

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL AKUT NEKROTİZAN
PANKREATİTE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİLERİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ

Dr. KAZIM ÇELİK

TRABZON 2010

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL AKUT NEKROTİZAN
PANKREATİTE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİLERİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Uzmanlık Tezi

Dr. Kazım ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Serdar TÜRKYILMAZ

TRABZON 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini bizlere aktaran, değerli hocalarım başta bölüm başkanım sayın hocam Prof. Dr. Etem Alhan, Prof. Dr.Burhan Pişkin, Prof.Dr.Mithat Kerim Aslan, Prof.Dr.Mustafa Öncü, Prof.Dr.Mustafa Yandı, Prof. Dr.Akif Cinel, Prof. Dr.Adnan Çalık, Prof. Dr.Nazım Ağaoğlu, Doç. Dr.Serdar Topaloğlu'na ;Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Yrd.Doç.Dr.Serdar Türkyılmaz, Doç. Dr. Ali Cansu ve Dr. Arif Burak Çekiç'e, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, gece geç saatlere kadar süren çalışmalarım boyunca sabır ve desteklerini ihmal etmeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Kazım Çelik

Aralık 2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
RESİMLER LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
KISALTMALAR	XII

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANATOMİ	3
2.2. FİZYOLOJİ	6
2.2.1. Ekzokrin Fonksiyon.....	7
2.2.1.1. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolü	8
2.2.1.2. Ekzokrin Pankreas Sekresyonunun Fazları;	9
2.2.1.3. Pankreas fonksiyon testleri	10
2.2.2. Endokrin Fonksiyon	11
2.3. AKUT PANKREATİT	14
2.3.1. Tarihçe	14
2.3.2. Etiyoloji	15
2.3.2.1 Alkol;	15
2.3.2.2. Safra Taşları;	17
2.3.2.3. Travma (İatrojenik);	18

2.3.2.4. Duktal Tıkanıklar;.....	19
2.3.2.5. Enfeksiyonlar;.....	19
2.3.2.6. İlaçlar;	20
2.3.2.7. Metabolik Bozukluklar;	20
2.3.2.8. İskemi;	20
2.3.2.9. Diğer Nedenler;	21
2.3.3. Patogenez.....	21
2.3.4. Klinik.....	23
2.3.4.1. Semptom ve Bulgular;.....	23
2.3.4.2. Tanı;.....	23
2.3.4.3 Biyokimyasal Parametreler:	24
2.3.4.3.1. Amilaz;	25
2.3.4.3.2. Lipaz:	26
2.3.4.3.3. Tripsin;	27
2.3.4.3.4. Fosfolipaz-A;.....	28
2.3.4.3.5. Karboksipeptidaz;	28
2.3.4.3.6. Serum elastaz-1;	28
2.3.4.3.7. Diğer Laboratuar Tetkikleri;.....	28
2.3.4.4. Görüntüleme Yöntemleri;.....	29
2.3.4.4.1. Düz Grafler;.....	29
2.3.4.4.2. Ultrasonografi;.....	29
2.3.4.4.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT);.....	29
2.3.4.4.4. Manyetik Rezonans (MRI);.....	30
2.3.4.4.5. ERCP;	30
2.3.5. Pankreatit Şiddetinin Belirlenmesi	30
2.3.5.1. Biyokimyasal Göstergeler;	31

2.3.5.2. Radyolojik Göstergeler;.....	32
2.3.6. Akut Pankreatitin Komplikasyonları	32
2.3.7. Şiddetli Akut Pankreatit	33
2.3.8. Tedavi	34
2.3.8.1. Medikal Tedavi;	34
2.3.8.2. Cerrahi Tedavi;	39
2.4. TOPİRAMAT	44
2.4.1. Etki Mekanizması;	45
2.4.2. Klinik Kullanım;	46
2.4.3. Farmakokinetik;	47
2.5. VALPROİK ASİT ve SODYUM VALPROAT	48
2.5.1. Kimyası;	48
2.5.2. Etki mekanizması;	48
2.5.3. Klinik kullanım;	49
2.5.4. Parmakokinetik;	49
2.5.6. Terapötik Düzeyleri ve Dozu;	49
2.5.7. Toksisitesi;	50
3. MATERYAL VE METOD	51
3.1. DENEYSEL MODEL VE CERRAHİ TEKNİK;	51
3.2. MYELOPEROXİDASE (MPO) TAYİNİ;	53
3.3. MALONDİALDEHİT (MDA) TAYİNİ;	53
3.4. PANKREATİT ŞİDDETİNİN HİSTOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ;	54
3.5. PANKREATİK DOKUDA APOPTOZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİ;	55
3.6. İSTATİSTİK;	55

4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR.....	79
7. KAYNAKLAR	80
ÖZGEÇMİŞ	95

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Pankreas fonksiyon testleri.....	11
Tablo 2. İnsülin salgısını artıran veya azaltan faktörler ve koşullar.....	13
Tablo 3. Akut pankreatitte etyolojik ajanlar	15
Tablo 4. Alkole bağlı pankreatit patogenezi.....	16
Tablo 5 Akut pankreatitle ilişkili ilaçlar	21
Tablo 6. Atlanta sınıflaması(AP ” Akut pankreatit”)	24
Tablo 7. Amilazın bulunduğu doku ve organlar	26
Tablo 8. Hiperamilazemi ile seyreden hastalıklar.....	28
Tablo 9. Ranson kriterleri	31
Tablo 10. Akut pankreatit şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal markerler.....	32
Tablo 11. Akut pankreatit tedavisi.....	35
Tablo 12. Histopatolojik skorlama kriterleri.....	54
Tablo 13. Kan basıncı, idrar volümü, kan biyokimya, IL-6 ve kan gazı değerleri	57
Tablo14 . Pankreas dokularının patolojik incelemesi	66
Tablo 15. Akciğer ve pankreasta MPO ve MDA değerleri	67
Tablo 16. Pankreatik doku hücre apoptotik aktivite sonuçları ($\pm$ Standart deviasyon).....	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Akut pankreatit mekanizmasına alkolün iskemi yoluyla etkisi	17
Şekil 2. Akut pankreatitte salınan enflamatuvar mediatörler değişiklikler(60).	22
Şekil 3. Akut pankreatit tedavisi planlanırken yararlanılabilecek algoritm.	46
Şekil 4. 24. Saatteki ortalama kan basıncı değerleri.....	56
Şekil 5. Serum glukoz değerleri	57
Şekil 6. Serum amilaz değerleri	58
Şekil 7. Serum BUN değerleri.....	59
Şekil 8. Serum kreatinin değerleri.....	59
Şekil 9. Serum ALT değerleri	60
Şekil 10. Serum kalsiyum değerleri	61
Şekil 11. Kan PO2 değerleri.....	61
Şekil 12. Kan PCO2 değerleri	62
Şekil 13. Kan pH değerleri.....	62
Şekil 14. BAL LDH değerleri	63
Şekil 15. Serum LDH değerleri.....	64
Şekil 16. Ratlarda saatlik idrar volümleri.....	64
Şekil 17. Pankreasa ait patolojik çalışma sonuçları.....	65
Şekil 18. Serum IL-6 değerleri.....	66
Şekil 19. MPO ve MDA değerlerinin gruplara dağılımı	67
Şekil 20. Apoptotik aktivite düzeylerini gösteren histopatolojik analiz sonuçları.....	68

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Pankreasın Arteryel desteği(1).....	4
Resim 2: Pankreasın Venöz drenajı(1).....	5
Resim 3: Pankreasın Lenfatik drenajı(1).....	5
Resim 4: Pankreasın innervasyonu(1).....	6
Resim 5: 5a: Kontrol grubu pankreas. L: pankreas lobülleri. TUNEL yöntemi X100. Resim 5b: Kontrol grubu pankreas. ➡: Tunel pozitif hücre, sa: seröz asinüsler , ik: intra lobüler kanal TUNEL yöntemi X400.	69
Resim 6: 6a: Pankreatit grubu pankreas. L: pankreas lobülleri, H: hemoraji, İ: infiltrasyon, D: asinüslerde dejenerasyon TUNEL yöntemi X100. Resim 6b: Pankreatit grubu pankreas. ➡: Tunel pozitif hücre, →: inflamatuvar hücreler, sa: seröz asinüsler , ik: interlobüler kanal TUNEL yöntemi X400.....	69
Resim 7: 7a: Pankreatit+topamaks grubu pankreas. L: pankreas lobülleri, H: hemoraji, İ: infiltrasyon TUNEL yöntemi X100. Resim 7b: Pankreatit+topamaks grubu pankreas. ➡: Tunel pozitif hücre, →: inflamatuvar hücreler, sa: seröz asinüsler , ik: intralobüler kanal TUNEL yöntemi X400.....	70
Resim 8: 8a: Pankreatit+VA grubu pankreas. L: pankreas lobülleri, H: hemoraji, İ: infiltrasyon TUNEL yöntemi X100. Resim 8b: Pankreatit+VA grubu pankreas. ➡: Tunel pozitif hücre, →: inflamatuvar hücreler, sa: seröz asinüsler , ik: interlobüler kanal TUNEL yöntemi X400.....	71
Resim 9: 9a: VA grubu pankreas. L: pankreas lobülleri, TUNEL yöntemi X100. Resim 9b: VA grubu pankreas. ➡: Tunel pozitif hücre, sa: seröz asinüsler , ik: interlobüler kanal TUNEL yöntemi X400.	71
Resim10: 10a: Topamax grubu pankreas. L: pankreas lobülleri, İ: infiltrasyon TUNEL yöntemi X100. Resim 10b: Topamax grubu pankreas. ➡: Tunel pozitif hücre, →: inflamatuvar hücreler, sa: seröz asinüsler , ik: interlobüler kanal TUNEL yöntemi X400.	72

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Pankreatik nekrozis akut pankreatitte prognozu belirleyen önemli parametrelerden biridir. Akut pankreatit sırasında apoptozise yol açan mekanizmalar prognozda önemlidir. Bu nedenle antiapoptotik etkinin pankreatit prognozunda olumlu etkisi olabileceği bildirilmiştir. Ölümcül hemorajik pankreatit vakaları bildirilmişse de VA'nın pankreatit için bir risk faktörü olup olmadığı açık değildir. Antiapoptotik etkisi gösterilmiş olan topiramat kullanımı ile pankreatit ilişkisi literatürde bildirilmemiştir. Bu çalışmada topiramat ve valproatın pankreatit üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL–METOD: Sham gruplarında altışar, pankreatit gruplarında ise yedişer rat olacak şekilde 6 grup oluşturuldu. Pankreatit, glycodeoxycholic asitin ise biliopankreatik kanala infüzyonu sonrası ceruleinin intravenöz yolla verilmesi ile oluşturuldu. İlaç gruplarına üç gün öncesinden başlanmak üzere toplam dört gün (pankreatit oluşturulan gün dahil) eş zamanlı 6. ve 18. saatlerde sham+T, ANP+T gruplarına 80 mg/kg dozunda topiramat ve ANP+V, sham+V gruplarına ise 300 mg/kg dozunda valproat intraperitoneal verildi. Dördüncü gün ratlarda kardiyak ve biyokimyasal parametreler ölçüldü. Sağ akciğere BAL uygulanarak BAL LDH değerleri ölçüldü. Deneyin sonunda akciğer ve pankreas dokularında MPO, MDA değerleri ve pankreas histopatolojisi değerlendirildi. Serum IL-6 seviyeleri ölçüldü.

BULGULAR: ANP grubunun ödem, nekroz ve inflamasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırıldığında Grup 1, Grup 2, Grup 3'teki inflamasyon oranlarıyla, Grup 1, Grup 3'teki nekroz oranları yüksek istatistiksel anlam taşıyordu ($p<0.0033$). Grup 5 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ise Grup 1, Grup 2, Grup 3'te sadece inflamasyon oranlarıyla yüksek istatistiksel anlam taşıyordu ($p<0.0033$). Grup 6 diğer gruplarla karşılaştırıldığında ise sham gruplarıyla ödem, nekroz, inflamasyon oranlarında istatistiksel olarak yüksek anlamlı farklar bulunmuştur ($P<0,0033$). Ödem, nekroz, inflamasyon oranları akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına kıyasla yüksekti ($p<0.05$).

