Tripsinin potent inhibitörleri olan serin proteaz inhibitör kazal tip 1(SPINK 1), α 1- Antitripsin, α 2- Makroglobulin ve tripsinojen ile beraber sentezlenip transport edilerek asiner hücre hasarı önlenir (39,59). Tripsin inhibitörü, mevcut tripsinojenin sadece %20'sini inhibe edebilme kapasitesine sahiptir. Bu kapasitenin aşılması hücre hasarı ile sonuçlanır (52).

Sindirim enzimleri, asiner hücredeki granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir. Sentez kaskadının son basamağını oluşturan trans golgide proteinler, görev yerleri ve salgılanma kinetikleri açısından sınıflandırılır(60, 61). Bu şekilde sindirim enzimleri ile lizozomal enzimler birbirinden ayrılarak farklı veziküllerde depolanır(60). Akut pankreatitte erken intraasiner tripsinojen aktivasyonundan, vezikül trafiğinde ortaya çıkan bozukluğun sorumlu olduğu bildirilmiştir (62). Transport sırasındaki bozukluk sonucunda normalde birbirinden ayrı bulunması gereken lizozom ile zimojen granül birleşerek, sitoplazmik vakuol oluşumuna neden olur (62). Sitoplazmik vakuol içeriğinde, sindirim enzimleri ve lizozomal enzimler beraber bulunur. Tripsinojenin sitoplazmik vakuol içindeki aktivasyonundan, lizozomal bir enzim olan katepsin B sorumludur(63). Bazı deneysel çalışmalarda katepsin B inhibisyonunun tripsinojen aktivasyonu ve pankreatit şiddetini azalttığı gösterilmiştir (64).

Patogeneizde tripsinojen aktivasyonundan sonra gelişen önemli bir adım da apikal membrandan yapılan sekresyonun durması olarak tanımlanan sekretuar bloktur (65). İstirahat halinde apikal membran ile zimojen granül arasında bulunan subapikal aktin ağı fiziksel bir bariyer oluşturarak zimojen granülün apikal membran ile birleşmesini engeller. Bu ağ

sayesinde granüller apikal membrana taşınarak dış ortama salınmaktadır(66). Pankreatit gelişimindeki üçüncü mekanizma, salgılanmanın apikal membran yerine bazal membrandan yapılmasıdır. Böylece aktif haldeki sindirim enzimleri pankreas interstisyumuna geçmiş olur (60).

Aktive olmuş tripsin tarafından indüklenen asiner hücre hasarı pankreasın otodigesyonunu başlatır. Serbest kalan tripsin miktarı arttıkça başka enzimleri de aktive eder. Bu enzimler arasında; hücre nekrozunu indükleyen ve pulmoner hasara yol açan Fosfolipaz A ve B, pankreatik damarların elastik komponentlerini sindiren elastaz, pankreas proteinlerini sindiren karboksipeptidaz A ve B dir. Yine kimotripsin, prostaglandin salınımı sonucu ödem oluşturan kallikrein, pankreatik ve sistemik mikrosirkülasyon defisitlerine yol açan kompleman faktörleri, enzimatik yağ nekrozuna yol açan lipaz sayılabilir. Ortama salınan serbest oksijen radikalleri (SOR) hücre hasarı, intrasellüler proteinlerin fonksiyonlarında bozukluklar, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı, antioksidan seviyelerinde azalma, Nükleer Faktör $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) aktivasyonuna yol açar. NF- $\kappa\beta$ intraasiner kemokin ve sitokin salgısını artırarak inflamatuvar hücreleri aktive eder (39, 67).

Proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu ve inflamatuvar kaskad, pankreastaki otodigesyona yol açar. Pankreas parankiminde hasar arttıkça ortama göç eden lenfositler makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler fazla miktarda proinflamatuvar sitokin ve SOR üretir. Sitokinler, pankreatik hasara ve sistemik inflamatuvar cevap sendromuna (SIRS) neden olmaktadır (68, 69, 70). Bunlar arasında platelet agregasyonunu sağlayan, venöz permeabilityi artıran, lökositleri aktive eden, endotelial hücreler arasındaki bağlantıları bozan platelet aktivatör faktör (PAF) özellikle önemli rol oynamaktadır (71). Ayrıca makrofajlardan salınan ve akut faz proteini üretimine yol açan ve interlökin -1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi mediatörlerin salınımına yol açan Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) patogeneizde etkilidir. TNF- α organizmanın hasara ve sepsise verdiği cevapta da önemlidir(72). IL-6 doku hasarına cevap olarak makrofajlardan salınan ve C- reaktif protein(CRP) ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin sentezinden sorumlu bir mediatördür. Lökositlerin endotel yüzeyine adhezyonu ile elastaz ve SOR gibi toksik maddeler salgılamasına neden olur (73). Pankreatit oluşum zincirinde bu basamakların önemi tedavi için potansiyel oluşturmalarından kaynaklanmaktadır.

4.2.2 Akut Pankreatit Kliniği

Akut pankreatit kliniğinde en önemli semptom karın ağrısıdır (29, 39, 74). Ağrı hastaların %95'inde görülür ve pankreasın kapsülünün gerilmesinden kaynaklanır. Genellikle epigastriumda başlar ve hastaların üçte ikisinde sırta doğru yayılmaktadır. İlk birkaç saat içinde ağrının şiddeti tepe noktasına ulaşır ve günlerce devam eder. Ağrı olmadan akut pankreatit nadir görülür.

Bulantı ve kusma çoğu hastada rastlanan bulgulardır, ağrı ve paralitik ileusa bağlı vagal aktivitelere kaynaklanır.

Akut pankreatitte ateş gözlenebilir. Ateşin ortaya çıkma zamanlaması önemlidir. İlk haftada görülen ateş genellikle proinflatuar sitokinlerin salınımı sonucu oluşan inflamatuvar-toksik bir ateş şeklindedir. İkinci haftada gelişen ateş ise infekte pankreatik nekroz veya pnömoni, kolanjit, idrar yolu infeksiyonu gibi pankreas dışı infeksiyonların işareti olabilir.

Sarıklık, safra taşına bağlı pankreatitte koledok tıkanıklığına bağlı olarak gelişebilirken, sıklıkla safra taşı olmayan pankreatitlerde de ortaya çıkabilir. Bu sarılık pankreas başındaki ödem nedeniyle ortak safra kanalının pankreas içerisindeki kısmının kompresyonuna bağlıdır.

Hastaların fizik muayenesinde epigastrik veya diffüz karın ağrısı gözlenebilir. Ağır pankreatitte peritoneal irritasyon bulguları bulunabilir. Karında distansiyon vardır ve perküsyonda timpanik ses duyulabilir. Karnın oskültasyonunda barsak sesleri azalmış veya yoktur. Ağır pankreatit olgularında taşikardi, hipotansiyon ve takipne mevcut olabilir. Plöretik hassasiyet ve karın ağrısına bağlı olarak nefes almak zorlaşmıştır. Akciğer alt zonlarda solunum sesleri azalmıştır, raller duyulabilir ve atelaktazi görülebilir. Bilateral plevral efüzyon bulunabileceği gibi sol tarafta plevral efüzyon daha sık gözlenir. Şiddetli akut pankreatitli hastalarda sıklıkla akut akciğer hasarı meydana gelir ve adult respiratuar distress sendromuna (ARDS) yol açabilir.

Hastaların % 1'inde peripankreatik ve retroperitoneal bölgeye olan kanamanın ektravaze olmasıyla, böğürde Grey Turner belirtisi veya göbek çevresinde Cullen belirtisi olarak adlandırılan ekimotik renk değişikliği gözlenebilir (29, 39, 74).

4.2.3. Laboratuvar Bulguları

Günümüzde akut pankreatit tanısı koymak için spesifik bir test mevcut olmamasına rağmen amilaz ve lipaz en önemli biyohumoral parametrelerdir(75).

Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır.

Normal serum amilaz değerinin % 60'ı tükürük bezi, % 40'ı pankreas kaynaklıdır. Serum amilaz konsantrasyonu akut atağın başlamasından 6 saat sonra normalin 2.5 katına çıkar ve 36-72 saat yüksek kalır(76). Bir haftadan fazla süre ile yüksek seyreden amilaz seviyeleri psödokist, pankreatik asit ve apse gibi komplikasyonların gelişimi ile ilişkilidir. %19-32 vakada hiperamilazemi bulunmayabilir. Bu durum pankreasın masif yıkımı, hiperlipidemik pankreatit veya normal şartlarda amilaz seviyelerinin düşük seyretmesi gibi durumlarda gözlenebilir (77). Amilaz değerleri akut pankreatit dışındaki hastalıklarda da yüksek değerlere ulaşabilmektedir(Tablo 3). Amilaz değerlerinin fazlalığı ile pankreatitin şiddeti arasında bir ilişki mevcut değildir (75). Ancak amilaz seviyesi biliyer pankreatitte alkolik pankreatite göre daha yüksek seyretmektedir (78). Serum amilaz ölçümüne ek olarak idrar amilaz ölçümü akut pankreatit tanısını kuvvetlendirir.