SONUÇ: Topiramat ve valproatın akut nekrotizan pankreatitteki etkilerine bakılarak; valproatın klinik tabloyu daha da ağırlaştırmış olduğuna, topiramatin ise klinik tabloyu hafiflettiğine, özellikle histopatolojik skorlamalarda görülen yüksek anlamlı istatistiksel veriler ile ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut nekrotizan pankreatit, apoptozis, Topiramat, Valproat

ABSTRACT

1. INTRODUCTION AND AIM: Pancreatic necrosis is one of most important parameter in acute pancreatitis that predicts surveillance. Preventing cellular necrosis to control clinical progress and during acute pancreatitis the mechanisms leading apoptosis are important in prognosis. Even though fatal hemorrhagic pancreatitis cases have been noticed, it is not clear that V is a risk factor for pancreatitis. Relationship between pancreatitis and use of T did not noticed in literature. Importance of inflammation and apoptosis in pancreatitis physiopathology is clear. and In this study, we aim to investigate whether V has negative and T has positive effect on pancreatitis and if it exists which mechanisms in histology and pathology and effects on pancreatic necrosis and apoptosis.

MATERIAL AND METHODS: The study was designed with 6 groups and in sham groups 6 rats, in pancreatitis groups 7 rats has been used. The acute pancreatitis was induced by an intravenous infusion of cerulein and a standart infusion of glycodeoxycholic acid into the biliary-pancreatic duct. Topiramate (80 mg/kg i.p.) to the sham+T and ANP+T group and valproic acid (300 mg/kg i.p.) to the sham+V and ANP+V were given simultaneously 6th and 18th hours in three days before the procedure including the day that pancreatitis made. In the fourth day cardiac and biochemical parameters were measured. The bronchoalveolar lavage (BAL) of the right lung was performed and LDH in BAL was measured. At the end of the experiment MPO and MDA activity in pancreas and also histological examination of pancreas were evaluated.

RESULTS: When edema, necrosis and inflammation of ANP group compared with other groups, inflammation ratio of Group 1, Group 2, Group 3 and necrosis ratio of Group 1 and Group 3 were signicifantly increased ($P<0.0033$). Only inflammation in group 5 was signicifantly increased when compared Group 1, Group 2 and Group 3 ($P<0.0033$). Edema, necrosis and inflammation in were signicifantly increased between group 6 and sham groups ($P<0,0033$). Edema, necrosis and inflammation were signicifantly increased between pancreatic groups and sham groups . ($P<0.05$).

CONCLUSION: The study shows topiramate has an improved outcome and valproic acid has no beneficial effect on acut pancreatitis regarding histopathological scores with statistically significance.

Key Words: Acute necrotizing pancreatitis, apoptosis, Topiramate, valproic acid

KISALTMALAR

AP:	Akut Pankreatit
ANP:	Akut nekrotizan pankreatit
VIP:	Vazoaktif İntestinal Peptit
CCK:	Kolesistokinin
T:	Topiramat
V:	Valproat
VA:	Valproik Asit
c AMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP:	Siklik Guanozin Monofosfat
HCO₃:	Hidrojan Bikarbonat
Cl:	Klor
PP:	Pankreatik Polipeptit
ALT:	Alanin Aminotransferaz
CRP:	C-Reaktif protein
PMNL:	Polimof nüveli lökosit
SOR:	Serbest oksijen radikalleri
IL:	İnterlökin
LDH :	Laktat Dehidrogenaz
MDA:	Malondialdehit
MPO:	Myeloperoksidaz
PAF:	Platellet Aktive Edici Faktör
TGF-β:	Transformik Growth Faktör- β
TNF-α:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
ERCP:	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

ATN:	Akut Tubüler Nekroz
ARDS:	Akut Respiratuar Distres Sendromu
NO:	Nitrik Oksit
INF:	İnterferon
DMH:	Dinlenme enerji gereksinimi
BMH:	Bazal Metabolizma Hızı
TPN:	Total parenteral nütrüsyon
PEEP :	Pozitif ekspiryum sonu basıncı
STAR:	Evrelendirilmiş abdominal onarım
ALP:	Alkalen fosfataz
GABA-A :	γ - aminobütirik asit tip A
GABA-T:	GABA –aminotransferaz
KA:	Kainic acid
ERK:	Extracellular signal regulated protein kinase
CAT :	Catalase
SOD:	Süper Oksit Dismutaz
GDOC:	Glikodeoksikolik asit
BAL:	Bronkoalveolar lavaj
PBS:	Phosphate buffered saline
MOF:	Multi organ yetmezliği
WBC:	Beyaz Kan Hücreleri
TXA2:	Tromboksan A2
PAP :	Pankreatitle ilişkili protein
İİA:	İnce iğne aspirasyonu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), pankreasta normalde inaktif şekilde bulunan sindirim enzimlerinin çeşitli etyolojik faktörlerle aktif hale geçip pankreas dokusunu sindirmesi ve buna karşın nonbakteriyel inflamasyonun gelişmesi ile karakterize olan; hafif ödematöz şekilden ağır nekrotizan şekle kadar değişik şiddette seyreden klinik bir tablodur. Lokal, bölgesel organlarda ve diğer organ sistemlerinde de değişik derecelerde etkileyebilmekte ve çeşitli klinik tablolara sebep olabilmektedir(1-3,4-9,10-12) Son yıllarda akut nekrotizan pankreatitin, (ANP) sıvı tedavisindeki, akciğer bakımındaki ve beslenme desteğindeki gelişmelere rağmen hala %6.2 ile %20.8 arasında değişen yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu bilinmektedir (14-16).

Akut pankreatitin patofizyolojisindeki en önemli iki neden pankreas otodigestionu ve pankreas mikrosirkülasyonun bozulmasıdır. Lokal inflamasyonun ve sistemik komplikasyonların şiddeti; aşırı sitokin salınımı, histamin, prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler, nitrik oksid, trombosit aktive edici faktör (PAF) v.b. mediatörlerin aktive ettiği pankreas asiner nekrozu ve bunun sonucunda gelişen bakteriyel kontaminasyon ile ilişkilidir (10-12,14-16).

Hastalığın erken döneminde peripankreatik alanlara ve karın boşluğuna sıvı birikiminin neden olduğu hipovolemi sonucu olarak, geç dönemde, barsaklardan transloke olan bakterilerin oluşturduğu septik komplikasyonlar klinik olarak multiorgan yetmezliğine yol açmaktadır(14-16).

Pankreatik nekrozis akut pankreatitte prognozu belirleyen önemli parametrelerden biridir (19). Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda hücre nekrozunun önlenmesi ile akut pankreatitte klinik seyrin kontrol edilmesi ve akut pankreatit sırasında apoptozise yol açan mekanizmalar gündeme gelmiştir (20,21).

Valproik asit, geniş spektrumlu major antiepileptik ilaçtır. Valproatın pankreas üzerine olan yan etkileri artan sıklıkta bildirilmektedir. Bunların çoğu geçici, pankreatik enzimlerin artması şeklindedir. Ölüme neden olabilecek hemorajik pankreatit vakaları bildirilmişse de VA'nın pankreatit için bir risk faktörü olup olmadığı hala açık değildir.

Günümüzde yeterli bulgulara ulaşmış bir olgu-kontrol çalışması olmadığı gibi bu konuda yapılan biyokimyasal açıklamalar da yetersizdir. Histolojik olarak ise valproatın pankreas üzerindeki olumsuz etkileri bilinmemektedir (22-29).

Topiramat 1997’de parsiyel nöbetlerde ek tedavide kullanımı kabul edilmiş major antiepileptik ilaçtır. 2 yaş ve üzeri parsiyel ve jeneralize tonik klonik nöbetlerde monoterapi veya ilave tedavi olarak kullanılmaktadır. Çocukluk çağının ciddi epileptik sendromlarında (LGS, infantil spazm) ve myoklonik epilepsilerde etkilidir. Topiramat antienflamatuvar etkiye sahip olması nedeni ile migren tedavisinde artan sıklıkta kullanılmaktadır. Topiramatın kullanımı ile pankreatit ilişkisi literatürde bildirilmemiştir. Ancak, pankreatit fizyopatolojisinde inflamasyonun önemi tartışmasız olduğundan topiramatın olası olumlu etkisi olabileceği düşünülebilir (30-33,112).

AMAC: Bu çalışmamızda pankreatit olgularında VA kullanımının olumsuz, topiramatın ise olumlu bir etki yapıp yapmayacağını, eğer yapıyorlarsa bunun histolojik ve patolojik olarak hangi mekanizma ile yaptığını, kardiorespiratuvar parametrelere, renal, hepatic fonksiyonlara, akciğer, pankreas dokusu ile serumda bazı enzim parametrelerine, histopatolojik olarak pankreas nekrozuna ve apoptozise etkileri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

Pankreas 1. ve 2. lomber vertebra hizasında retroperitoneal yerleşimli bir organdır ve duodenumun C şeklindeki halkasından dalağın hilusuna doğru oblik olarak seyreder.

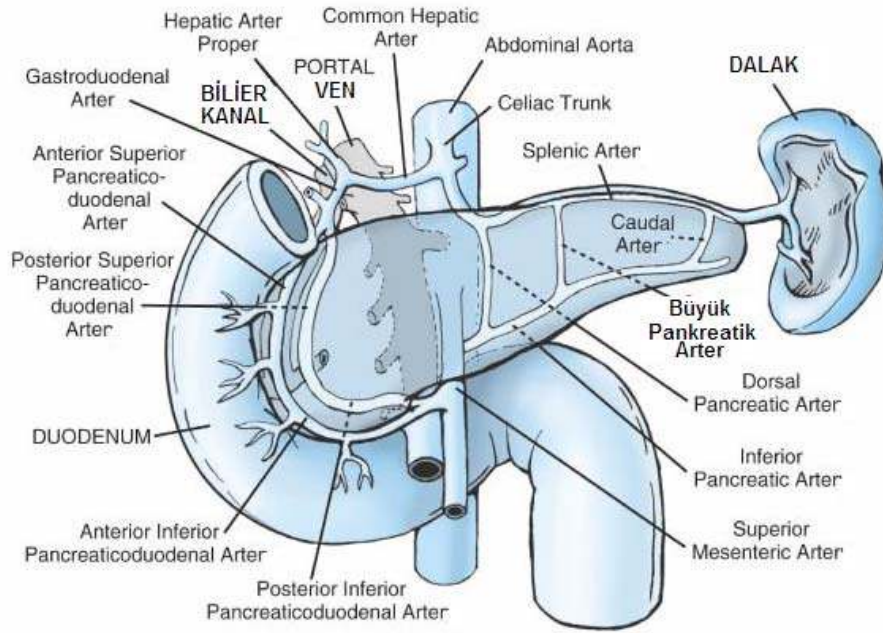
Erişkin pankreası 75-100 gr olup ortalama 15-20 cm uzunluğundadır. Pankreas sağda duodenum, solda dalak, üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir (1).

Pankreas anatomik olarak baş, boyun, unsinat proses, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 bölüme ayrılır. Baş duodenum kavsi içinde 2. lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Pankreas boynu direkt portal venin üzerindedir. Unsinat proses ve pankreas başı portal venin sağ tarafından çevresini sarar ve süperior mezenterik arter ile süperior mezenterik ven arasındaki boşluğun yakınında sonlanır. Koledok pankreas kanalıyla ampulla vateride birleşerek pankreas parankimi içine girinceye kadar pankreas başının arka yüzünde derin sulkusta ilerler. Gövde ve kuyruk ise splenik arter ve venin anteriorunda yer alır (1).

Wirsung kanalı; Pankreas ekzokrin salgısını duodenuma akıtan kanala verilen addır. Pankreasın arka yüzüne daha yakın olan kanal yolu boyunca çoğunun istikameti dikey olan bir çok yan dallar alır. Pankreas kuyruğundan başlayan kanal, pankreasın uzun eksenine paralel olarak seyreder, pankreas başına gelince yönünü değiştirerek aşağı ve arkaya doğru ilerler. Bu sırada pankreas içinde yada pankreas başının arka yüzünde koledoka rastlar. İki kanal bir birine yapışık olarak yanyana ilerler ve duodenumun ikinci kısmının duvarı içinde 10-15 mm aşağı doğru ilerledikten sonra bazen ayrı ayrı iki delik halinde, bazende tek delik halinde Papilla Duodeni Major'a açılır. Wirsung kanalı ile koledok duodenumun duvarı içinde veya dışında birleşirler. Bu birleşmeden sonra kanal hepatopankreatik duktus adını alır. Bu birleşme yerine Ampulla Hepatopankreatika (ampulla vateri) adı verilir (34). Papilla duodeni major üzerinde açılan kanallar çevresinde düz kas liflerinden yapılmış olan sfinktere oddi sfinkteri denir. Uzunluğu 15-18 cm olan wirsung kanalı pankreas kuyruğunda 2mm, gövdede 3mm ve pankreas başında 5mm çapındadır (34).