Tablo 3. Hiperamilazemi Yapan Nedenler

İntraabdominal nedenler

- Pankreas hastalıkları
 - Akut pankreatit
 - Kronik pankreatit
 - Travma
 - Karsinom
 - Psödokist
 - Pankreatik asit
 - Akse
- Pankreas dışı hastalıklar
 - Safra yolu hastalıkları
 - Barsak tıkanıklıkları
 - Mezenter infarktı
 - Perfore peptik ülser
 - Peritonit
 - Afferent loop sendromu
 - Akut apandisit
 - Ektopik gebelik rüptürü
 - Salpenjit
 - Rüptüre aort anevrizması

Ekstraabdominal nedenler

- Tükürük bezi hastalıkları
 - Kabakulak
 - Parotit
 - Travma
 - Kalkül
 - Radyasyon siyaladeniti
- Amilaz atılım bozukluğu
 - Böbrek yetersizliği
 - Makroamilazemi

Diğer

Pnömoni
Pankreatik plörezi
Mediastinal psödokist
Serebral travma
Ciddi yanıklar
Diabetik ketoasidoz
Gebelik
İlaçlar

Hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde hiperlipazemi de bulunabilir. Lipaz sadece pankreatik kaynaklı olduğundan, akut pankreatit tanısında daha güvenilir görünmektedir. Ancak ölçümü zaman aldığından ve her yerde ölçüm olanağı olmaması nedeni ile rutin laboratuvar tetkiki olarak sık kullanılmamaktadır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter enfarktüsü, ileus gibi hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde hiperlipazemi de bulunabilir. Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir ve yaklaşık 5-10 gün yüksek şekilde seyreder (79, 80).

4.2.4 Görüntüleme Yöntemleri

Akut pankreatit şüphesinde; akciğer (AC) grafisi, direk batın grafisi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP) klinik ve laboratuvar verilerine destek olur.

Batın grafisinde en sık görülen bulgu pankreasa komşu izole bir barsak ansındadilatasyondur. Buna sentinel loop denir. Gaz dolu sağ kolon veya transvers kolonda ani bir kesilme görülür. Bu bulgu inflamasyona komşu kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olur. Nadir olsa da pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları görülebilir. Akciğer grafilerinde sol diyafram yüksekliği, sol veya bilateral plevral effüzyon görülebilir (29).

Abdominal USG, safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. USG'nin sensitivitesi %100' e yakındır. Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebilir. Ultrasonografi ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokisti gösterebilir. Lokalizasyon olarak pankreasın kolon gazının arkasında kalması görüntülemeyi bozar. Gebelikte ve idiopatik grupta kullanım kolaylığı sağlar (81). Endoskopik ultrasonografi, pankreatik genişlemeyi, parankimal hetorejeniteyi, doku damarlanmasını, gastroduodenal duvar ödemi ve peripankreatik sıvı koleksiyonunu değerlendirmede faydalıdır (82).

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi akut pankreatitin tanısında en önemli görüntüleme yöntemidir. Başlangıç değerlendirmesinde klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen

veya komplikasyondan şüphe duyulduğunda uygulanmalıdır. Tomografide normal pankreas, pankreatik ödem, peripankreatik inflamasyon, pankreatik yada peripankreatik sıvı kolleksiyonu, psödokist ve apse görülebilir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, enfeksiyonun tespitinde, perkütan iğne aspirasyonunda oldukça faydalıdır. Komplikasyon gelişen olgularda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespit edilmesi tedavi için oldukça önemlidir (81,83, 84).

Akut pankreatit tanısında manyetik rezonans görüntüleme bilgisayarlı tomografi kadar yaygın değildir. Özellikle böbrek yetmezliği ve iyot alerjisi olan hastalarda bilgisayarlı tomografiye alternatiftir. Pankreas çevresindeki veya lokal hemorajiyi göstermede bilgisayarlı tomografiden daha üstündür. Manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi (MRCP) duktal anatomiye ortaya koymada ve fonksiyonel anormallikleri tahmin etmede risksiz bir yöntemdir. MRCP ile biliver sistem anatomisi, pankreas divisium, biliyer ve pankreatik birleşim yerindeki benign ya da malign kitleler hakkında bilgi elde edilebilir(85).

ERCP etiyojisi aydınlatılamamış tekrarlayan akut pankreatit, safra taşına bağlı gelişen akut pankreatitlerde uygulanabilir. ERCP ile tıkanıklık oluşturan bir biliyer sistem taşı çıkarılabilir ve sfinkterotomi yapılarak tedavi sağlanabilir.

4.2.5. Prognostik Kriterler

Akut pankreatitin şiddetini belirlemek için çok parametre içeren çeşitli skorum sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemlerin hepsi yüksek sensitiviteye, ancak düşük oranda spesifiteye sahiptirler(39).

1974 yılında JH Ranson ve arkadaşları, pankreatitin klinik seyrini tahmin etmede bazı kriterler belirlemişlerdir(86)(Tablo 4). Ranson' un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir. Ranson skorum sisteminde, hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Akut pankreatitte, Ranson prognostik kriterlerinde morbidite ve mortalite oranı kriterlerin sayısı ile doğru orantılıdır. Skor 0 – 2 arasında mortalite % 2, skor 3 – 4 arasında mortalite % 15, skor 5 – 6 arasında mortalite % 40, skor 7 – 8 arasında ise mortalite oranları % 100' e ulaşabilmektedir (87). Ranson kriterlerinin esas kısıtlaması 48 saat bekleme ihtiyacı duyulmasıdır.

Tablo 4. Ranson Kriterleri

Biliyer pankreatit dışındakiler için Ranson Kriterleri

Başvuruda	İlk 48 saat içinde
Yaş>55y	Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması
Lökosit>16.000/mm ³	BUN artışı>5 mg/dL
Kan glukoz>200 mg/dL	Serum kalsiyum<8 mg/dL
Serum LDH>350 IU/L	Arteriyel pO ₂ <60 mmHg
Serum AST>250 U/dL	Baz açığı>4 mEq/L
	Tahmini sıvı sekestrasyonu>6 L

Biliyer pankreatitte Ranson Kriterleri

Başvuruda	İlk 48 saat içinde
Yaş>70y	Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması
Lökosit>18.000/mm ³	BUN artışı>2 mg/dL
Kan glukoz>220 mg/dL	Serum kalsiyum<8 mg/dL
Serum LDH>400 IU/L	Baz açığı>5 mEq/L
Serum AST>250 U/dL	Tahmini sıvı sekestrasyonu>4 L

Bu sınıflamaların dışında Imrie, Mc Mahon kriterleri ile Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skora sistemleri de akut pankreatit şiddetini değerlendirmede kullanılmaktadır. Imrie kriterleri Ranson kriterlerinin bir modifikasyonudur (88). Mc Mahon peritoneal sıvının kalitatif değerlendirilmesini önermiştir. Burada aspire edilen peritoneal sıvı standart bir renk ile karşılaştırılmaktadır. Ksantokromi derecesinin artışının, pankreatit atağının ağırlığı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Klasik sepsis skora sistemlerinden APACHE II skoru hem prognozu hem şiddeti belirlemede kullanılmaktadır (89). Bu sınıflamanın avantajı, hasta yattıktan bir süre sonrada uygulanabilir iken, hesaplamının zor ve zaman alıcı olması ise başlıca dezavantajıdır.

Akut pankreatitin şiddetini belirlemede CRP güvenilir bir parametredir(90). Serum CRP seviyeleri hastalığın başlangıcından 2-3 gün sonra zirve noktasına ulaşır. Akut pankreatitin başlangıcından 48 saat sonra 15 mg/dl'den yüksek CRP seviyeleri ağır pankreatit veya pankreatik nekroz göstergesi olabilir (91).

Akut pankreatitin seyrinde 2. ila 4. günlerde prokalsitonin seviyeleri zirve noktasına ulaşır. 2 ng/ml seviyesinin üstünde prokalsitonin seviyesi infekte pankreatik nekroz ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (92).

4.2.6. Akut Pankreatit Tedavisi

Hafif akut pankreatit olgularının tamamı ve ağır akut pankreatit olgularının çoğu konservatif olarak tedavi edilmektedir. Kardiyovasküler ve respiratuar destek tedavilerinin

gelişmesinin de yardımıyla ağır akut pankreatitteki erken mortalite azalmıştır. Günümüzde hastalığın fizyopatolojisi üzerine etkili ve olumlu sonuçlar sağlayan spesifik bir ilaç mevcut değildir (93).

Hafif pankreatit kendisini sınırlayan bir tablo olduğu için tedavi oral alımın kesilmesi, sıvı tedavisi ve analjezi sağlanmasına dayanır. Opioid analjezikler, Oddi sfinkterinde spazma neden olabileceği için kullanılmamalıdır. Antibiyotik ve gastrik antisekretuar ilaçların yararları gösterilememiş olsa da yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Tekrarlayan kusmaları olmayan hastalar haricinde nazogastrik sonda gereksizdir. Barsak hareketlerinin geri gelmesi, ağrının kaybolması ve serum amilaz seviyelerinin normale dönmesi ile hastalar 5 -7 gün içinde tekrar oral alıma başlayabilir. Diyetle düşük yağ ve protein içeriği bulunmalıdır (94).

Ağır akut pankreatit %10-35 mortaliteye neden olan lokal ve sistemik komplikasyonlar ile ilişkilidir. İlk hafta içerisinde görülen komplikasyonlar daha çok SIRS' a sekonder şok ve multiorgan yetmezliğine bağlıdır. İkinci hafta gelişen komplikasyonlar ise nekrotik pankreatik enfeksiyona bağlı sepsis ile ilişkilidir. Bu sebeple ağır pankreatit vakalarında medikal tedavi; vital fonksiyonların desteklenmesi, pankreatitin fizyopatolojik mekanizmalarını tersine çevirme, infektif komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi esaslarına dayanmaktadır.

Ağır pankreatit hastalarının vital bulguları monitorize edilmelidir. Santral venöz yol açılarak sıvı tedavisi ve santral venöz basınç ölçümü yapılabilir. Ciddi komplikasyonlar gelişen hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir

Ağır akut pankreatitte, paralitik ileus ve üçüncü boşluğa sıvı kaçıışı nedeniyle hipovolemi gelişebilir. Normal intravasküler volümü sağlamak için agresif sıvı tedavisi tedavide ilk adımdır. Santral venöz basınç ölçülerek uygun sıvı tedavisi ayarlanmalıdır. Sıvı tedavisine yanıtsız şok tablosunda dopamin gibi vazoaktif ilaçlar tedaviye eklenmelidir. Elektrolit bozuklukları da replasman ile düzeltilmelidir.

Atektazi, plevral efüzyon, pnömoni, ARDS gibi respiratuar fonksiyon bozukluğu yaratacak durumlarda arteriyel oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde tutmak hedeflenmelidir (95).

Pankreatik sekresyonu azaltmak için kullanılan atropin, antikolinergikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H₂ reseptör blokörleri, proteolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların bir yararı olmadığı anlaşılmıştır (96).

Çalışmalarda karbapenem, 3. kuşak sefalosporin, piperasilin, mezlosilin, florokinolonlar ve metronidazolün pankreas dokusuna etkili şekilde penetre olduğu gösterilmiştir. 2004 yılında yapılan bir çalışmada siprofloksasin ve metronidazol ile tedavi

edilen hasta grubunda plasebo grubuna göre infeksiyon, sistemik komplikasyonlar ve mortalite açısından bir fark saptanmamıştır(96). Sonuç olarak ağır akut pankreatitte rutin antibiyotik kullanımı hakkında bir ortak görüş oluşmamıştır (97). Günümüzde çoğu yazar rutin olarak antibiyotik profilaksisi önermektedir (93). Yüksek derecede mikotik disseminasyon riski olan durumlarda antimikotik profilaksisi yararlı olabilir (97).

Akut pankreatitin erken safhalarında cerrahi tedavi tartışmalıdır. Cerrahi tedavi akut pankreatitin pankreatik infeksiyon, infekte nekroz, pankreatik apse, infekte pseudokist gibi komplikasyonlarına yöneliktir. İnfekte pankreatik nekrozun cerrahi olarak debridmanı bir kaç temele dayanır. Bunlar:

- 1-İnfekte pankreas dokusundan, bakteriler ve toksik komponentler sistemik dolaşıma salınmaktadır ve uzak organ yetmezliğine yol açabilmektedir.
- 2-İnfekte dokunun debridmanı geç bir komplikasyon olan pankreatik apseyi önlemektedir
- 3-Cerrahi ile sürekli drenaj sağlanabilir.
- 4-Geride kalan sağlam pankreas dokusunun endokrin ve ekzokrin fonksiyonları uzun dönemde iyi sonuçlar vermektedir

İnfekte nekroz cerrahi debridman için mutlak bir endikasyondur. Steril pankreas nekrozunun tedavisi tartışmalıdır. Steril pankreas nekroz olduğu kanıtlanan hastalar 10 gün–3 hafta boyunca profilaktik antibiyotikler ve beslenme desteği ile ameliyatsız tedavi edilebilir. Steril nekrozu; yoğun bakıma rağmen sebat eden, kötüleşen, organ yetmezliği bulunan hastalarda nekrezektomi yapılabilir (98).

4.2.7. Akut Pankreatitin Komplikasyonları

4.2.7.1. Pankreatik Psödokist

Travma ve alkole bağlı oluşan pankreatitlerde daha sık görülür. İnflamatuvar doku ile çevrili, pankreas enzimleri ve inflamatuvar eksuda içeren kistik yapılardır. Bu kistler anatomik olarak intra ve ekstrapankreatik olabilirler. Ekstrapankreatik olanlar sıklıkla küçük omentum ve pankreas çevresinde ve retroperitoneumda gözlenir. Psödokistlerin akut ve kronik tipleri vardır. Akut psödokistler genellikle akut pankreatit durumlarında peripankreatik sıvı koleksiyonu olarak kendilerini gösterirler ve çok defa kendiliğinden gerilerler. Kronik tip daha ziyade kronik pankreatit veya kronik pankreatitin akut atağında oluşan kalın duvarlı oluşumlardır. Akut psödokistlerde pankreas enzimlerinin ekstrasvazasyonu ön plandayken (post nekrotik psödokist), kroniklerde duktal obstrüksiyon, duktal hipertansiyon ve duktal parçalanma söz konusudur (retansiyon psödokisti) (99).

Psödokistler genellikle pankreatit atağından 2-3 hafta sonra kendilerini belli ederler. Karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık görülebilir. Psödokistlerin oluştuğu dönemde serum amilaz konsantrasyonlarının devamlı yüksek seyretmesi önemlidir. Yüksek ateş, sarılık ve karında palpable kitle hastaların yarısında gözlenir. USG ve BT ile tanı konulur. ERCP psödokistin duktuslarla ilişkisinin olup olmadığı göstermesi açısından gerekebilir

Aseptomatik 5 cm'den küçük kistler kendiliğinden geriler. Psödokistler 6 haftadan daha fazla sebat ederse kanama, periton boşluğuna rüptür, intraabdominal organların içine rüptür, apse oluşumu, koledok obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar görülebilir. Bu hastalarda operatif veya perkütan drenaj yapılmalıdır (100). Psödokistin duvarı ince ve immatür ise perkütan drenaj uygulanmalıdır; ancak bu yöntemde pankreatik fistül gelişebilir, bu fistülün kapanması 6-7 haftadan daha uzun zaman alabilir (101).

Operatif olarak transgastrik kistogastrostomi, transduodenal kistoduodenostomi ve Roux-N Y şeklinde kistojejunostomi yöntemleri uygulanabilir. Bunun için kist duvarı yeteri kadar matür olmalıdır, bu durum 4-6 haftalık bir zaman alır. Kistler küçük ve pankreas kuyruğuna lokalize ise eksize edilebilirler.

4.2.7.2. Pankreatik Apse: Genellikle enfekte nekrozdan sonra tespit edilir. Klinik, şikâyetlerin başlamasından yaklaşık 4 hafta sonra oluşur. Hastalar klinik olarak septik görünümde dirler. Püy varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması apseyi, enfekte nekrozdan ayırmada yardımcıdır. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür (102, 103).

Bilgisayarlı tomografi sıvı koleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamayabilir. Enfekte nekroz da olduğu gibi sıvı içinde gaz bulunması infeksiyonu destekler, ancak sıvı aspirasyonu ve bunun Gram boyaması ve kültürü tanı için gereklidir. Bakteriyoloji enfekte nekroz ile benzerdir. Eğer aspire edilen sıvı düşük yoğunlukta ve az partiküllü ise perkütan drenaj yeterli olabilir. Ancak aspire edilen materyal yüksek yoğunlukta ise, perkütan drenajı takiben hızlı bir düzelme olmuyor veya BT bulgusu olarak apseye komşu önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite yaklaşık %20 oranındadır(83).

Akut pankreatitin ayrıca sistemik komplikasyonları da mevcuttur. Atelektazi, plevral efüzyon, pnomoni ve ARDS gibi solunum sistemi komplikasyonları görülebilir. Perikardial efüzyon, şok, ileus, oligüri, böbrek yetmezliği, hipokalsemi, hiperglisemi, yağ nekrozu gibi sistemik komplikasyonlar da oluşabilir (93,104).

4.2.7.3. Pankreatik Nekroz

Nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozun kötüleşmesine neden olabilir. Nekrotizan pankreatitlerin %40-70' inde enfeksiyon görülebilir. Bakteriyel spektrum intestinal flora benzer ve gram negatif bakteriler çoğunluktadır, ancak anaerob bakteriler ve mantarlar da sorumlu olabilirler (102, 103). Dinamik kontrastlı batin bilgisayarlı tomografisi en uygun tanı yöntemidir. Pankreatik nekroz kapiller dolaşım bozukluğuna yol açarak, pankreasta fokal veya yaygın kontrastlanma yetersizliği nedeni ile heterojen görünüme neden olur (103).

4.2.8 Deneysel Pankreatit Modelleri

Deneysel olarak pankreatit ilk kez köpeklerde 1855de intraduktal safra ve diğer maddelerin enjeksiyonu ile oluşturulmuştur(104). Günümüze dek akut pankreatit fizyopatolojisinin hücresel ve glandüler düzeyde aydınlanmasını sağlayan, tedavi ve komplikasyonlarla ilgili çalışmalara kısmen olanak veren bir çok deneysel model tanımlanmıştır (106,107).

Bu yöntemler arasında retrograd duktal infüzyon modelinde pankreas kanalına safra veya safra tuzlarının enjeksiyonu ile akut pankreatit geliştiği gözlenmiştir(108). Bu modelle oluşturulan pankreatitin hızlı ilerlediği ve 24-48 saat içinde mortal seyrettiği bildirilmiştir.

İnfüzyon hızı, volümü, basıncı ve safra tuzu konsantrasyonu değiştirilerek pankreatit şiddeti ve mortalitesi değiştirilebilir (108). Serulein, kolesistokininin analogudur. İntravenöz serulein infüzyonu ile ratlarda asiner-duktal hücre nekrozu gözlenmiştir (110). Supramaksimal serulein dozları ile çeşitli hayvanlarda ödematöz pankreatit oluşturulmuştur. Yüksek dozlarda pankreatik protein sekresyonunu arttırarak ödematöz pankreatite yol açmaktadır. İnfüzyon sonrası 15-30 dakika içinde, asiner hücre apikal kısmında büyük vakuoller oluşmaktadır. İntrasellüler değişiklikler, progressif intersitisyel ödem ve inflamasyon oluşumu ile paraleldir. Bu modelde, maksimal hücre hasarı 12 saat sonra gözlenmekte, hemorajik pankreatit, nekroz ya da ölüm gelişmemektedir. Supramaksimal dozlarda serulein, sağlıklı insanlara verildiğinde pankreatit bulguları ve serum amilaz artışı olmaktadır (111).