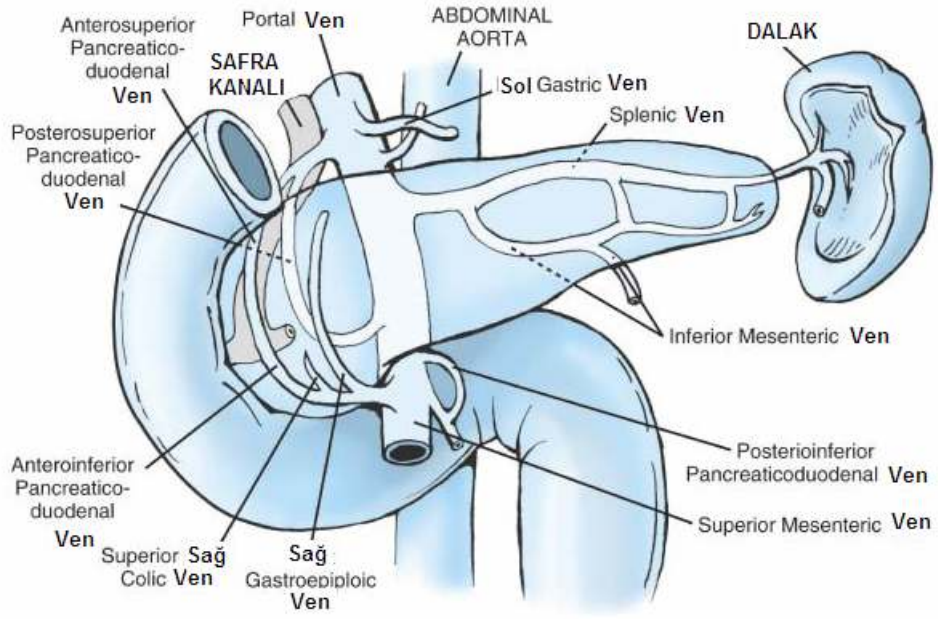
Santorini Kanalı; Uzunluğu 5-6 cm, çapı 1-2 mm olan bu kanal Papilla Duodeni Minor'a açılır (34).

Pankreas Arterleri; Pankreas başı, gastroduodenal arterin bir dalı olan a. pankreatikoduodenalis superior ile superiyor mezenterik arterin bir dalı olan a. pankreatikoduodenalis inferiordan beslenir. pankreas gövde ve kuyruğuna ise a. hepatica kommunis ile splenik arterden rami pankreatikalar gelir (34).



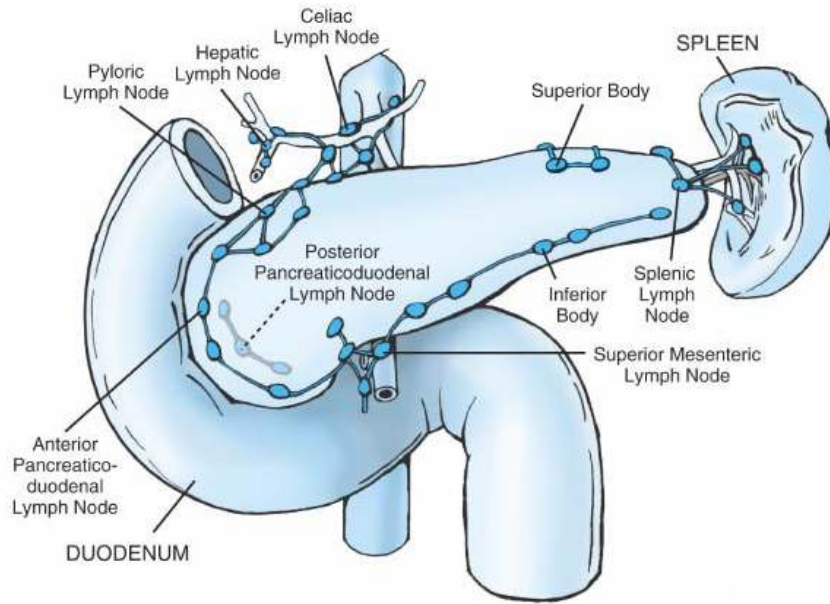
Resim 1: Pankreasın Arteriyel desteği(1).

Pankreas Venleri; Arterler ile beraber seyrederek ve aynı ismi alırlar ve portal vene, superiyor mezenterik vene ve splenik vene dökülürler (34).



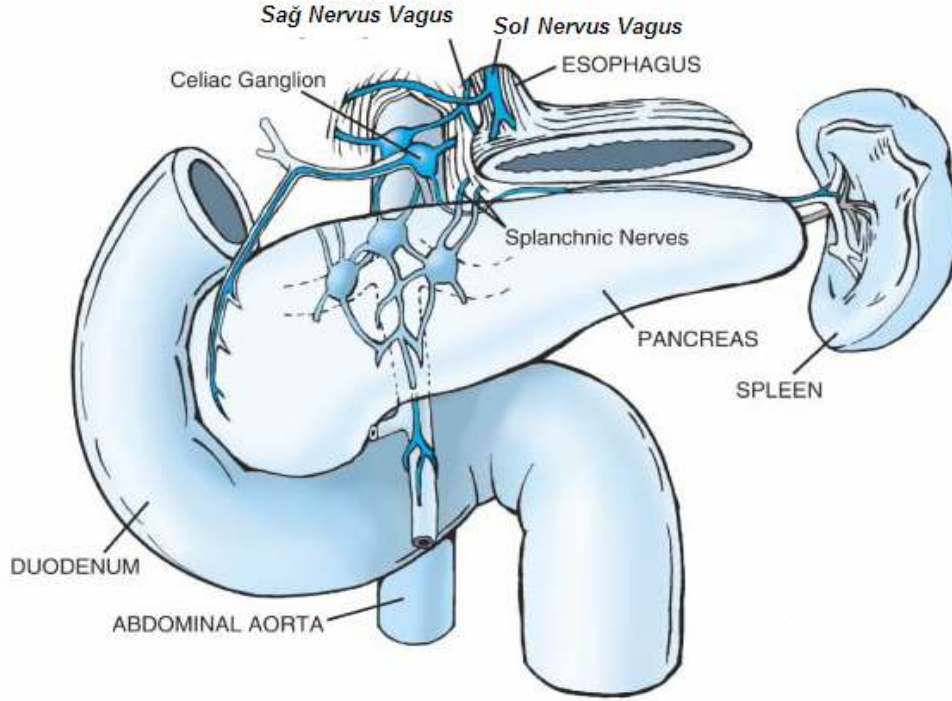
Resim 2: Pankreasın Venöz drenajı(1).

Pankreasın Lenfatik Drenajı; Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar (34-36).



Resim 3: Pankreasın Lenfatik drenajı(1).

Pankreas sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. çöliyak pleksustan çıkan sinir lifleri pankreasa damarlar çevresinde gelirler ve içeri girerek dağılırlar. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir (34-36).



Resim 4: Pankreasın innervasyonu(1).

2.2. FİZYOLOJİ

Pankreas hem ekzokrin, hem de endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon ve somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşmuşlardır.

Beta hücreleri: Adacıkların % 60-80'ini oluşturur ve insülin salgırlar.

Alfa hücreleri: Adacıkların %10-20'sini oluşturur ve glukagon salgırlar.

Delta hücreleri: Adacıkların yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgırlar (37).

2.2.1. Ekzokrin Fonksiyon

Pankreasın ekzokrin salgı yapan temel ünitesini asinus oluşturmaktadır. Bir asinus temel olarak protein sentezleyip salan asiner hücreler ve su ve elektrolit sekresyonunda rol alan duktal hücrelerden oluşmaktadır. Asiner hücreler yüksek ölçüde protein sentezleme yeteneğinde olup bu hücrelerin üzerinde sekretin, VIP, CCK ve asetil koline ait reseptörler gösterilmiştir. Hücre düzeyinde protein sentezini başlatan ikincil haberci moleküller sekretin ve VIP için cAMP, CCK ve asetil kolin için cGMP olarak belirlenmiştir. HCO₃ salgı fizyolojisi ise yeterince anlaşılmamıştır. Bu konuda birbiri ile çelişen yönleri olan değişik teoriler vardır. Bugün en çok desteklenen görüşe göre esas olarak salınan HCO₃ duktuslarda Cl ile değişime uğramaktadır. Akım hızı arttığında değişim için gereken süre azaldığı için HCO₃ konsantrasyonu yüksek salgı oluşturmaktadır. Bu durum exchange diffusion teorisi olarak adlandırılmaktadır (38).

Pankreastan günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8,0 8,3) ekzokrin sıvı salgılanır. Bu salgı 20 den çok sindirim enzimini barındırır. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar sodyum ve potasyum, plazma konsantrasyonlarıyla aynı değerdedir. Başlıca anyonları ise klor ve magnezyumdur. Pankreastan salgılanan ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan asitli kimusun nötralize olmasına yardımcı olur. Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0.3mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin %90'ını enzimler ve proenzimler oluşturur (37).

Pankreas salgısı üç ana tip besinin sindirimi için gerekli enzimleri içerir. Bu besinler proteinler, karbonhidratlar ve yağlardır. Proteolitik enzimler arasında en önemlileri. tripsin, kemotripsin ve karboksipolipeptidazdır. Tripsin ve kemotripsin tümüyle ya da kısmen sindirilmiş olan proteinleri çeşitli büyüklükteki peptitlere parçalarlar ancak tek tek aminoasitlere kadar parçalayamazlar. Diğer taraftan, karboksipolipeptidaz bazı peptitleri aminoasitlerine kadar ayırır ve böylece proteinlerin çoğunun aminoasitlere kadar sindirilmesi tamamlanır (37,39,40).

Karbonhidratlara etkili pankreatik enzim esas olarak pankreatik amilazdır. Amilaz nişasta, glikojen ve diğer karbonhidratların bir çoğunu disakkaritlere ve trisakkaritlere hidrolize eder (37,39,40).

Yağların sindiriminde görev alan başlıca enzimler, nötral yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalayan pankreatik lipaz, kolesterol esterlerini parçalayan kolesterol esteraz, fosfolipitlerden yağ asitlerini ayıran fosfolipazdır (37,39,40).

Proteolitik sindirim enzimleri pankreas hücrelerinden sentez edildiklerinde tripsinojen, kemotripsinojen ve prokarboksipolipeptidaz adını alarak enzimatik olarak inaktif şekilde bulunurlar. Barsak kanalına salgılandıktan sonra aktifleşirler. Tripsinojen, kimusun mukoza ile teması sonucu barsak mukozasından salgılanan enterokinaz enzimi tarafından aktif hale dönüştürülür. Ayrıca, tripsinojenden oluşan tripsin tarafından da otokatalitik olarak aktifleşebilmektedir. Kemotripsinojen, tripsin ile aktif şekli olan kemotripsine dönüşür ve prokarboksipolipeptidaz da benzer şekilde aktif hale dönüşür (37,39,40).

Pankreas sıvısındaki proteolitik enzimlerin barsağa salgılanmadan önce inaktif şekilde olmaları önemlidir; aksi takdirde tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendisini sindirebilirlerdi.

Pankreas ciddi şekilde hasara uğradığında veya bir kanal tıklandığında, hasarlı alanda büyük miktarda pankreas salgısı birikir. Bu durumda, tripsin inhibitörünün etkisi yetersiz kalabilir ve pankreas salgıları hızlı bir şekilde aktifleşerek pankreasın tümünü birkaç saat içinde sindirebilir. Akut pankreatit adı verilen bu durumda dekompanse dolaşımşal şok geliştiğinde genellikle ölümcül seyreder (37,39,40).

2.2.1.1. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolü

Birbiri ile yakın ilişki içerisinde bulunan hormonal ve sinirsel iki ana kontrol sistemi vardır (38).

A. Hormonal kontrol: Temel olarak sekretin ve kolesistokinin rol oynamaktadır.

Sekretin: Duodenumun asidifikasyonu sonucu proksimal ince barsaktaki yüzey epitel hücrelerinden salınmaktadır. 27 amino asitli bu polipeptid 1902 yılında ilk tanımlanan hormon olup keşfi endokrinolojinin doğmasına yol açmıştır. HCO₃ salınımını çok kuvvetli, enzim salınımını ise daha zayıf olarak uyarır (38).

Kolesistokinin (CCK): 33 amino asidli bu polipeptid ailesi ince barsak endokrin hücreleri, santral sinir sistemi ve barsak sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Pankreas ekzokrin fonksiyonu için önemli olan CCK üst ince barsak endokrin hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması sonucu salınmaktadır. Enzimden zengin pankreas salgısına yol açar, bikarbonat salınımını ise zayıfça uyarır (38).

Bu iki temel hormonun dışında VIP, gastrin, glukagon, nörotensin gibi diğer hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına etkili ise de bu etkiler oldukça azdır. Ayrıca pankreas sekresyonunun hormonal inhibisyonunda somatostatin ve pankreatik polipeptitler (PP) gibi hormonların rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır.

B. Sinirsel kontrol: Vagusun uyarılması asetil kolinin asiner hücrelere direkt etkisi ve mideden asit salınımı yolu ile indirekt olarak ekzokrin pankreas salgısı üzerine etkilidir. Trunkal vagotominin pankreas salgısını azalttığı, proksimal gastrik vagotominin ise salgı üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (38).

2.2.1.2. Ekzokrin Pankreas Sekresyonunun Fazları;

A. Açlık sekresyonu: Pankreasın bazal salgısı çok düşük olup bu durumda maksimal bikarbonat ve enzim salgılanma sırası ile %2 ve %15 seviyesindedir. Bazal durumda salgı için uyarı midenin açlık kontraksiyonları sırasında asit salgı artışına sekonder olarak sekretin salınımının yol açtığı volüm ve bikarbonat salınımıdır (38).

B. Yemeğe cevap: Bu durumda ekzokrin pankreas salgısı uyarının olduğu yere göre sefalik, gastrik ve intestinal fazlara ayrılabilir.

a. Sefalik faz: Yalancı beslenme ile enzim salgısı maksimum sekresyonun %90'ına, bikarbonat salgısı ise %50'sine ulaşmaktadır. Ancak mide asit salgısı simetidin ile bloke edilirse bikarbonat artışı tamamen bloke olmaktadır. Sefalik faz vagus yolu ile asiner hücrelerden enzim salgısını uyarmaktadır. Bikarbonat artışı ise mide asit artışının sekretini uyarması sonucu meydana gelir (38).

b. Gastrik faz: Tam önemi anlaşılamamıştır. Gastrinin zayıf bir pankreas salgısı uyarımı (CCK'nin 1/100'ü) olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan antropankreatik refleks olarak adlandırılan ve antral distansiyonun, gastrin salınmasından bağımsız olarak pankreas salgısını stimüle ettiğini öne süren görüşü destekleyen kanıtlar yeterince güçlü

değildir (38).

c. İntestinal faz: Pankreasın ekzokrin salınımında en önemli fazdır. Esas olarak CCK ve sekretin salınımına bağımlıdır (38).

2.2.1.3. Pankreas fonksiyon testleri

Genel olarak bu testler direkt ve indirekt olarak 2 grupta incelenebilir (Tablo 1).

A. Direkt Testler: Pankreasın ekzojen olarak verilen sekretin ve/veya CCK (veya analogları (CCK-8, cerulein) ile uyarılması sonrası duodenal veya daha ender ve yeni olarak pankreatik sıvının pankreatik kanala endoskopik olarak yerleştirilen kanülden toplanarak incelenmesine dayanır. Hastaya aç karnına radyolojik kontrol eşliğinde bir tanesi mide antrumuna, diğeri duodenumun inen kısmına olmak üzere 2 tüp yutturulur. Bu aşamada teknik sorun duodenogastrik reflü ve duodenal içeriğin mide asidi ile kontaminasyonudur. Bu kontaminasyon berrak duodenal içeriğin bulanıklaşması ile anlaşılır. Tercih edilen uyarının verilmiş şekli ve hangi kombinasyonunun kullanılması konusunda halen standart bir yaklaşım yoktur. Bugün en sık yapılmış şekli sekretin ve CCK veya cerulein kombinasyonunun sürekli IV infüzyon ile en az 45 dakika verilmesi ve 15'er dakikalık fraksiyonlarla toplanan salgıda bikarbonat ve tripsin tayinlerinin yapılmasıdır. Bikarbonat salgısı enzim salgısına göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Bu testin kronik pankreatitte histolojik ve fonksiyonel değişiklikler ile korelasyonu yüksektir. Teknik olarak yeterli bir testin anormal olması durumunda bir pankreas hastalığı olduğu kesin olarak söylenebilir. Başlıca dezavantajı yapılmasının zor ve oldukça pahalı olmasıdır (38).

Tablo 1.Pankreas fonksiyon testleri

A. DİREKT TESTLER	
a.	Sekretin testi
b.	Sekretin-CCK testi
c.	Sekretin-serulein testi
d.	Sekretin-Bombesin testi
B. İNDİREKT TESTLER	
I. Duodenum tubajına gerek gösterenler	
a.	Lundh testi
b.	Duodenum sıvısında laktoferrin veya kanser markerlarının bakılması
II. Tüpsüz testler	
a.	NBT-PABA testi
b.	Fluorescein dilaurate testi
c.	Modifiye Schilling testi
d.	Gaitada kimotripsin tayini

B. İndirekt testler; Bu testler temel olarak, bir test yemeği sonrası duodenum içeriğinin toplanarak enzim çalışmaları yapılmasına veya sindirimi pankreas enzimlerine bağımlı maddelerin ağızdan yerilmesini takiben bunların metabolitlerinin kan, idrar veya solunum havasında bakılmasına dayanmaktadır. Bu testler esas olarak pankreasın sindirim kapasitesini ölçmektedir. Günümüzde en sık kullanılan pankreas testleri bu gruptakilerdir, sistokinin sonrası lipaz sekresyonu ve yağ absorpsiyonu arasındaki ilişki: Steatore ancak lipaz normalin % 10'una inince başlamaktadır(38).

2.2.2. Endokrin Fonksiyon

Normal erişkin pankreası 75-100 gr ağırlığında olup bir milyon adacık ihtiva eder. Adacıklar özellikle pankreasın kuyruk kısmında daha sık bulunurlar. Langerhans adacıkları adı verilen adacıklar bütün pankreas kitlesinin %1,5'ünü oluştururlar. Çokgen şeklinde olan adacıkların bilinen hücre tipleri şöyle sıralanabilir;

Alfa hücreleri: Alfa hücreleri alfa 1 ve alfa 2 hücreleri olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Alfa 1 hücreleri gastrin, alfa 2 hücreleri ise glukagon salgırlar. Alfa hücreleri daha çok adacığın çevresinde dizilmişlerdir. Ayrıca adacığın merkezinde de alfa veya delta hücreleri bulunabilir (39).

Beta hücreleri; İnsülin salgılayan hücreler olup adacığın merkezi kısmında daha fazla bulunurlar (39).

D Hücreleri veya Delta Hücreleri; Merkezde yerleşen beta hücreleri ile çevredeki alfa hücreleri arasında bir sıra oluşturlar. Bu hücrelerin somatostatin salgıladıkları ortaya konmuştur. Somatostatin büyüme hormonu salgılanmasını inhibe ettiği gibi glukagon ve insülin salgılanmasını da inhibe eder (39).

A. İnsülin; 9000 molekül ağırlığında bir polipeptid olan proinsülinin tripsin etkisi ile parçalanarak C peptid zincirinin ayrılması ile insülin molekülü olduğu 1967 yılında Steiner tarafından bulunmuştur (39).

İnsülinin çok çeşitli metabolik etkileri olup özetle şunlardır;

1. İnsülin glikozun, aminoasitlerin, bazı iyonların membranlardan transportunu sağlar,
2. Glikojen sentezini ve depolanmasını artırır,
3. Yağ asitleri ve gliserolden trigliserid sentezini artırır,
4. Protein sentezini artırır.

İnsülin salgısını artıran ve azaltan sebepler Tablo 2. de verilmiştir (37,39,40).

B. Glukagon; Banting ve Beste göre pankreas adacıklarından hazırladıkları insülini deney hayvanına zerk ettikten sonra geçici bir hiperglisemi doğurmakta, hipoglisemi ancak bundan sonra görülmekteydi. 1929'da Colley ve Murlin bu etkiden sorumlu olan glukagonu izole ettiler. Alfa 2 Langerhans adacık hücrelerinden salgılanır. 3485 mol ağırlıklı ve 29 aminoasit ihtiva eden bir polipeptid zincirdir (37,39,40).

Tablo 2. İnsülin salgısını artıran veya azaltan faktörler ve koşullar

İnsülin Salgısını Artıran veya Azaltan Faktörler ve Koşullar	
İnsülin Salgısını Artıranlar	İnsülin Salgısını Azaltanlar
• Artmış kan glikozu • Artmış kan aminoasitleri • Artmış kan serbest yağ asitleri • Gastrointestinal hormonlar (gastrin, kolesistokinin, sekretin, gastrik inhihitör peptit) • Glukagon, büyüme hormonu, kortizol • Parasempatik uyarı; asetilkolin • Beta-Adrenerjik uyarı • İnsüline direnç; şişmanlık • Sulfonilüre bileşikleri (gliburid, tolbutamid)	• Azalmış kan glikozu • Açlık • Somatostatin • Alfa adrenerjik aktivite • Leptin

Glikoz metabolizmasına etkileri ; Karaciğer glikojeninin yıkılması (glikojenoliz) ve karaciğerde glikoneogenezin artmasıdır. Bu etkilerin her ikisinde glikozun vücuttaki diğer organların kullanımına sunulmasını büyük ölçüde artırır (37,39,40). Karaciğer glikojenezindeki etkilerini adenilat siklazı aktive ederek yapar. Bu enzim siklik AMP yapımına, dolayısıyla protein kinaz regülatör protein aktivasyonuna yol açar. Sonuçta artan protein kinaz, fosforilaz kinazı aktive ederek fosforilaz b'yi a'ya çevirir. Fosforilaz a, glikojenin glukoz-1 fosfata yıkımını sağlar. Defosforilasyon ile glukoz açığa çıkar. Glukagon 4 saat boyunca infüze edilirse tüm karaciğer glikojenini tüketebilir (38).

C. Somatostatin; Langerhans adacıklarının delta hücrelerinden salgılanır. 14 aminoasitten oluşan bir polipeptid olan somatostatinin yarı ömrü 3 dakikadır. Besin alınımıyla ilişkili hemen her etken somatostatin salgısını uyarır. Bunlar arasında kan glikozunda artış, amino asitlerde artış, yağ asitlerinde artış ve gıda alınmasına yanıt olarak üst gastrointestinal kanaldan salgılanan hormonların birçoğunun konsantrasyonlarındaki artış sayılabilir.

1. Somatostatin bizzat Langerhans adacıklarına lokal etki ile hem insülin hem de glukagon salgısını baskılar.
2. Somatostatin mide duodenum ve safra kesesinin motilitesini azaltır.
3. Somatostatin gastrointestinal kanalda hem salgıları hem de emilimi azaltır (37,39,40).

D. Pankreatik polipeptid: Langerhans adacıklarının PP hücreleri dördüncü bir hormonu, pankreatik polipeptidi salgırlar. Bu 36 aminoasitli polipeptidin kesin olmamakla birlikte kolesistokininin etkilerini inhibe ettiği düşünölmektedir. Bazal pankreatik polipeptid (PP) sekresyonu kolinerjik tonusa bağlıdır. Asetilkolin en güçlü uyararı olup PP, atropin ile plazmadan elimine olur. Glukoz infüzyonunun PP salınımını bloke etmesi hafif hipogliseminin ise salınımı artırması vagal yolla olur. Karbonhidrat içeren yiyecekler, aminoasitler, yağlı yemekler, barsak hormonları ve yemekle ilişkili vagal sinyaller yoluyla veya direkt etki ile PP salınımını stimöle ederler. Alfa-adrenerjik agonistlerin PP sekresyonunu azaltmasına karşılık beta-adrenerjik agonistler salınımı uyarırlar. Bu hormonun klinik önemi pankreatik endokrin tümörlerin tanısında ve tedaviye verdikleri cevabın izlenmesinde bir belirleyici olarak kullanılmasından kaynaklanır (38).

2.3. AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit pankreas bezinin kendi enzimleri tarafından sindirimi ile oluşan non bakteriyel inflamasyondur. Spesifik bir tedavisi olmayan ve mortalitesi yüksek olabilen önemli bir hastalıktır. Klinik olarak akut abdominal ağrı, kanda ve idrarda pankreatik enzim düzeylerinin yükselmesiyle karakterizedir. Kesin tedavilerin geliştirilebilmesinin karşısındaki en önemli sorun, hastalığın patogenezi kavramamızdaki zorluklardır (41).