Retrograd duktal infüzyon ile serulein hiperstimülasyonunun kombinasyonu hemorajik-nekrotizan pankreatitin oluşturulmasında son derece etkili bir yöntemdir. Günümüzde nekrotizan pankreatit için oldukça sık kullanılan bir metoddur. Ancak bu metotta kullanılan infüzyonun belirli basınç ve volümde uygulanması gerekmektedir (112).

4.3 Glutamin

G, organizmada bol bulunan esansiyel olmayan bir amino asittir. Ancak yanık travma sepsis gibi durumlarda tüketimi artar ve kas dokusundaki depolardan salınımı hızlanır, serum ve hücre içi konsantrasyonu azalır (113, 114). Bu nedenle bu koşullar altında zorunlu esansiyel amino asit olarak adlandırılır.

G enterosit lenfosit ve barsak epitelyum hücreleri gibi hızlı çoğalan hücrelerin enerji kaynağıdır (9, 115). G barsak bariyer fonksiyonunun devamlılığını sağlar ve endojen antioksidan glutatyon prekürsörüdür (10). Nitrojen transportunda önemli rol oynar ve üre sentezinde substrat ihtiyacını sağlar (11). G heat shock protein ekspresyonunu ve nükleotid sentezini stimüle eder (12, 13). Hücre differansiyasyonunu regüle eden ekstrasellüler sinyal regüle edici proteinleri indükler (14). Müsin şekillenmesini ve intestinal yüzeysel devamlılığı N – asetilgalaktazamin ve N-asetilglukozeamin üzerinden sağlamaktadır (15).

G düşük stabilite gösterir. Bu nedenle glisin ve alanin ile bağlanarak stabilliği artırılmıştır. İnsanlarda serbest G yerine alaniyl-glutamin verilerek arterial glutamin konsantrasyonları daha iyi bulunmuştur (116, 117).

Oral G 0.3 g/kg ağırlık/gün verilmesi intestinal devamlılık, kas glutaminin azalmasıyla beraber kanser kemoterapi ve kaşeksisinde yararlı etkileri bildirilmiştir (118). G dayanıksız bir aminoasittir. Toz halinde saklanır. Kullanılacağı zaman sulandırılır (118).

Glutatyon konsantrasyonları HIV, hepatit C infeksiyonları, siroz, tip 2 diabetes, ülseratif kolit ve miyokard infarktüslerinde suboptimaldir. Glisin, glutamik asit ve sistein glutatyon sentezinde zorunlu üç amino asittir. G kolayca glutamata o da antioksidan glutatyona çevrilir. Dolayısıyla G ilavesi inflamatuvar hastalıklara ve oksidatif strese karşı koruyucu etki gösterir (119).

G hücrel immünite ve intestinal mukoza devamlılığının sürdürülmesinde önemli rol oynar (16). Travma, yanık, sepsis major cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu gibi ciddi stres koşullarında glutamin depoları boşalır (120). G ilavesi barsak bariyerini lenfosit fonksiyonlarını ve vücut kitlesini korumaktadır. G septik şokta hücre ölümünü glutatyon üzerinden azaltır. G ilavesi, cerrahi ve kanser hastalarında proinflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltır, bunu nuclear faktor kB ve p38 mitogen activating protein kinaz inhibisyonu üzerinden yapar (8).

İnjuride doku korunmasında heat shock proteinleri önemli rol oynar. Yokluğunda apoptozis artar. G heat shock protein ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunu artırır (13). G ilavesi kritik hastalarda hastanede kalma zamanını ve ventilatör zamanını kısaltır (17).

G sitrullin transportunu sağlayarak arginin prekürsörlüğü yapar ve ilave olarak insulin rezistansını azaltır (27,121).

Hücreler lipopolisakkaridle karşılaşınca TLR4 ekspresyonu ve signal adoptör protein MyD88 regüle edilir. Bu regölasyon TNF-alpha, IL-1, IL-6 gibi sitokinler ve intestinal mukoza injurisine yol açar (122). G TLR4 MyD88 indüksiyonunu inhibe eder ve müköz membran injürisini endotoksemize ratlarda inhibe eder (122). G epitelyal hücrelerde gram negatif bakterilerle oluşan TLR4 ekspresyonunu yine inhibe eder (123).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen erkek 52 adet Sprague-Dawley tipi ratlar kullanıldı. Hayvanlar oda sıcaklığı 21 derecede ve 12 saat ışık ve karanlıkta düzenli olarak kalacak şekilde saklandı. Deney öncesi yem bir gece öncesi kesilerek su verilmeye devam edildi. Çalışmada KTÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığının 19.6.2012 tarih ve 2012/27 sayılı kararı ile etik yönden izin alınmıştır.

Anestezi vapore eter ve intraperitoneal 50 mg/kg ketamin ile sağlandı. Sağ juguler ven ve sol karotid arter kanüle edilerek sıvı infüzyonu, kan basıncı ölçülmesi ve kan alınması sağlandı. Kateterler omuza tespit edildi. Deney esnasında idrar takibi için hayvanlar metabolik kafese konuldu.

ANP 10 mmol Glikodeoksikolik asidin ortak biliopankreatik kanala 30 mm Hg basıncı gecmiyecek şekilde 1.2 cc/kg şeklinde infüze edilerek oluşturuldu (124). Bunun için IVAC p 7000 infüzyon pompası kullanıldı. Ayrıca 5µ/kg saat Cerulein, 8cc/kd/saat dozunda 6 saat süre ile infüze edilmesiyle oluşturuldu (124). Sham grubundaki hayvanlara intraduktal salin verdikten sonra 6 saat süre ile salin infuse edildi.

Çalışmanın ilk kısmında ratlar dört gruba ayrıldı. Birinci grupta(sham+salin, n=10, arteriyel ve venöz yollar açıldı ve intraduktal salin verilmesinden sonra 6 saat salin infüze edildi. 1 ml intraperitoneal salin verildikten sonra 6 saat süre ile 6ml/kg ilave salin infüze edildi. 18 saatin sonunda kan basıncı, kan gazları, nabız sayısı ve idrar debisi ölçüldü. Ratlerde kan basıncı> 80 mmHg, PO₂>80mm Hg, CO₂<50mmHg olanlarda yeniden laparotomi uygulanmış ve pankreas ekspozite edilerek orthogonal polarization videomikroskopu ile pankreas başının farklı 6 yerinden kayıt alındı (CYTOSCAN A/R; Cytomecrics, Philadelphia, PA, USA) (125). Kayıtlar avi formatı ile bilgisayarda depolandı ve FCD ölçüldü. Tüm kan karotid arterden alınarak serum kalsiyum üre, kreatinin, glikoz, IL-6,

amilaz ve alanin amino transferaz (ALT) tayin edildi. Sternotomi ile sol ana bronş klemplenmiş 2cc fosfat ile tamponlanmış salin (PBS) ile 2 kez bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı ve bu sıvıda laktik dehidrogenaz (LDH) tayin edildi (126). Daha sonra sol akciğer çıkarılarak sıvı nitrogenle dondurularak Miyeloperoksidaz (MPO) ve malonil dialdehit (MDA) aktiviteleri tayin edildi. Deney sonunda pancreas çıkarılarak ikiye bölündü ve bir parçasında histolojik inceleme, diğer parçasında MPO ve MDA tayin edildi.

İkinci grup (sham+G, n=10) benzer şekilde tedavi edildi ve ilave olarak ilk 4 saat de 0,3 g/kg Glutamine (Frenius, İstanbul), intravenöz olarak verildi (127). 3. grup (ANP+salin, n=16) ANP oluşturulduktan sonra grup 1 gibi, 4. grup ise (ANP+G, n=16) grup 2 gibi tedavi edildi. ANP küçük hayvanlarda insandan 4-6 kat daha hızlıdır. Bu nedenle 6. saate ilaç verildi (128).

Mikro sirkülasyonu ölçmek için ortogonal polarizasyon görüntüleme yöntemi kullanıldı (125). Kayıt edilen veriler MAS image analiz sistemi ile değerlendirildi. MAS sistemi Amsterdam Üniversitesinde Prof. Dr. Can İnce, Dr. IhanDebbe, Dr. K.R. Mahura ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. FCD Prof Messmer tarafından mikro sirkülasyonu ölçmede en iyi parametre olarak tanımlandı bizde FCD yöntemini kullandık (125).

Serum IL-6 tayini eliza yöntemi ile ticari kit (biosource İnterleukin 6 CB) ile eliza okuyucusu (Sanofi Diagnostic pasteure LP 35, marnes-LA-coquette, France) ile yapıldı. Pankreas ve akciğer dokularında MPO, Schierwagen yöntemi ile tayin edildi (129). Myeloperoksidaz dokuya lökosit invazyonunu ve lökositlerin oluşturduğu doku yıkımını gösterir. Pankreas ve akciğer dokularında MDA tayini Bueges ve Aust yöntemi ile tayin edildi (130). MDA serbest oksijen radikallerinin dokudaki etkisini gösterir. Protein tayini Lowry yöntemi ile tayin edildi (131).

Pankreas dokusunun yarısı %10 luk formal içinde fikse edilip Hematoksilen-Eosin boyası ile boyanarak nekroz, ödem ve lökosit infiltrasyonu 0-3 arasındaki skor ile değerlendirildi (124).