2.3.1. Tarihçe

Pankreatit ilk kez 1579 yılında Pare tarafından tanımlanmıştır. 1856 yılında Ancelet, pankreatiti akut, gangrenöz ve pankreatik abse olarak sınıflandırmıştır. 1886'da Nikolas Senn pankreatik abse ve nekroz durumlarında cerrahi girişimin gerekliliğinden söz etmiştir. Hastalığı hemorajik, süpüratif ve gangrenöz olarak sınıflayan Reginald Fitz 1889 yılında akut pankreatit ve komplikasyonlarının fizyopatolojisini yayınladı. 1900'lü yıllara gelinceye dek Freiedreich pankreatitin alkol ile Lanceeaux'da safra ile ilişkisini tanımlamıştır (42-44).

2.3.2. Etiyoloji

Akut pankreatit etyolojisinde rol alan çeşitli nedenler Tablo 3 de sıralanmıştır. Safra kesesi ve koledok taşları, alkol, ilaçlar, enfeksiyonlar, travma, iskemi ve genetik faktörler akut pankreatit gelişiminde sorumlu olabilen temel nedenlerdir. Olguların %80 kadarında etyolojik ajan olarak safra taşları ve alkol karşımıza çıkar. Ülkemizde akut pankreatitin önde gelen nedeni safra taşlarıdır (1,45-48).

Tablo 3. Akut pankreatitte etyolojik ajanlar

Akut yada Kronik Alkolizm
Safra tafları
Travma
Duktal tıkanıklık
Enfeksiyon
Metabolik bozukluklar
İskemi
İlaçlar
Cerrahi müdahaleler
ERCP
Metabolik hastalıklar
Pankreatik veya ampuller tümörler
Ampulla Vater bölgesinin anatomik bozuklukları
Vasküler hastalıklar
Hereditör hastalık
Kistik fibrozis
Penetre peptik ülser
Zehirler
İdyopatik
Diğer

2.3.2.1 Alkol;

Kronik alkoliklerin yaklaşık %10-15 kadarında akut pankreatit gelişmektedir. A.B.D.'de alkol, tüm akut pankreatitlerin %30-50 kadarından sorumludur. Her ne kadar alkolün hangi mekanizmayla akut pankreatite neden olduğu kesin olarak bilinmese de kronik alkolizm ile hastalık arasında belirgin bir ilişki vardır (45,47). Bu ilişkiyi açıklamaya çalışan teoriler Tablo 4.de özetlenmiştir.

1. Oddi sfinkterinde gelişen parsiyel obstrüksiyonla birlikte pankreasın ekzojen salgısının artması sonucu pankreas kanalı içindeki basıncın artması ve makromoleküllere

karşı duktal geçirgenliğin artması patogeneizde yer almaktadır. Alkol ayrıca midede asit salgının artışına, duodenumun asidifiye olarak sekretin salgısının uyarılmasına ve sekretin etkisiyle pankreastan bikarbonat ve sudan zengin salgının artışına neden olarak pankreatit gelişiminde rol oynar (45).

Tablo 4. Alkole bağlı pankreatit patogenezi.

Parsiyel ampuller tıkanıklık
Pankreatik hipersekresyon
Pankreas kanalında protein tıkaçlarının oluşumu
Geçici hipertrigliseridemi
Pankreas iskemisi
Hipoperfüzyon
Ateroemboli
Vaskülit

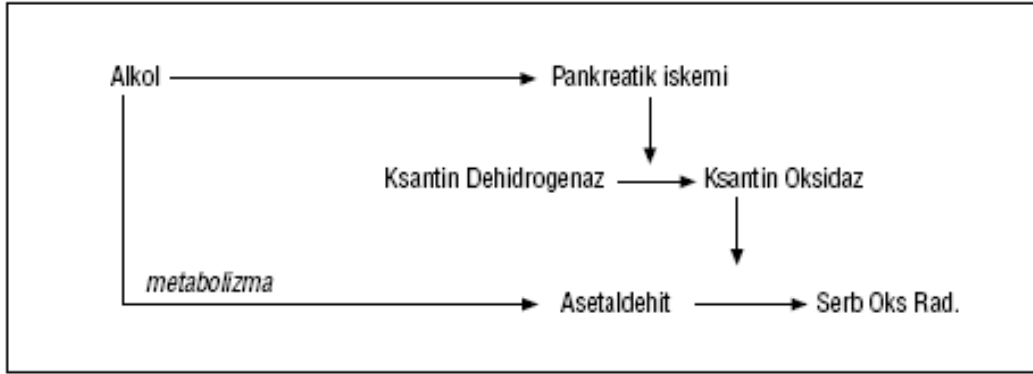
2. Kronik alkolizmin pankreasta protein tıkaçlarının oluşumuna yol açtığı ve bunların da kanalda tıkanmalara yol açarak pankreatite neden oldukları bildirilmiştir (45). Alkole bağlı akut pankreatitlerin kronik pankreatit zemininde gelişebileceği de bilinmektedir. Migliori pankreatik nekroz nedeniyle cerrahi müdahale uygulanan akut alkolik pankreatitli 6 hastanın pankreaslarının histopatolojik incelenmesinde akut ve kronik değişikliklere rastlandığını bildirmiştir. Diğer yandan akut alkolik pankreatit geçiren hastaların bir kısmında alkol alımı devam etmesine rağmen kronik pankreatit gelişmediği de bildirilmiştir (49-51).

3. Alkol, geçici hipertrigliseridemiye neden olur ve pankreatik lipaz ile lipoprotein lipazının trigliseridlere etkisiyle sitotoksik serbest yağ asitleri ve lizolesitin oluşur. Sonuçta pankreatik asiner hücrelerde ve kapiller endotelinde kimyasal irritasyon gelişir. Hayvan çalışmalarında serbest yağ asidlerinin pankreasa izole olarak perfüzyonunun pankreasta ödem ve hemorajiye neden olduğu gösterilmiştir.

4. Alkol, serbest oksijen radikallerinin (süperoksit ve hidroksil radikalleri) oluşmasına neden olabilir (Şekil 1). Pankreas iskemisi asiner hücrelerdeki inaktif ksantin dehidrogenazı aktif ksantin oksidaza dönüştürmekte ve bu enzim çeşitli substratlara, özellikle de alkolün oksidasyon ürünü olan asetaldehide etki ederek serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu maddeler hücre ve lizozomların membranlarındaki fosfolipidlere etki ederek lizozomal enzimlerin açığa çıkmasına, dolayısıyla da hücre bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Bu olay deneysel çalışmalarda

serbest oksijen radikallerini temizleyen, süperoksit dismutaz, katalaz veya ksantin oksidaz inhibitörü allopürinol ile engellenebilmektedir (45).

5. Aşırı alkol alımı sistemik dolaşıma herhangi bir etki yapmaksızın pankreatik kan akımını azaltmaktadır.



Şekil 1. Akut pankreatit mekanizmasına alkolün iskemi yoluyla etkisi

2.3.2.2. Safra Taşları;

Safra taşları ve pankreatit arasındaki ilişki 1901 yılında Opie tarafından "müşterek kanal" teorisi ile tanımlanmış olmasına rağmen safra taşının pankreatik inflamasyonu başlatma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Opie'nin "müşterek kanal" teorisi yanlıları distal obstrüksiyon sonucu pankreatik duktal sisteme safra reflüsü geliştiğini, bunun pankreatik enzimleri aktive ederek veya doğrudan pankreatik hücrelere etki ederek pankreatite yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Ancak safra taşı hastalarının yalnızca %3-7'sinde pankreatit gelişmesi ve akut pankreatit olgularının sadece %17'sinde koledokolitiazisin saptanabilmesi tartışmalara neden olmuştur. 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 araştırmacılar; safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olmasını, taşların boyutlarının küçük ve sistik kanalın geniş olmasını, koledokta taş bulunmasını, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olmasını ve müşterek kanalın ortalama 5 mm'den uzun olmasını akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul etmişlerdir. Safra taşı pankreatitlerinin patogenezinde duodenal reflü ve pankreatik kanalın taş ile tıkanmasında rol oynadığı ileri sürülmekte ise de bu teoriler pek kabul görmemiştir. Senninger ve arkadaşları eş

zamanlı biliyer ve pankreatik obstrüksiyonun daha önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir (38). Safra taşı varlığında pankreatit gelişme riski, erkeklerde daha fazla olmasına rağmen safra taşı kadınlarda daha fazla görüldüğü için pankreatite de kadınlarda daha sık rastlanır (52).

2.3.2.3. Travma (İatrojenik);

Pankreasın künt ve delici travmalarıyla birlikte başlıca iki travmatik etken pankreatite neden olabilir; ameliyatlar ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP). Ameliyat sonrası akut pankreatit genellikle pankreasa yakın gerçekleştirilen bir dizi cerrahi işlemler sonucunda oluşabilir ki bunlar pankreas biyopsisi, safra kanalı eksplorasyonu, distal gastrektomi ve splenektomidir. Billroth II gastrektomi ve jejunostomi işlemi sonrası meydana gelen akut pankreatit, intraduodenal basınç artışı ile pankreasa aktif enzimlerin geri akışı sonucunda meydana gelir. Bununla birlikte kardiyak bypass ve kalp transplantasyonu gibi düşük sistemik doku perfüzyonuna neden olan cerrahi işlemler sonucunda da pankreatit oluşabilir. Kardiyak bypass sırasında ciddi hipotermi oluşumu da akut pankreatit gelişimine katkıda bulunabilir. Aterom plaklarına bağlı emboli ya da iskemi pankreatik hasarlara neden olabilir.

ERCP, safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan invazif bir tetkiktir. Günümüzde, biliyer pankreatit düşünülen ve hastalığın erken döneminde bulunan her hastaya ERCP ve sfinkterotomi uygulanması yaygın olarak kabul görmekteyse de ERCP'nin kendisi de pankreatite yol açabilmektedir. ERCP sonucunda, pankreasta doğrudan yaralanma ve/veya intraduktal hipertansiyon gelişimine bağlı olarak % 2 ile 10 oranında pankreatit gelişir. Aşırı manipülasyon, diatermi, irrigasyon ve kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması da akut pankreatite neden olabilmektedir (1,45). Ayrıca bir endoskopun özofagus, mide ya da duodenuma girişi, serum amilaz aktivitesinde artışa yol açabilmektedir. Bu artış, pankreastan ziyade tükürük bezlerinden salgılanan amilazdan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte ana pankreatik duktusu kanüle edilip kontrast madde verilen vakalarda ilk 6 saat içinde serum amilaz seviyesi yükselmektedir. Asemptomatik hiperamilazemi ERCP yapılanların %35-70 kadarında ortaya çıkmaktadır (53).

2.3.2.4. Duktal Tıkanıklar;

Daha önce ortak kanaldaki tıkanıklıkların akut pankreatite neden olabileceğini belirtilmişti. Duktal tıkanıklık, pankreas başı tümörleri, çeşitli nedenlerle oluşan kanal darlıkları, penetre duodenal ülser ve afferent loop sendromu gibi farklı durumlarda da ortaya çıkabilir ve pankreatit gelişimine neden olabilir.

Pankreas divisum, pankreasın embriyonal dönemde ventral ve dorsal bölümlerinin birbiriyle kaynaşmaması sonucu bu iki bölümün kanallarının birbirinden ayrı, farklı papillalardan duodenuma açılması ile ortaya çıkan bir anatomik anomalidir. Çeşitli varyantları olan pankreas divisumda aksesuar papillaya açılan dorsal kanalın baskın olduğu tipte, gerek kanal çapının ekzokrin salgı artınca tüm drenajı sağlamaya yeterli olmaması, gerekse de aksesuar papilla stenozu gelişmesi kanal içi basıncını arttırmakta ve pankreatit gelişimine yol açabilmektedir. Bu anomali sonucu gelişen pankreatit atakları genellikle hafif seyreder ve konservatif önlemlerle tedavi edilebilirse de hastalık tekrarlayıcı karakterdedir.

Fizyolojik bir bozukluk olan Oddi sfinkteri disfonksiyonu da pankreatitlerin bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır. Oddi sfinkter disfonksiyonu sfinkterin istirahat basıncının 45 mmHg'nın üzerinde olması ve pankreas kanalı ile safra kanalından kontrast maddenin 7 dakikadan daha geç boşalması şeklinde tanımlanır. Pankreatitin Oddi disfonksiyonu nedeniyle geliştiğinden emin olmak oldukça güçtür. Bu durumda hastalar sfinkterotomiden büyük oranda yarar görmektedirler (45).

2.3.2.5. Enfeksiyonlar;

Enfeksiyöz akut pankreatit etiyolojisinde esas olarak viral nedenler rol oynamaktadır. Kabakulak, enterovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis A, CMV, rubella, coxsackie virus, varisella, rubeola, kızamık, influenza virus sık görülen viral nedenlerdir. HIV ile enfekte çocuklarda CMV, mycobacterium avium intracellulare, pneumocystis carini, criptosporidium parvum gibi sekonder enfeksiyonların, HIV'e yönelik verilen ilaçların, ascaris clonorchis ve ascaris lumbricoides gibi parazitlerin de pankreatite yol açtıkları bildirilmiştir. Parazitlerin duktal sistemde drenajı engelleyerek pankreatite yol açtıkları kabul edilmektedir (38, 54,55).

2.3.2.6. İlaçlar;

Pankreatit ilaç alımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Lankisch ve ark. 1613 akut pankreatit olgusu arasında yalnızca 22 olgunun (%1.4) ilaca bağlı olduğunu bildirmişlerdir. İlaça bağlı akut pankreatitin seyrek olmasının yanı sıra hastalığın seyri de hafiftir. Pankreatite neden olduğu düşünülen ilaçlar potansiyellerine göre zayıftan kuvvetliye doğru, muhtemel ilişkili ilaçlar, ilişkili olduğu düşünülen ilaçlar ve kesinlikle ilişkili ilaçlar olarak üç ayrı gruba ayrılabilir. Pankreatitle ilişkili ilaçlar Tablo 5’te sıralanmıştır. HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlardan pentamidin ve 2,3- dideoksinozin’nin (DDL) uzun süreli alımının pankreatite yol açabildiği bildirilmiştir. Çocuklarda en sık akut pankreatit yapan ilaç, bir antikonvülzan olan valproattır. İlacın kullanım süresi ve dozu ile pankreatit gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir. İlaça bağlı pankreatitin mekanizması spekülatif olup, bu konudaki teoriler ilacın ve metabolitlerinin hücre metabolizması üzerine etkilerine dayandırılmaktadır (1,45,56-58).

2.3.2.7. Metabolik Bozukluklar;

Hiperparatiroidide görülen hiperkalsemi akut ve kronik pankreatite neden olabilir. Buradaki mekanizma hipersekresyon ve duktus içinde kalsiyum taşları oluşmasıdır. Hiperlipidemide lipazın, fazla miktarda toksik yağ asitinin pankreas mikrodolaşımına girmesini sağladığı düşünülmektedir. Bu durumun endotel hasarına, kan hücrelerinin kümeleşmesine ve bunların neticesinde iskemik sorunlara yol açarak pankreatit gelişimine neden olduğu varsayılmaktadır (1).

2.3.2.8. İskemi;

Pankreasın dolaşımını bozan herhangi bir etken sonuçta iskemiye ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilmektedir. Aortografide uygulanan pankreatikoduodenal arter embolizasyonu, çölyak arter stenozu, abdominal aort anevrizması disseksiyonu veya miyokard enfarktüsü pankreas dolaşımını bozabilen ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilen durumlardır (45).

2.3.2.9. Diğer Nedenler;

Bazı otoimmün hastalıklar (vaskülitler, Sjögren sendromu, romatoid artrit, Behçet hastalığı, primer biliyer siroz, sistemik lupus eritematosus vs.), Mendelyen kalıtımla aktarılan dominant gen mutasyonlarına bağlı gelişen herediter pankreatitler, çeşitli protein anormallikleri, azotemi, gebelik, akrep zehiri, antikolinesterazlı böcek ilaçlarıyla olan zehirlenmeler gibi nedenlerin pankreatite yol açtığı bildirilmiştir (1,45).

Tablo 5 Akut pankreatitle ilişkili ilaçlar

Kesinlikle ilişkili olan ilaçlar

Azatioprin
Klorotiazid
Östrojenler
Furosemid
Sulfonamidler
Tetrasiklin
Valproat

Muhtemel ilişkili olan ilaçlar

L-Asparaginaz
Kortikosteroidler
Etakrinik asit
Fenformin

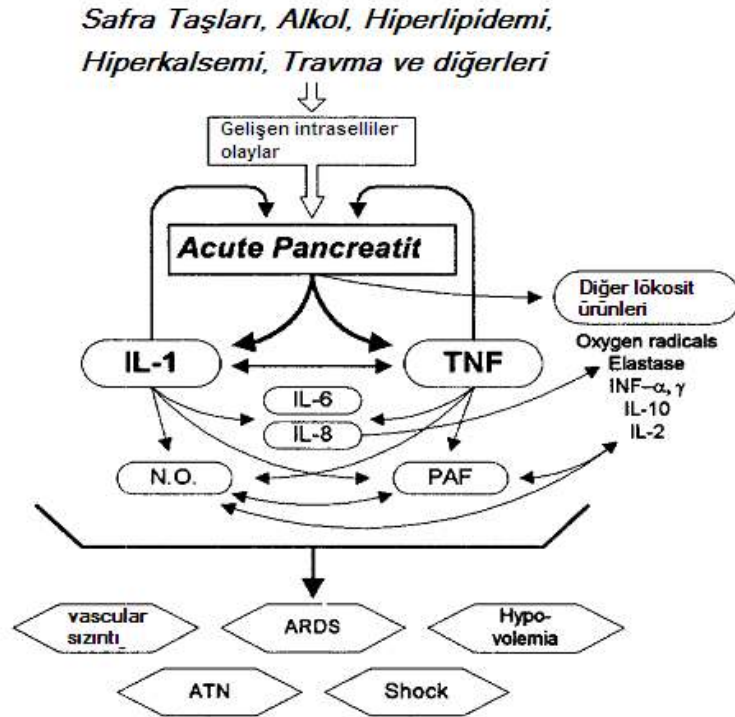
İlişkili olduğu düşünülen ilaçlar

Amfetamin
Kolestiramin
Propoksifen
İndometazin
İzoniazid
Merkaptopürin
Opiadlar
Rifampisin
Salisilatlar
Simetidin
Asetaminofen

2.3.3. Patogenez

Akut pankreatitin gelişiminde pankreas asinar hücreleri temel rol oynamaktadır. Safra taşı veya alkol gibi tetikleyici faktörler, asinar hücreleri uyararak, sindirim enzimlerinin (tripsinojen, prokarboksipeptidaz A1) aktive olmasına neden olmaktadır. İnce bağırsağa ulaşmadan bu enzimlerin aktive olması pankreatit gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. CCK aşırı stimülasyonu sonucu, tripsinojen otoaktivasyonu olmakta ve katepsin B stimülasyonu sonucu erken dönemde tripsin aktivitesi artmaktadır.

Hiperkalsemi ve asit pH tripsinojen otoaktivasyonunu arttırmaktadır. Aktive olan enzimler, zimojen granülünden kaçmakta ve asinar hücreleri parçalayarak inflamatuvar mediatörlerin ve vasküler permeabilityi arttıran ajanların salınımına yol açmaktadır. Erken dönemde aktive olan tripsin, kompleman sistemini aktive ederek nötrofil ve makrofajlardan serum ve pankreatik doku içerisine daha fazla tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), nitrik oksit ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımına yol açmaktadır. Bu salgılanan faktörler, pankreasta ödem ve iskemiye neden olarak nekroza kadar giden geniş bir pankreatit spektrumuna yol açmaktadır. Bu inflamatuvar faktörler, ayrıca sistemik etkilere de sahip olup kapiller damarlardan sızıntıya, ateş ve hipotansiyona neden olabilmekte (Şekil 2) ve bu olayların sonucunda pankreasta apoptozis ve nekroz ortaya çıkabilmektedir (59,60).



Şekil 2. Akut pankreatitte salınan enflamatuvar mediatörler değişiklikler(60).

INF: interferon; PAF: platelet activating factor.) (ARDS: adult respiratory distress syndrome; NO: nitric oxide

2.3.4. Klinik

2.3.4.1. Semptom ve Bulgular;

Akut pankreatitli hastalarda en sık görülen yakınma karın ağrısıdır. Ağrı epigastriumda hissedilir, visceral karakterde, sıklıkla künt ve sırta vuran tarzdadır. Hastalarda bulantı ve kusma sıklıkla görülür. Paralitik ileus, sarılık, batında kitle, iştahsızlık ve ateş de hastalığın kliniğinde yer alır. Nekrotizan pankreatitte fasyal planlara kanama sonucu belin iki yanında (Grey-Turner bulgusu) ve göbek çevresinde (Cullen belirtisi) ekimozlara rastlanabilir. Bunlar iyi bilinen ancak ender görülen klinik bulgulardır. Hastaların fizik muayenelerinde lokalize ya da yaygın karın hassasiyeti, abdominal distansiyon, ateş, taşikardi, hipotansiyon, palpabl abdominal kitle ile konfüzyon, psikoz ve koma gibi psişik bulgular saptanabilir. Akut pankreatitte hastalığın şiddeti ile fizik muayene bulguları arasında her zaman paralellik olmayabilir. Şiddetli pankreatit atağı geçiren bir hastadaki fizik muayene bulguları, hafif pankreatit atağı geçiren bir diğerine göre daha silik olabilir. O nedenle klinik tablonun yanıttıcı olabileceği akılda tutulmalıdır (61).

2.3.4.2. Tanı;

Akut pankreatit tanısı, biyokimyasal ve radyolojik incelemelerle klinik tablo göz önünde bulundurularak konulur. Önceleri semptomların şiddetine göre; yani ağrı, bulantı ve kusmanın şiddetine göre karar verilirken sonradan pseudokist, abse veya ölüm gibi komplikasyonların varlığı akut pankreatitte "şiddet" in tanımlayıcısı olmuştur (62-66). Bu tanımlamalara daha sonraları Ranson ve Imrie başta olmak üzere bazı prognostik kriterler ile APACHE veya sepsis skorum sistemi dahil olmuştur (66-69). Akut pankreatitin birçok klinik varyasyonu ve komplikasyonu olduğundan hastalıkla ilgili terminoloji ve tanımlamalarda kanışıklıklar olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin Atlanta şehrinde 1992 yılında yapılan konsensüs toplantısı sonucunda bir bildirisi yayınlanarak terminoloji ve tanımlardaki kanışıklık giderilmeye çalışılmıştır. Atlanta Sempozyumu'nda tanımlanan sınıflama Tablo 6'da özetlenmiştir (45,61,70).

2.3.4.3 Biyokimyasal Parametreler:

Stock, 1916'da pankreatik hastalıklarda amilaz tayinini bildirmiştir. O günden bu yana birçok biyokimyasal gösterge önerilmiş olmasına rağmen amilaz tayini halen en sık kullanılan parametredir. Amilazla birlikte pankreatik izoamilaz ve lipaz tayinleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha seyrek olarak tripsin, fosfolipaz-A, karboksipeptidaz-A, serum elastaz-1 ve lipaz izoformları pankreas hastalıklarında biyokimyasal parametre olarak kullanılmaktadır (45,61).

Tablo 6. Atlanta sınıflaması(AP " Akut pankreatit")

	Tanım
Akut pankreatit	Pankreasın diğer çevresel veya uzak organ sistemlerinin farklı düzeylerde etkilendiği akut inflamatuvar süreci
Hastalığın şiddeti	
Hafif AP	Minimal organ yetersizliği ve sorunsuz iyileşmeyle birliktedir; şiddetli AP'nin özellikleri bulunmaz. Kontrastlı BT'de pankreas parenkimi genellikle normal kontrast tutar.
Şiddetli AP	Organ yetersizliği ve/veya nekroz, apse veya psödokist gibi lokal kompükasyonlarla birlikte görülür.
Şiddetli AP göstergeleri	Ranson skoru büyük eşit 3 veya APACHE II skoru büyük eşit 8
Organ yetersizliği ve sistemik komplikasyonlar	
Şok	Sistolik kan basıncı < 90 mmHg
Solunum yetersizliği	PaO ₂ küçük eşit 60 mmHg
Böbrek yetersizliği	Kreatinin büyük eşit 117 µmol /l veya rehidratasyon sonrası küçük eşit 2mg/dl
Gastrointestinal kanama	24 saat içinde 500 ml
Yaygın İritravasküler koagülopati	Trombosit ≤100 000; fibrinojen <1 g/l ve Fibrin yıkım ürünleri >80 µg/l
Ciddi metabolik bozukluklar	Kalsiyum küçük eşit 1,87 mmol /l veya küçük eşit 7,5 mg/dl
Lokal komplikasyonlar	
Akut sıvı koleksiyonları	Akut pankreatitin erken döneminde gelişir, pankreasın içinde veya yakınındadır ve hiçbir zaman fibröz doku granülasyonununun oluşmasıyla oluşmaz. Hastaların yaklaşık yarısında spontan gerileme görülür; diğer yarısında akut sıvı koleksiyonu pankreas apsesine veya psödokiste dönüşür.
Pankreas nekrozu	Diffüz veya fokal, tipik olarak da peripankreatik yağ dokusu nekrozuyla birlikte görülen ölü pankreas dokusu kontrast tutmayan pankreas parenkiminin >3 cm olması veya pankreas alanının %30'dan fazlasının tutulması
Akut psödokist	Fibröz veya granülasyon dokusuyla çevrili, akut pankreatit, pankreas travması veya kronik pankreatit sonucunda ve belirtilerin başlangıcından en az 4 hafta sonra ortaya çıkan, yuvarlak veya oval, çoğunlukla steril pankreas sıvısı koleksiyonu; pü içerdiğinde bu lezyona "pankreas apsesi" adi verilir.
Pankreatik apse	Sınırlı ve genellikle pankreas komşuluğunda yerleşik, az miktarda pankreas nekrozu içeren veya hiç içermeyen, akut pankreatit veya pankreas travması sonrası ortaya çıkan intra abdominal pü koleksiyonu. Başlangıçtan itibaren genellikle 4. haftada veya daha sonrasında ortaya çıkar. Pankreas apsesi ve infekte pankreas nekrozu klinik tanım ve nekrozun düzeyi yönünde farklıdır.