Tablo 5. Pankreatit şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Schmidt kriterleri (1259)

Skor	Tanım
Ödem	
0	yok
0.5	interlobar septanın fokal ekspansiyonu
1	interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
1.5	1+ interlobar septanın fokal ekspansiyonu
2	1+ interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
2.5	2+ interlobar septanın fokal ekspansiyonu
3	2+ interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
3.5	3+ interlobar septanın fokal ekspansiyonu
4	3+ interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
Asiner nekroz	
0	yok
0.5	fokal nekrotik 1-4 hücre alanı/*
1	diffüz nekrotik 1-4 hücre alanı/*
1.5	1+ fokal nekrotik 5-10 hücre alanı/*
2	diffüz nekrotik 5-10 hücre alanı/*
2.5	2+ fokal nekrotik 11-16 hücre alanı/*
3	diffüz nekrotik 11-16 hücre alanı/*
3.5	3+ fokal nekrotik >16 hücre alanı/*
4>	nekrotik hücreler (yaygın nekrozis)
İnflamasyon ve Perivasküler İnfiltrasyon	
0.	0-1 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
0.5.	2-5 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
1.	6-10 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
1.5.	11-15 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
2.	16-20 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
2.5.	21-25 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
3.	26-30 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
3.5.	>30 lökositler ve veya fokal mikroabseler
4.	>35 lökositler ve veya kümeleşmiş lökositler

*Büyük büyütme alanı

5.1 İstatistik analiz

Mortalite için ki kare, diğer analizler için Kruskal wallis varyans analizi. ve Mann Whitney U testi kullanılmış ve sonuçlar ortalama $\pm$ (SEM) halinde verilmiştir. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

6.BULGULAR

Mortalite, sham+salin ve sham+G gruplarında %0 gerçekleşirken ANP+salin de % 43.75, ANP+G grubunda ise % 12,5 olarak gözlemlendi. Sham ve pankreatit grupları arasındaki fark önemliydi ($p<0.05$, Tablo 6).

Akut pankreatit indüksiyonu kan basıncını düşürdü, nabızı artırdı, pO_2 'yi düşürdü, idrar debisini ve FCD'yi anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$, Tablo 1). G verilmesi bu değerleri düzeltti (Tablo 6).

Tablo 6.24. saatte sistemik hemodinamik parametreler, mortalite ve FCD değerleri. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir. * $P<0.05$, karşılaştırma diğer gruplar.

	Sham+ saline (n=10)	Sham+G (n=10)	ANP+ saline (n=9)	ANP+ G (n=14)
MAP (mmHg)	133 $\pm$ 8	126 $\pm$ 7	83 $\pm$ 4*	116 $\pm$ 4*
HR (Beat/min)	320 $\pm$ 18	332 $\pm$ 20	396 $\pm$ 18*	398 $\pm$ 17*
PH	7.36 $\pm$ 0.04	7.35 $\pm$ 0.04	7.3 $\pm$ 0.04	7.32 $\pm$ 0.04
pO_2 (mmHg)	110 $\pm$ 4	106 $\pm$ 3	83 $\pm$ 5*	92 $\pm$ 4
pCO_2 (mmHg)	33 $\pm$ 3	33 $\pm$ 4	38 $\pm$ 4	37 $\pm$ 5
Urine (ml/hour)	0.7 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0,1	0.35 $\pm$ 0,1*	0.55 $\pm$ 0,1
Death	0/10	0/10	7/16*	2/16
FCD cm/cm ²	33 $\pm$ 2	32 $\pm$ 2,4	20.2 $\pm$ 2,1*	29 $\pm$ 1.8

* $P<0.05$, karşılaştırma diğer gruplar.

ANP indüksiyonu serum amilaz, üre, ALT, IL6 değerlerini artırdı ve serum kalsiyum değerlerini düşürdü (Tablo7, $P<0.05$, $P<0.01$). Serum glikoz ve kreatinin değerlerinde değişme gözlenmedi. G bu değerleri anlamlı olarak düzeltti (Tablo 7)

Belirgin olarak bronkoalveoler (BAL) sıvısında LDH ve akciğer ve pankreas doku MPO ve MDA değerlerinin yükselmesi ANP+ saline grubunda gözlemlendi (Tablo7, $p<0.05$).

Tablo 7. 24. saate serum IL-6, amilaz, ALT, üre, kreatinin, kalsiyum değerleri, doku MPO ve MDA değerleri, BAL sıvıda LDH değerleri. Veriler ortalama±SEM olarak verilmiştir.

	Sham+ salin (n=10)	Sham+G (n=10)	ANP + saline (n=9)	ANP+ G (n=14)
IL-6 (pg/ml)	870±64	914±56	5470±110*	1346±69
Amilaz (U/L)	1700±28	1612±48	12320±312**	9767±297**
Gliloz (mg %)	78±8	83±7	103±9	92±8
Ure (mg %)	19±2	18±3	44±7*	49±8*
Kreatinin (mg %)	0.47±0,1	0.43±0.1	0.46 ±0,1	0.46±0.1
ALT (U/dl)	68±7	66±8	220±17*	109±12
Kalsiyum (mg %)	8.9±0,2	9.1±0.2	8.0±0.2*	8.8±0,2
BAL LDH (U/dl)	353±25	365±20	788±77*	487±55*
AC MPO (U/mg protein)	3.3±0.02	3.2±00.3	5.3±0.04*	3.2±0.04
AC MDA (nmol / mg Protein)	0.26±.02	0.28±0.03	0.9±0.03*	0.68±0.03* ^α
Pancreatik MPO (U/mg Protein)	0.26±0.01	0.23±0.01	0.96±.0.06*	0.36±.0.07
Pancreatik MDA (nmol /mg protein)	0.35±0.03	0.33±.03	1.05±0.05*	0.68±0.03* ^α

*P<0.05, **P<0.01 karşılaştırma diğer gruplar; ^α P<0.05, ANP+saline karşın ANP+G.

Histolojik olarak ödem, nekroz ve hücre infiltrasyonu pankreatit gruplarında anlamlı şekilde arttı (Tablo 8). Fakat G verilmesi bu değerleri anlamlı olarak azalttı.

Tablo 8. Histolojik ödem inflamasyon, nekroz skor değerlendirilmesi. Veriler ortalama ± SEM olarak bildirilmiştir.

	Sham + salin (n=10)	Zhang (n=10)	ANP+ salin (n=9)	ANP+ G (n=10)
Ödem	0.2±0,1	0.2±0,2	09±0,1*	0.4±0,1*
Nekroz	0.2±0,2	0.2±0,2	1.5±0,2**	1.04 ±0,1* ^α
Inflamasyon	0.2±0,2	0.2±0,2	1.2±0,2**	0.66±0,2* ^α

*P<0.05, **P<0.01 pankreatit gruplarına karşın sham grupları; ^α P<0.05, ANP+saline karşın ANP+G.

7.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada ANP'e G uygulanması pancreas nekrozunu, mortaliteyi azaltarak, bozulmuş pankreas kan akımını ve organ fonksiyonlarını, serum sitokinin düzeylerini düzelterek pankreatit seyrini olumlu olarak etkilemiştir.

Bu çalışmada Schmidt ve arkadaşlarının kullandığı ANP yöntemi kullanılmıştır (124). Bu yöntem pankreatit çalışmalarında en çok kullanılan, güvenilirliği iyi, standardize edilmiş bir yöntemdir. Lankisch ve arkadaşları küçük hayvanlarda insanlara göre pankreatitin 3-4 kez daha hızlı geliştiğini göstermişlerdir (128). Ayrıca pankreatit hastaları hastalık başladıktan 24-36 saat sonra kliniğe başvururlar. Bundan dolayı G deney indüksiyonundan 6 saat sonra verildi. Biz ağır pankreatit yöntemini seçtik. Çünkü hafif formlar minimal morbidite ve mortalite ile seyrederek (47). Bu esnada hastalarda hipovolemi bulguları gelişir. Bundan sakınmak için ratlara 6ml/kg/saat izotonik salin infüze edildi.

G esansiyel olmayan fakat travma, sepsis, yanık gibi stres koşullarında esansiyel olan bir amino asittir (8). G hızla çoğalan hücrelerde (enterosit, lenfosit) bir enerji kaynağıdır (9). Glutamin hücre ve dokular için sitoprotektif etki gösterir (10). Antioksidan etkisi vardır (10, 12). Proinflamatuvar sitokinleri azaltır (12). Bozulmuş barsak mukoza bariyerini düzeltir (10). Bu nedenle glutamin akut pankreatit tedavisinde klinikte ve ayrıca deneysel olarak hayvan deneylerinde kullanılmıştır.

Pankreatik nekroz, ağır pankreatitte anahtar noktadır ve mortalite ile doğrudan ilişki gösterir. (132). Aktive sindirim enzimlerine bağlı otodigesyon, iskemi sonrası açığa çıkan SOR'a bağlı lipid peroksidasyon ve apoptozis pankreas hasarına yol açmaktadır (2-4, 47, 133). Çalışmamızda G pankreas nekrozunu ve mortaliteyi anlamlı olarak azaltmıştır. Glutamin heat shock proteinleri üzerinden sitoprotektif etki göstererek, otodigesyonu azaltmaktadır(10). Bu bilgiler çalışmamızdaki nekrozun ve buna bağlı mortalitenin azalmasını açıklamaktadır.