2.3.4.3.1. Amilaz;

Pankreatitin ilk 12-24 saatinde en yüksek düzeyine ulaştıktan sonra 4 ila 7 gün içinde normal değerlerine iner. Amilaz atılımı idrarla olduğu için bu s reler böbrek yetmezliği olan hastalarda uzayabilir. Amilaz değerinin 1000 IU seviyesinin üzerine çıkmasının akut pankreatit için tanısai olduğu kabul edilmektedir. Buna karşın, özellikle alkole bağlı formlarda, amilaz düzeyi normal olabilirse de diğer nedenlere bağlı pankreatitlerde normoamilazemi çok enderdir.. Ucuz ve pratik bir tetkik olan amilaz tayini yaygın olarak kullanılmasına rağmen pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. Amilaz vücudun diğer birçok doku ve organında da bulunmaktadır (Tablo 7). Amilazın pankreasta yer alan izoformu olan p-izoamilaz, bunun dışında yer alanlar ise s-izoamilaz olarak adlandırılır. İzoformların kullanılmaya başlanması, enzimin özgünlüğünün düşük oluşunun üstesinden gelinmesine yardımcı olmuştur. Amilaz izoformları kendi aralarında p1, p2, p3 ve s1,s2, s3 olarak ayrılır. Akut pankreatitte p izoformu total olarak artar. Pankreatik amilaz izoformları içinden p3' n akut pankreatit için daha spesifik olduğu kabul edilmektedir.

Hiperamilazemi birçok hastalıkta görülür. Kabaca bu hastalıkları intraabdominal ve ekstraabdominal olarak iki gruba ayırabiliriz (Tablo 8). Makroamilazemi veya böbrek yetersizliği gibi durumlarda amilazın idrarla atılımı azalır ve göreceli bir hiperamilazemi ortaya çıkar. Makroamilazemi normal popülasyonun %1-2'sinde bulunur. Amilaz tayini, enzimin en yüksek oranda bulunduğu doku pankreas olduğundan akut pankreatit tanısında yine de en yararlı biyokimyasal göstergedir. Akut pankreatit sırasında idrar amilaz değerleri de yükselir. Amilaz/kreatinin klirens oranı akut pankreatit tanısında kullanılmış ancak yararsız olduğu saptanarak günümüzde terk edilmiştir. Ancak bu inceleme makroamilazemiye bağlı hiperamilazemilerin ayırıcı tanısında faydalı olabilir (45,61).

Tablo 7. Amilazın bulunduğu doku ve organlar

Pankreas	p-izoamilaz
Tükrük	
Tuba overi	
Over	
Endometrium	
Prostat	s-izoamilaz
Meme	
Akciğer	
Karaciğer	
İnce barsaklar	

2.3.4.3.2. Lipaz:

Kan lipaz düzeyindeki ileri derecede artış pankreatit için patognomonik kabul edilir. Lipaz/amilaz oranı ise alkolik pankreatitin ayırıcı tanısında yararlıdır. Alkolik pankreatitte amilaz hafifçe, lipaz ise çok fazla yükselir (45,61). Alkolik hastalarda pankreasın kronik olarak hasta olduğu ve amilaz rezervinin az olduğu düşünülmektedir. Biliyer pankreatiti diğer akut pankreatit nedenlerinden ayırmak için en güvenilir yollardan biri lipaz/amilaz oranı ile birlikte alanin aminotransferaz tayinidir.

Tablo 8. Hiperamilazemi ile seyreden hastalıklar

İntraabdominal nedenler

Pankreas hastalıkları

Akut pankreatit

Kronik pankreatit

Travma

Karsinom

Psödokist

Pankreatik asit

Abse

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

2.3.4.3.3. Tripsin;

En çok pankreasta üretilen bir enzimdir. Bu nedenle tayinin pankreatit tanısında oldukça özgün bilgiler verebileceği düşünülebilir. Ancak tripsin salındıktan hemen sonra iki proteaz inhibitörüne, alfa-2-makroglobülin ve alfa-1-proteaz inhibitörüne bağlanır. Bunlardan alfa-2-makroglobülin ve tripsin kompleksi hızla retiküloendotelial sistemde

yıkılır. Diğer kompleksi ayrı olarak ölçmenin akut pankreatit tanısında yararlı olabileceği düşünülse de günümüzde her iki kompleksi birden ölçen testlerin tanısalları, lipaz veya amilaz tayinlerinden daha fazla değildir. Ancak alkole bağlı pankreatitte alfa-2 makroglobulin ve tripsin kompleksi ölçümlerinin yararlı olabileceği gösterilmiştir.

2.3.4.3.4. Fosfolipaz-A;

Pankreastan inaktif olarak salınır, tripsin tarafından aktif formuna dönüştürülür. Aktif şekli fosfolipidlere ve akciğerde surfaktana etki eder. Bu enzim sistemik komplikasyonların gelişmesinde rol oynar. Bu nedenle tanısal bir parametre değil, daha çok prognostik bir göstergedir.

2.3.4.3.5. Karboksipeptidaz;

Dokuya en özgün enzimdir. Akut pankreatit seyrinde serumda en hızlı yükselen enzimdir ve bu yüksekliğini uzun süre korur. Ancak glukoz ve bilirubin değerleri ile karboksipeptidaz ölçümleri negatif interferans gösterirler. Karboksipeptidaz ölçümlerinin amilaz ve lipaz tayinlerine oranla klinik olarak üstünlüğü henüz gösterilememiştir.

2.3.4.3.6. Serum elastaz-1;

Pankreatik elastaz-1, pankreasın diğer enzimleriyle birlikte duodenuma salınır. Pankreatitte serum elastaz-1 oldukça duyarlıdır ancak özgünlüğü aynı oranda fazla değildir ve kronik pankreatit, tümörler, gastrointestinal hastalıklarda yüksekselebilmektedir. Ayrıca serum elastaz-1'in prognoz tahminine katkısı da bulunmamaktadır (45).

2.3.4.3.7. Diğer Laboratuvar Tetkikleri;

Akut pankreatitin gerek etyolojisinin araştırılmasında, gerekse seyrinin takibinde kullanılan bazı biyokimyasal parametreler vardır. Bunlar; tam kan sayımı, ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirubinler, kan şekeri, üre, kreatinin, serum elektrolitleri ve tanısal periton lavajı sıvısının incelenmesidir. Bu tetkikler doğrudan hastalıkla ilgili olmasalar dahi hekime oldukça değerli bilgiler verirler (45).

2.3.4.4. Görüntüleme Yöntemleri;

2.3.4.4.1. Düz Grafler;

Akut pankreatitte toraks grafisinde solda, bazal atelektazi, diafragma yükselmesi ve plevral effüzyon saptanabilir. Ayakta direkt batın grafisinde spesifik bulgu yoktur. Pankreasın enflamasyonunun oluşturduğu lokal ileus ile duodenumda hava görüntüsü, jejunumda gaz gölgesinin olduğu "sentinel loop" ve kolonda sol tarafta hava yokken sağda geniş kolonik gazın olduğu "cut-off" belirtileri görülebilir. Safra kesesinde taş, retroperitoneal ödem sonucu psoas gölgesinin silinmesi ve pankreas bölgesinde kalsifikasyon görülebilen bulgulardandır (45,71).

2.3.4.4.2. Ultrasonografi;

Yararlı ve non-invazif bir yöntemdir. İyi koşullarda yapıldığında safra yolları, pankreas ve çevresi hakkında çok yararlı bilgiler verebilir. Şüpheli bilier pankreatitte safra kesesinde taşın olup olmadığının tespitinde abdominal USG en iyi doğrulama yoludur. Bununla beraber duktal dilatasyonu, pankreas ödemi, şişliği ve peripankreatik sıvı koleksiyonunu da gösterir (1). Ancak paralitik ileusa bağlı olarak barsaklarda oluşan gazlar incelemenin optimal şartlarda yapılmasını engelleyebilir (45).

2.3.4.4.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT);

Teşhise giden yolda en değerli görüntüleme yöntemlerinden biridir. Her ne kadar BT safra yolları ve safra kesesini genellikle yetersiz değerlendirilse de genel anlamda pankreatit tanısında ultrasonografi kadar faydalıdır. Pankreatitte organın genişlemesi, ödem ve hastalığın nekrotizan formunda ise nekroz görülebilir. Peripankreatik dokularda ise doku planlarının silinmesi ve sıvı kolleksiyonunun ortaya çıkması gözlenebilir. Pankreatit görüntülemesinde BT kontrast madde verilerek dinamik olarak uygulanmalı ve organ perfüzyonu gösterilmelidir (45).

Atlanta Konsensusunun bugün de geniş kabul gören sonucuna göre; ”şiddetli akut pankreatit”, organ yetmezliği ve lokal komplikasyonların (nekroz, pseudokist ve abse) varlığı demektir. Bu bulguların saptanmasına yönelik olarak uygulanan görüntüleme yöntemleri arasında kontrastlı bilgisayarlı tomografi, hala en güvenilir tanı yöntemi ve altın standart olarak belirtilmektedir (72).

2.3.4.4. Manyetik Rezonans (MRI);

Magnetik rezonans görüntülemenin (MRI) akut pankreatit tanısındaki değeri konusundaki çalışmalar yeni ve yetersizdir. Nekrozu daha iyi gösterdiğine dair sporadik çalışmalar varsa da BT'ye üstün olmadığı geniş kabul görmektedir. MRI akut pankreatitte, kliniğin kötü seyrettiği durumlarda, komplikasyonların araştırılması ve takibinde kullanılabilir. MRCP (manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi) safra yolları ve pankreas kanalı incelemesinde gittikçe daha sık kullanılmaya başlanan bir inceleme yöntemidir. Koledok taşlarını %90-100 oranında saptayabildiği bildirilmektedir (45,73).

2.3.4.5. ERCP;

Kendisi pankreatit nedeni olabilen ERCP, pankreatit görüntülemesinde çoğu zaman hekimler tarafından sakınılan bir yöntem olmuştur. Ancak hastalığın önemli bir nedeni olan safra taşlarının değerlendirilmesi ve koledok taşlarının temizlenmesinde ERCP değeri tartışılmaz bir yöntemdir (45-61).

ERCP'nin biliyer pankreatitteki zamanlaması da tartışma konusudur. Erken ERCP ile taşın uzaklaştırılması ağır biliyer pankreatitli olgularda hastalığın klinik seyrini değiştirmekte fakat ödematöz pankreatite etki etmemektedir (74). Bazı araştırmacılar erken preoperatif ERCP'yi rutin uygulamakta ve önermektedirler. Bu yaklaşımın amacı koledok taşı bütün olguların laparoskopik kolesistektomiden önce belirlenebilmesi ve tek bir yöntemle tedavi sağlanabilmesidir. Ancak taşların çoğu pankreatitin akut fazı esnasında ve ERCP yapılırken duodenuma geçmektedir. Bu yüzden yapılan gereksiz ERCP'ler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (45,75-78).

2.3.5. Pankreatit Şiddetinin Belirlenmesi

Pankreatit şiddetinin çeşitli metodlarla tahmin edilmesi hastalığın uygun ve yeterli tedavisini sağlamada kilit önem taşır. Pankreatitlerin yaklaşık %90'ı hafif bir klinikle seyrederken, geriye kalan hastalarda ağır bir klinik tablo, gelişen komplikasyonlar ve yoğun bakım gereksinimi mevcuttur. Şiddetli pankreatit atağı geçiren hastaya yoğun bakım desteği sağlanması ve tedavinin etkinliğinin saptanmasına yönelik çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ayrıca erken uyarı, komplikasyonlara erkenden müdahale anlamını taşır. Bu skorlama sistemlerinin yaygın kullanımı sonucu hastalar klinik

çalışmalara daha standart ölçülerle dahil edilebilmekte ve farklı kliniklere başvuran hastaların hastalık şiddetleri sağlıklı olarak karşılaştırılabilmektedir.