Mikrosirkülasyon defektleri ve pankreas iskemisi akut pankreatit esnasında görülen önemli bir patogenetik faktördür (3, 4, 6). Mikrosirkülatuvar perfüzyon pankreasın sistemik oksijenasyonuna, pankreas kan akımına, akımın pankreasta dağılımına ve pankreasın oksijen tüketimine bağlıdır. Kan akımı ise arteriolar inflow konjesyon ve kapiller yatağın açık veya kapalı olmasına bağlıdır (3, 4).Pankreas mikrosirkülasyonu difüz reflektant spektrometresi, laser dopler, ortogonal polarizasyon imaging, intravital mikroskopi yöntemler ile ölçülebilir (3, 4, 125). Biz bu çalışmada ortogonal polarizasyon imaging yöntemini kullandık. ANP indüksiyonu FCD'yi düşürdü ve G verilmesi FCD değerini normale çevirdi. Bu bize

G'nin pankreas mikrosirkülasyonunu düzelttiğini düşündürmektedir. Pankreas ve akciğer dokusundaki iskemi mediatörleri olan MPO ve MDA sonuçlarının FCD ile paralellik göstermesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Xu ve arkadaşlarının G'nin pancreas kan akımını ve splanknik kan artırımını gösteren çalışmaları çalışmamıza benzerlik göstermektedir (134).

Nekrozu artıran bir diğer faktör apoptozistir (133). Biz bu çalışmada apoptozisi çalışmadık. Xu ve arkadaşları glutamin vererek yaptıkları pankreatit çalışmasında apoptozisle pankreatit şiddetinin ters olduğunu göstermişler ve bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu ileri sürmektedirler (134).

G'nin etkilerinden birisi de barsak mukoza bariyerini stabil tutarak translokasyonu azaltarak sepsisi önlemesi ve mortaliteyi azaltmasıdır (8, 17, 28). Çalışmamızda düşük mortalitenin bir diğer nedeninin buna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Pankreatitte aktive olan lökositler SOR üreterek uzak organ hasarı oluştururlar (4, 6, 37, 136). Ayrıca pankreasta açığa çıkan elastaz ve tripsin gibi enzimler de bu hasarın artmasına yardımcı olurlar (136). Son yıllarda lokal hastalığın sistemik çoklu organ yetmezliğine dönüşmesinde artmış Toll like 4 ekspresyonunun olduğu ileri sürülmektedir (136). Akciğer yetmezliği akut pankreatit esnasında en erken gelişen ve ölüme neden olan uzak organ yetmezliğidir. Çalışmamızda ANP+salin grubunda düşük pO₂, artmış BAL LDH ve AC doku MPO ve MDA değerleri bunu göstermektedir. Glutamin verilmesi çalışmamızda bu değerleri düzeltmiştir. Literatürdeki bir çok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir ve çalışmamızı desteklemektedir (12, 16, 18). G'nin antioksidan etkisi burada önemli rol oynamaktadır (8; 10). Ayrıca bunun yanında G'nin Toll like reseptör ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (123). Bu inhibisyon G'nin akciğer yetmezliğini nasıl düzelttiğini açıklamaktadır.

Klinik çalışmalarda parenteral nutrisyon ilave G'nin pankreatit seyrine etkisi tartışmalıdır (18-27). Bazı çalışmalar yararlı etki bildirirken bazıları aksini iddia etmektedir (18-27). Deneysel çalışmalarda glutaminin verilmesi, pankreatit seyrini hep olumlu şekilde etkilemiştir (28, 34). Klinik çalışmalarda zorluk, hastaların benzer klinik skorda seçilmesindedir. Deneysel çalışmalarda kontrol ve ilaç grupları daha kolay seçilmektedir. Bizim çalışmamız dışındaki tüm çalışmalarda G, enteral veya parenteral beslenmeye ek olarak verilmiştir. Çalışmamızda G beslenmeden bağımsız pankreatit seyrini olumlu etkilemekte ve mortaliteyi azaltmaktadır.

Akut pankreatit esnasında birçok organda ve etki altındaki hücrelerdeki metabolik yollarda bozukluklar meydana gelir. Ciddi akciğer, karaciğer, böbrek, ve kalpte doku hasarları

rapor edilmiştir (2-6). Hastalar ve hayvanlar çeşitli enzim, sitokin ve vazoaktif maddelerin yol açtığı sistemik cevap sendromu sonrası gelişen multi-organ yetmezliği sonrası ölümler(135). ANP indüksiyonu çalışmamızda hipotansiyona, artmış üre, ALT ve azalmış serum a ve idrar debisine yol açarak hepatik ve renal yetmezliğe hipokalsemiye neden oldu. G verilmesi bu değerleri düzeltti. Glutaminin hücre ve dokuları koruyucu etkileri, mikrosirkülasyonu düzeltmesi ve antioksidan etkileri sayesinde bunları düzelttiğini düşünmekteyiz (8, 10, 12, 28).

TAP, CRP, TNF- α , IL-6 ve IL-10 gibi bazı markerler pankreatit prognozunu gösterir (137). Biz çalışmamızda serum IL-6 yı kullandık. G kullanılması pankreatit indüksiyonu sonrası artmış serum IL-6'sını azalttı. Bu sonuç pankreatik hasar, mortalite ve bazı biokimyasal verilerle uyumluluk gösterdi. Çalışma başında beklediğimiz antioksidan organ hasarını düzeltici ve sitokinleri azaltıcı etkilerini gözlemledik (8, 10, 16, 123).

Pankreatik otodigesyon ve iskemi pankreatik nekrozun major nedenleridir. Aktive lökositlerin ve pankreatik iskeminin oluşturduğu SOR'a bağlı çoklu organ yetmezliği pankreatit seyrinde önemli faktördür. G; karaciğer, akciğer ve böbrek fonksiyonlarını, serum IL-6 ve pankreatik mikrosirkülasyonu düzeltti, pankreas hasarını ve mortaliteyi ise azalttı. Glutamin akut nekrotizan pankreatit seyrini olumlu olarak etkilemiştir, dolayısıyla akut pankreatit tedavisinde yeri olduğu kanaatine ulaşılmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. Schwarz M, Thomson J, Meyer H, Büchler MW, Beger HG (2000). Frequency and time course of pancreatic and extra pancreatic bacterial infection in experimental pancreatitis in rats. *Surgery* 127:427-432.
2. Saluja AK, Steer ML (1999). Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and inflammatory mediators. *Digestion* 60: 27-33.
3. Klar E, Messmer K, Warshaw, Herfarth C (1990). Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 77: 1205-1210.
4. Alhan E, Kücükütü U, Erçin C, Deger O, Cicek R (2001). The effects of dopexamine on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 167: 761-766.
5. Norman J (1998). The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1175: 76-83.
6. Alhan E, Kalyoncu NI, Vanizor B, Erçin C (2004). Effects of melatonin on acute pancreatitis in rats. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 967-972.
7. Beger Hg, Bittner R, Büchler M (1986). Hemodynamic data pattern in-patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 90: 74-79.
8. Hyeyoung Kim (2011). Glutamine as an Immunonutrient (review). *Yonsei Med J* 52(6):892-897
9. Souba WW (1991). Glutamine: a key substrate for the splanchnic bed. *Annu Rev Nutr* 11:285-308.
10. Grimble RF (2005). Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 21:216-22.
11. Gstraunthaler G, Landauer F, Pfaller W (1992). Ammoniogenesis in LLC-PK1 cultures: role of transamination. *Am J Physiol* 263:C47-54.
12. Wischmeyer PE (2007). Glutamine: mode of action in critical illness. *Crit Care Med* 35:S541-4.
13. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, Fernandez-EstivarizC, Griffith DP (2005). Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med* 31:1079-86.

14. Rhoads JM, Argenzio RA, Chen W, Rippe RA, Westwick JK, Cox AD (1997). L-glutamine stimulates intestinal cell proliferation and activates mitogen-activated protein kinases. *Am J Physiol* 272:G943-53.
15. Huang Y, Shao XM, Neu J (2003). Immunonutrients and neonates. *Eur J Pediatr* 2003;162:122-8.
16. Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z (2010). Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care* 25:661.e1-6.
17. dos Santos RG, Viana ML, Generoso SV, Arantes RE, Davisson Correia MI, Cardoso VN (2010). Glutamine supplementation decreases intestinal permeability and preserves gut mucosa integrity in an experimental mouse model. *JPEN* 34: 408-13.
18. Singleton KD, Serkova N, Beckey VE, Wischmeyer PE (2005). Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression. *Crit Care Med* 33:1206-13.
19. Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, Goggin PM, Somers SS, Toh SK, Johns T, Duncan HD (2006). A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP* 7(4):361-71.
20. Spanier BW, Bruno MJ, Mathus-Vliegen EM (2011). Enteral nutrition and acute pancreatitis: a review. *Gastroenterol Res Pract*. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20811543 pii: 857949
21. Hajdú N, Belágyi T, Issekutz A, Bartek P, Gartner B, Oláh A (2012). Intravenous glutamine and early nasojejunal nutrition in severe acute pancreatitis - a prospective randomized clinical study]. *Magy Seb* 65(2):44-51.
22. Huang XX, Wang XP, Ma JJ, Jing DD, Wang PW, Wu K (2008). Effects of enteral nutrition supplemented with glutamine and arginine on gut barrier in patients with severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 88(34):2407-9.
23. Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I, López-Ortega A, Ambríz-González G, Gutiérrez-de-la-Rosa JL, Gómez-Herrera E, Hermosillo-Sandoval JM, González-Ojeda A (2008). L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN* 32(4):403-11.

24. Xue P, Deng LH, Xia Q, Zhang ZD, Hu WM, Yang XN, Song B, Huang ZW (2008) Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol* 14(3):474-8.
25. Sahin H, Mercanligil SM, Inanç N, Ok E (2007). Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 61(12):1429-34.
26. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK (2006). Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN* 30(2):143-56.
27. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Heeketsweiler B, Merle V, Mazerolles M, Samba D, Guillou YM, Petit J, Mansoor O, Colas G, Cohendy R, Barnoud D, Czernichow P, Bleichner G (2006). L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 34(3):598-604.
28. Foitzik T, Stufler M, Hotz HG, Klinnert J, Wagner J, Warshaw AL, Schulzke JD, Fromm M, Buhr HJ (1997). Glutamine stabilizes intestinal permeability and reduces pancreatic infection in acute experimental pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 1(1):40-6.
29. Stern ML (2004). Exocrine pancreas: Sabiston Textbook of Surgery. The biological basis of Modern Surgical Practice 17th ed. (ed: Townsend CM). Elsevier Saunders, Philadelphia, 1643-1678.
30. Bockman DE (2007). Pancreas: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 6th ed. (ed: Yeo CJ) Elsevier Saunders, Philadelphia, 1287-1295.
31. Moore KL, Dalley AF (2006). Clinically Oriented Anatomy. 5th ed. LWW, Baltimore, 286-288.
32. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman AW (2004). Surgical Anatomy: The Embryologic And Anatomic Basis of Modern Surgery. McGraw-Hill Professional Publishing, Toronto, 1157-1221.
33. Hruban RH, Argani P, Ali SZ (2006). The pancreas and extrahepatic biliary system. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th ed. (eds: Silverberg SG) Elsevier, Philadelphia, 1549-1593.
34. Guyton AC, Hall JE (2006). Textbook of Medical Physiology 11th ed. Elsevier, Philadelphia, 2006; 799-802.
35. Saluja AK, Bhagat L (2003). Pancreatitis and associated lung injury: When MIF misfires. *Gastroenterology* 124:844-849.

36. Remy F.Meier, Cristoph Beglinger (2006). Nutrition in pancreatic diseases. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 20(3):507-529.
37. Fitz R.H (1889). Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis. Boston. Med. Surg J 70:181.
38. Guercioni G, Siquini W, Senati E (2009). Epidemiology, Classification, Etiopathogenesis and Diagnosis of Acute Pancreatitis. In: Siquini Walter (ed). Surgical Treatment of Pancreatic Diseases. Springer Newyork, 31-63.
39. Steer ML. Meldolesi J, Figarella C (1984). Pancreatitis: the role of lysosomes. Dig Dis Sci 29:934-938.
40. Emre Ali (2002). Akut Pankreatit. Genel Cerrahi Cilt-2 (ed: Kalaycı Göksel). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1247-1257.
41. Opie El (1901). The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 12:182-192.
42. Sayek İ (2004). Pankreatit. Temel Cerrahi 3.baskı.(ed: Sayek İskender) Güneş Kitabevi , Ankara, 1409-1416.
43. Acosta JM, Pellegrini CA, Skinner DB (1980). Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. Surgery 88:118.
44. Apte MV, Wilson JS (2003). Alcohol-induced pancreatic injury: Best Practice and Research. Clinical Gastroenterology 17(4):593-612.
45. Chowdhury Parimal, Gupta Priya (2006). Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: An overview: World J Gastroenterol 12(46):7421-7427.
46. Ian Gan S, Edwards AL, Christopher J. Symonds, Paul L Beck. (2006). Hypertriglyceridemia induced pancreatitis: A case based review. World J Gastroenterol 12(44): 7197- 7202.
47. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD(1995). Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 90:2134–2139.
48. Pezzulli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R (2002). Mechanisms involved in the onset of post- ERCP pancreatitis. JOP. J Pancreas 3(6):162–168.
49. Ros E, Navarro S, Bru C (1991). Occult microlithiasis in “idiopathic” acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterology 101:1701.
50. Lee SP, Nichols JP, Park HZ (1992). Biliary sludges as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med 326:589.
51. Lerch MM, Gorelick FS (2000). Early Trypsinogen Activation in Acute Pancreatitis. Med.

Clin. North Am 84:549-563.

52. Ünal Hilal (1991). Akut Pankreatit. Pankreas Cerrahisi.(eds:Minkari T, Ünal G, Kadafar Y). Logos, İstanbul, 119-137.

53. . Steer ML (1998). The early intraacinar cell events that occur during acute pancreatitis. Pancreas 17:31-37.

54. Halangk W, Lerch MM (2004). Early events in acute pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 33:717.

55. Bathia M,Wong Fl, Cao Y (2005). Pathophysiology of acute pancreatitis. Pancreatology 5:132.

56. Weber C, Adler G (2001). Acute Pancreatitis. Current Opinion in Gastroenterology 17:426-429.

57. Wasle B, Edwardson M (2002). The Regulation of Exocytosis in the Pancreatic Aciner Celi. Cellular Signalling 14:191-197.

58.. Van Acker G JD, Perides G, Steer ML (2006). Co-localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. World J Gastroenterol 12:1985–1990.

59. . Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Watson DJ (1994). Vesicular traffic in the secretory and Endocytic Pathways. Molecular and Cell Biology. 3. ed. Gerland publishing New York, 600-647.

60. Karp G. (1996) Cytoplasmic Mebrane Systems. Cell and moleculer Biology 1.ed. John Wiley and Sons Inc. 287-328.

61.. Singh VP, Saluja AK, Bhagat L, van Acker GJ, Song AM, Soltoff SP, Cantley LC, Steer ML (2001). Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. J Clin Invest 108(9):1387-95.

62. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedele B, Roth W, Ruthenbuerger M, Reinheckel T, Domschke W, Lippert H, Peters C, Deussing J (2000). Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. J Clin Invest. 106(6):773-81.

63. Van Acker GJ, Saluja AK, Bhagat L, Singh VP, Song AM, Steer ML (2002). Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatitis severity. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 283(3):794-800.

64. . Saluja AK, Steer ML (1999). Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. Digestion60:27-33.

65. Valentijn KM, Gumkowski FD, Jamieson JD (1999). The subapical actin cytoskeleton regulates secretion and membrane retrieval in pancreatic acinar cells. J Cell Sci 112:81-96.

66. Chvanov M, Petersen OH, Tepikin A (2005). Free radicals and the pancreatic acinar cells: role in physiology and pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360:2273–2284.
67. Lipsett PA (2001). Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, marker, or more of the same? *Crit Care Med* 29:1642–1644.
69. Hirota M, Nozawa F, Okabe A (2000). Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 21:141–146.
70. Ogawa M (1998). Acute pancreatitis and cytokines: “second attack” by septic complication leads to organ failure. *Pancreas* 16:312–315.
71. Liu LR, Xia SH (2006). Role of platelet-activating factor in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 12:539–545.
72. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V (1997). Pancreatic acinar cells produce, release and respond to tumor necrosis factor- α . Role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest* 100:1853–1862.
73. Pezzilli R, Billi P, Miniero R (1995). Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci* 40:2341–2348
74. Whang EE (2006). Acute pancreatitis. *Greenfield’s Surgery: Scientific Principles and Practice*, 4th edn. (eds: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 572–610.
75. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR (1989). Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 76:1234–1243
76. Smotkin J, Tenner S (2002). Clinical reviews: pancreatic and biliary disease: laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 34:459–462
77. Clavien PA, Robert J, Meyer P (1989). Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 210:614–620.
78. Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP (1992).. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut* 33:982–986.
79. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ (2005). Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 362:26–27.
80. . Matull WR, Pereira SP, O’Donohue JW (2006). Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 59:340–344.
81. Merkle M.E, Görich J (2002). Imaging of acute pancreatitis: Hepatobiliary –Pancreas. *Eur*

Radiol 12:1979-1992.

82. Rösch T, Mayr P, Kasem M.A (2001). Endoscopic ultrasonography in acute biliary pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 5(3):223-228
83. Balthazar J B (2002). Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 223:603-613.
84. Nicholas TM, Chen K. Yang (2006). Pancreatic imaging current and emerging Technologies. *Pancreas* 33(3):211-220.
85. . Matos C, Antonietta M, Delhaye M, Deviere J (2006). Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasm. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 20;157-178.
86. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF (1974). Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 139:69–81.
87. Ranson JH (1982). Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 77:633–638.
88. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC (1978). A single-center double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 65:337–341.
89. Larvin M, McMahon MJ (1989). APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 2:201–205.
90. Sandberg AA, Borgstrom A (2002). Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? *JOP* 3:116–125.
91. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM (2000). Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 355:1955–1960.
92. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA (2007). Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT). A prospective international multicenter study. *Ann Surg* 245:745–754.
93. Romiti M, Minestroni L, Siquini W, Corradini G (2009). Medical management of acute pancreatitis. *Surgical Treatment of Pancreatic Diseases.*(ED:Siquini Walter) Springer, Newyork, 83-95.
94. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM (2008). Acute pancreatitis. *Lancet* 371 (9618):143–152
95. Hayden P, Wyncoll D (2008). Severe acute pancreatitis. *Curr Anaesth Crit Care* 19:1-3.
96. Isenmann R, Runzi M, Kron M (2004). Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double blind trial. *Gastroenterology* 126:997–1004.

97. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ (2004).. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 32:2524–2535.
98. Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG (1997). Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 21, 155-161.
99. Howard JM (1987): Cysts of the pancreas. *Surgical diseases of the pancreas.*(eds:Howard JM, Jordan GL, Reber Ha), Lea& febiger Philadelphia, 539-563.
100. Van Sonnenberg E, Wittich GR (1989). Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: Experience in 101 cases. *Radiology* 170:757
101. Yeo CJ (1984). Pancreatic pseudocysts, ascites, and fistulas. *Curr Opin Gen Surg* 31:173
102. Beger H G, Isenmann R (1999). Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin of North Am* 79(4):783-799.
103. . Beger H G, Bettina R, Isenmann R (2001). Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8:140-147.
104. Browne WG, Pitchumoni CS (2006). Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol* 12:7087-7096.
105. Frey CF (1986). Classification of Pancreatitis: State of the Art. *Pancreas*1:62-65.
106. Aho HJ, Nevalainen TJ, Aho AJ (1983). Experimental Pancreatitis in the Rat (Development of pancreatic necrosis, ischemia and edema after intraductal sodium taurocholate injection). *Eur Surg Res*15:28-36.
107. Friess H, Weber A, Büchler M (1992). Standards in Monitoring Acute Experimental Pancreatitis. *Eur. Surg. Res*24:1-13.
108. Wilson C, Imrie CW (1991). Experimental Models of Acute Pancreatitis. *Pancreatic Disease (Progress and Prospects)* (eds:Johnson CD, Imrie CW), Springer- Verlag, London, 227-239.
109. Aho HJ, Koskensalo SML, Nevalainen TJ (1980). Experimental Pancreatitis in the Rat: Sodium Taurocholate-Induced Acute Hemorrhagic Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 15:411-416.
110. Kern HF, Adler K, Scheele GA (1985). Structural and Biochemical Characterization of Maximal and Supramaximal Hormonal Stimulation of Rat Exocrine Pancreas. *Scand J Gastroenterol* 20:20-29.
111. Renner IG, Wisner JR (1983). Protective Effects of Exogenous Secretine on Ceruletide-Induced Acute Pancreatitis in the Rat. *J Clin Invest*72:1081-1092.
112. Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Ster ML (1995). Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J*

Physiol 269:1295-1304.

113. Winsmueller HG, Spath AE (1974). Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. J Biol Chem 249: 5070-9.

114. Lacey JM, Wilmore DW (1990). Is glutamine a conditionally essential amino acid. Nut Rev 48: 297-309.

115. Brasse-Lagnel CG, Lavoigne AM, Husson AS (2010). Amino acid regulation of mammalian gene expression in the intestine. Biochemi 92: 729-35.

116. Haynes TE, Li P, Li X, Shimotori K, Sato H, Flynn NE (2009). L Glutamine or L-alanyl-L-glutamine prevents oxidant- or endotoxin-induced death of neonatal enterocytes. Amino Acids 37: 131-42.

117. Ligthart-Melis GC, van de Poll MC, Dejong CH, Boelens PG, Deutz NE, van Leeuwen PA. (2007). The route of administration (enteral or parenteral) affects the conversion of isotopically labeled L-(2-¹⁵N)glutamine into citrulline and arginine in humans. JPEN 31: 343-48.

118. Noe JE (2009). L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. Integr Cancer Ther 8: 4009-15.

119. Wessner B, Strasser EM, Spitler, Roth E (2003). Effect of single and combined supply of glutamine, glycine, N-acetylcysteine, and R, S- α -lipoic acid on glutathione content of myelomonocytic cells. Clin Nutr 22: 515-22.

120. Anrew FJ, Griffiths RD (2002). Glutamine essential for immune nutrition in the critically ill. Br J Nutr 87: 3-8.

121. Van de Poll MC, Lighards-Melis GC, Boelens PG, Deutz NE van Leeuwen PA, Dejong CH (2007). Intestinal and hepatic metabolism in humans. J Physiol 581: 819-27.

122. Cario E, Rosenberg IM, Brandwein SL, Beck PL, Reinecker HC, Podolsky DK (2000). Lipopolysaccharide activates distinct signaling pathways in intestinal epithelial cell lines expressing Toll-like receptors. J Immunol 164: 966-72.

123. Kessel A, Toubi E, Pavlotzky E, Mogilner J, Coran AG, Lurie M (2008). Treatment with glutamine is associated with down-regulation of Toll-like receptor-4 and myeloid differentiation factor 88 expression and decrease in intestinal mucosal injury caused by lipopolysaccharide endotoxemia in rats. Clin Exp Immunol 151: 341-7.

124. Schmidt J, Rattner MD, Lewandrowski K (1992). A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. Ann Surg 215: 44-56.

125. Dobschuetz E, Biberthaler P, Mussack T, Langer S, Messmer K, Hoffmann T (2003). Noninvasive in vivo assesment of the pancreatic microcirculation: orthogonal polarization spectral imging. *Pancreas* 26: 39-143.
126. Sookhal S, Wang JJ, McCourt M, Kwan W, Bouchier DH, Redmond P (2002). A novel therapeutic strategy for attenuating neutrophil-mediated lung injury in vivo. *Ann Surg* 235: 283-291.
127. Berg A, Norberg A, Martling CR, Gamrin L, Rooyackers O, Wernerman J (2007). Glutamine kinetics during intravenous glutamine supplementation in ICU patients on continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*33(4):660-6.
128. Lankisch PG, Pohl U, Otto J, Rahlf G (1988). When should treatment of acute experimental pancreatitis be started? The early phase of bile -induced acute pancreatitis. *Res Exp Med* 188: 123-129.
129. Schierwagen C, Bylund-Fellenius AC, Lundberg C (1990). Improved method for quantification of tissue PMN accumulation measured by myeloperoxidase activity. *J Pharmacol Methods* 23(3):179-86
130. Buege JA, Aust SD (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*52:302-10.
131. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193(1):265-75.
132. Banks PA, Tenner S, Noordhoek EC, Sica G, Feng S, Zinner M (1996). Does pancreatic necrosis predict severity in-patients with acute necrotizing pancreatitis? *Digestion* 57:218-223.
133. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L (2005). Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 5: 132-134
134. Xu XF, Lou WH, Wang DS, Jin da Y, Ni XL, Wu ZH (2006). Influence of glutamine on pancreatic blood flow and apoptosis of pancreatic acinar in rats with severe acute pancreatitis. *Chin J Dig Dis* 7(2):121-6.
135. Weidenhach H, Lerch MM, Gress TM, Pfaff D, Turi S, Adler G (1995). Vasoactive mediators and the progression from edematous to necrotizing experimental acute pancreatitis. *Gut* 37:434-440.

136. Alhan E, Türkyılmaz S, Erçin C, Kural BV (2012). Is there a prognostic role of nuclear factor kappa B in peripheral mononuclear cells during acute necrotizing pancreatitis in rats. *Eur Surg Res* 48(1):34-9.
137. Borgström A, Appelros S, Müller CA, Uhl W, Büchler MW (2002). Role of activation peptides from pancreatic proenzymes in the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Surgery* 125-128.

9.ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

Sayı: B302KTÜ0200000/ 607
Konu:

Tarih:22/06/2012

Sayın : Prof.Dr.Etem ALHAN
Genel Cerrahi ABD.

“Ratlarda Deneysel Akut Nekrotizan Pankreatite Glutaminin Etkileri” başlıklı 2012/27 protokol no’lu çalışması incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ

Çalışmasının Adı : "Ratlarda Deneysel Akut Nekrotizan Pankreatite Glutaminin Etkileri"
Çalışmacılar : Prof.Dr.Etem ALHAN, Doç.Dr.Serdar TÜRKYILMAZ,
Doç.Dr.Birgül VANIZOR KURAL, Prof.Dr.Cengiz ERÇİN
Anabilim Dalı : Genel Cerrahi ABD.

Etik Kurul Dosya No 2012/27	Etik Kurul Toplantı Tarihi 19.06.2012	Etik Kurul Toplantı No 2012/19	Etik Kurul Karar No 3
---	---	--	-------------------------------------

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında; "Ratlarda Deneysel Akut Nekrotizan Pankreatite Glutaminin Etkileri" başlığını taşıyan çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (19.06.2012)

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

10.ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Tc: Kimlik :35563645657

Soyadı, Adı : Alhan Etem

Uyruğu :T.C.

Doğum tarihi ve yeri: 18.9.1952, Keçiborlu

Medeni hali : Evli

Telefon : 05325829454

Fax: : 0462 377 2270

E-posta: : alhan@meds.ktu.edu.tr

Yazışma adresi : KTÜ Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	: Mezun olduğu Kurumun Adı	Yılı
Doktora/Uzmanlık	: Hacettepe Üniversitesi	1981
Yüksek Lisans	: Hacettepe Üniversitesi	1976
Lisans	: Hacettepe Üniversitesi	1974
Lise	: Antalya Lisesi	1969

AKADEMİK MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre, Yıl-Yıl
1. Öğretim Görevlisi	:Karadeniz Teknik Üniversitesi	1 yıl1981-1982
2. Yard. Doçent	: Karadeniz Teknik Üniversitesi	2 yıl 1982-1984
3. Doçent	: Karadeniz Teknik Üniversitesi	5 yıl 1984-1990
4. Profesör	: Karadeniz Teknik Üniversitesi	22 yıl 1990-2012

YABANCI DİL

Almanca, İngilizce

UZMANLIK ALANI

Genel Cerrahi

YAYINLAR

63 Uluslararası, 40 ulusal yayın

BİLDİRİLER

11 Uluslararası, 51 ulusal bildiri

ÖDÜLLER

1. Poster ikincisi: Mumcu S, ALHAN E, Türkyılmaz S, Erçin C, Vanizor B, Kalyoncu N. Ratlarda deneysel akut nekrotizan pankreatite N-acetylsisteine etkisi. 26-30 Mayıs 2004, ANTALYA
2. Poster İkincisi: Türkyılmaz S,ALHAN E, Erçin C, Vanizor BV. Ratlarda deneysel akut pankreatite enaprilatın etkisi. Ulusal cerrahi Kongresi 24-28 Mayıs 2006, ANTALYA
3. Poster İkincisi: Çekiç A, Yıldız K,ALHAN E, Cinel A, Türkyılmaz S, Kural B, Erçin C. Noninvaziv ağır pankreatitte(Heidelberg yöntemi) ratlarda pankreatik mikrosirkülasyonun orthogonal polarizasyon yöntemi ile ölçülmesi. Ulusal Cerrahi Kongresi, 26-30 Mayıs 2010, Ankara

HOBİLER

Ekonomi, Yakın Türk Tarihi