Hastalığın şiddetini saptamak için çeşitli skrolama sistemleri önerilmiştir. Günümüzde bu sistemlerden en çok Ranson ve Imrie kriterleri ile APACHE II skrolaması kullanılmaktadır. Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktöre sahiptir ve ABD'de daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 9). Mortalite, bu kriterlerden iki veya daha azı pozitif ise %1, kriterlerden 3-4 ü pozitif ise %16, 5-6 sı pozitif ise %40, 7-8 faktör pozitif ise %100 olarak tahmin edilmektedir. Imrie ise daha basit, 8 faktörlü bir skrolama önermiştir ve bu kriterler Avrupa ülkelerinde yaygın tercih edilmeye başlanmıştır. Bu iki sistemin zayıf kaldıkları nokta kesin değerlendirme için 48 saatin sonunu beklemenin gereğidir. Buna karşın daha çok yoğun bakım ünitelerinde kullanılan APACHE II skrolaması ile hastanın başvurduğu anda prognostik tahmin yapmak mümkündür (1,45,38,61).

Tablo 9. Ranson kriterleri

Biliyer pankreatit dışındakiler için Ranson Kriterleri	
Başvuruda	İlk 48 saat içinde
Yaş>55y	Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması
WBC>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
WBC>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

2.3.5.1. Biyokimyasal Göstergeler;

Akut pankreatitin seyrinin değerlendirilmesinde biyokimyasal incelemelerden de yararlanılır. Hastalığın teşhisinde çok değerli bilgiler veren lipaz ve amilazın pankreatitin şiddetinin tayininde değeri yoktur. Nötrofiller, makrofajlar ve monositlerin aktivasyonu ile açığa çıkan bazı mediatörlerin hastalığın kliniğinin ağırlaşmasında paylarının olduğu ve

komplikeasyonlardan sorumlu oldukları düşünölmektedir (Tablo 10).

Nötrofil elastaz hastalığın başlangıcından 24-48 saat içinde en yüksek değerklerine ulaşır. Eğer bu değerkler daha da artıyorsa bu kötü bir prognostik göstergedir. Akut faz proteinleri hasarlı dokulardan ve aktif mononökleer hücrelerden salınan maddelerdir. Yanıtı ayarlayan sitokinlere göre akut faz proteinleri iki gruba ayrılır; Klas I ve II proteinler. Klas I proteinler IL-1 ile IL1 ve IL-6 kombinasyonu tarafından ayarlanan c-reaktif protein, haptoglobölin, alfa-1 proteazlar tarafından aktif hale getirilir. Özellikle C3a'nı şiddetli pankreatitte yükseldiği gösterilmiştir. Fosfolipaz-A'nın kan düzeylerinin ciddi şekilde artması ağır bir pankreatit atağının göstergesidir. Bu enzimin özellikle ARDS (acute respiratory distress syndrome) oluşmasında rol oynadığı ve akciğer hasarı oluşturduğu bildirilmektedir (45).

2.3.5.2. Radyolojik Göstergeler;

Hastalığın şiddeti araştırılırken ultrasonografi, BT, MR, ERCP veya anjiyografiden de yararlanılır. Bu görüntöleme yöntemleri nekrotizan veya hemorajik pankreatiti veya hastalığın komplikeasyonlarını ortaya koyarak süreç hakkında fikir verir (45).

Tablo 10. Akut pankreatit şiddetinin değerklendirilmesinde kullanılan biyokimyasal markerler

Nötrofil elastaz
Akut faz proteinleri
TAP (tripsinojen aktivasyon peptidi)
Pankreatitle ilişkili protein (PAP)
Kompleman
IL-6
TNF (tumor necrosis factor)
Ribonökleaz
Anti-proteazlar
Fosfolipaz-A
Methemalbumin

2.3.6. Akut Pankreatitin Komplikeasyonları

Akut pankreatitin en sık görölen komplikeasyonu psödokist oluşumudur. Alkolik pankreatitlerde daha sık rastlanan psödokistleri fibröz duvarla çevrelenmiş pankreatik salgı ve nekrotik doku oluşturur. Pankreatik salgı ve nekrotik doku mide, omentum, transvers kolon ve mezokolon tarafından sınırlandırılır. Psödokist genellikle akut atağın 2. haftasında

ortaya çıkar. İdrar amilazının yükselmesi de bu komplikasyonu akla getirmelidir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tanıda çok yardımcıdır. Aynı zamanda ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi öncülüğünde ince iğne aspirasyonu ve sıvıda amilaz tayini tanı koydurucudur. Psödokistler spontan regresyona uğrayabilir. Regresyona uğramıyan psödokistler duvar maturasyonunun genellikle tamamladığı 6 haftanın sonrasında ameliyat edilmelidirler. Psödokistlerin lokalizasyonuna göre mide, duodenum veya jejunuma internal olarak drene edilirler (38).

Akut pankreatitin önemli diğer komplikasyonları pankreas nekrozu ve apse gelişimidir. Pankreas nekrozu bölgesel, yaygın, süperfisiyel veya parenkimal olabilir. Bu nekroz akut atağın ortalama 7-10 gününe kadar sterildir. %60 kadarı enfekte olmaz. Nekrozun derecesi ve süresine paralel olarak kültürlerin pozitif olma olasılığı artar. Enfekte pankreatik nekrozun tedavisi, cerrahi drenaj ve debridmandır. Ancak drenajın şekli henüz tartışmalıdır. Drenaj açık veya kapalı yapılabilir. Pankreatik nekrozun enfekte olması morbidite ve mortaliteyi önemli boyutlarda artırır. Pankreatik apse, pankreatik nekrozun olmasından farklı bir olaydır. Pankreatik apse genellikle geç bir komplikasyondur ve en sık akut atağın 3.-5. haftaları arasında ortaya çıkar. Pankreatik apse pankreatik ve peripankreatik nekrozun veya psödokistin enfekte olması sonucu gelişir. En sık izole edilen etkenler koliform bakteriler ve klostridialardır. Bu apseler perkütan veya cerrahi olarak drene edilebilir (38).

2.3.7. Şiddetli Akut Pankreatit

Akut pankreatit, organ yetmezliği gibi sistemik ve nekroz, enfeksiyon ve psödokist gibi lokal komplikasyonlarla seyredebilir. Sistemik komplikasyonlar, nekroza sekonder olarak gelişir. Nekrozun enfekte olması prognozu olumsuz etkileyen en önemli faktördür. Enfeksiyon genellikle nekrozun oluşmasından iki hafta sonra ortaya çıkar ve septik komplikasyonların gelişmesine neden olur. Şiddetli akut pankreatit olgularının %40-70'inde nekroz zemininde enfeksiyon gelişir. Enfeksiyon, organ yetmezliği ve mortalite özellikle nekrozun pankreasın %50'sinden fazla olduğu olgularda daha sıktır. Şiddetli akut pankreatitin tanımlanması klinik olarak Ranson skorunun 3'ün, APACHE skorunun 8'in üzerinde olması, organ yetmezliği olması ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile yapılabilir. Nekrozun enfekte olduğunun saptanması ise bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi kılavuzluğunda iğne aspirasyonu ile mümkündür.

Şiddetli akut pankreatitte mortalitenin azaltılmasında en önemli faktörlerden birisi enfeksiyonun önlenmesidir. Profilaktik antibiyotik kullanımının nekroz içeren pankreatitte enfeksiyonu önlediğini gösteren güçlü kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda Imipenem-Cilastatin'in pankreatik enfeksiyonun önlenmesinde en etkili ilaç olduğu gösterilmiştir (38).

2.3.8. Tedavi

2.3.8.1. Medikal Tedavi;

Genel tedavi yaklaşımı Tablo 11'de gösterilmiş olup; komplike klinik özellikleri ile akut pankreatit tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavinin ilk ve en önemli unsuru vital bulguların yakından monitorizasyonudur. Sıvı-elektrolit tedavisi, kayıpların replasmanı kanama açısından hematokrit takibi gözardı edilmemelidir. Ağrının kontrol edilmesinde morfin ve benzeri opiatların kullanılmaması gerekir. Hipokalsemi durumunda kalsiyum glukonat verilmelidir. Antibiotiklerin profilaktik kullanımını tartışmalıdır. Septik komplikasyonların varlığında kullanılmalıdır(38,61).

A.Sıvı elektrolit tedavisi;

Akut pankreatitin seyri sırasında hipokloremi, hipokalemi ve hipokalsemi görülebilir. Böyle durumlarda K,Cl, NaCl ve Ca replasmanı yapılmalıdır. Ca seviyesi hipoalbuminemiye bağlı olarak azalabilir. Eğer iyonize Ca düşük ise replasman gerekir. Hastalarda hipomagnezemi de bulunabilir; bu tablonun düzeltilmesi Ca düzeyinin de normale dönüşünü hızlandıracaktır. Hastalarda görülen hafif hiperglisemi sıvı resüsitasyonu ile kontrol altına alınsa da belirgin hiperglisemi ve glukozüride insülin tedavisi gerekir (45,61).

Tablo 11. Akut pankreatit tedavisi

A. Medikal tedavi

1. Sıvı - elektrolit tedavisi
2. Beslenme desteği
3. Ağrının giderilmesi
4. Pankreatik ekzokrin salgı inhibisyonu
 - İndirekt: N/G dekompresyon, gastrik asit inhibisyonu
 - Direkt: Hormonal: Glukagon, Kalsitonin, Somatostatin
 - Nonhormonal: Antikolinerjikler
5. Otodigestif enzimlerin inhibisyonu: Aprotinin
6. Peritoneal lavaj
7. Antibiyoterapi
8. Solunum desteği

B. Cerrahi tedavi

1. Pankreas nekrozuna yaklaşım
 2. Kolesistektomi
 3. WBC (ERCP)
 4. Pankreas psödokistleri
 5. Pankreatik asit tedavisi
-

B. Beslenme desteği;

Enerji; Dinlenme enerji gereksinimi (DMH) değerini hesaplamak için tümü boy, ağırlık, yaş ve vücut yüzey alanlarının kombinasyonuna dayanan 190'dan fazla formül vardır. Bunlardan en sık kullanılanları; Harris-Benedict Formülü, Robertson Standardı, Long formülü ve Schofield formülüdür. Günlük enerji gereksinmesinin hesaplanmasında BMH (Bazal Metabolizma Hızı) eklenecek aktivite faktörleri; stres veya travma faktörleri çeşitli araştırmacılar tarafından formüle edilmiştir. Long, Konishi, Elia, Scrimshaw faktörleri bunlardan bazılarıdır (79). Sonuç olarak; bireylerin günlük enerji gereksinmesi;

$(\text{kcal/gün}) = \text{BMH} \times \text{Aktivite Faktörü} \times \text{Travma Faktörü}$ olarak hesaplanabilir (80).

Enerji gereksinimi hastadan hastaya değişmektedir. Hastanın stres düzeyi, yaşı, boyu, kilosu ve aktivite düzeyi enerji gereksinmesini belirleyen faktörlerdir. Dinlenme enerji gereksinmesini (DMH) hafif pankreatit için 1.2-1.5, ağır pankreatit için 2 ile çarpmak uygundur. Ranson göstergeleri ayrıca hipermetabolizmanın derecesi hakkında bilgi verebilir. Bu hastalarda BMH ise %77-139 arasında değişir. Komplikasyon gelişenlerde bu oran %158'lere ulaşmaktadır (81,82).

Ağır akut pankreatitli hastalarda ne hiperkalorik, ne de hipokalorik beslenme desteği protein katabolizmasını engelleyememektedir. Tersine her ikisi de enerji harcamasını, termogenezi, üre üretim hızını, glikoz ve laktat düzeylerini artırmaktadır. Total parenteral beslenme (TPN) alan hastalarda aşırı enerji alımı önemli bir sorundur. Aşırı beslenme sonucunda glikoz kontrolü sağlanamaz, karbondioksit (CO₂) üretimi artar, karaciğer enzim düzeyleri yükselir ve karaciğer yağlanması görülür (83).

Protein; Akut pankreatit sırasında protein gereksinimi hastalığın şiddetine göre değişiklik gösterir. Hastalarda aminoasit oksidasyonu ve glikoneogenez artmıştır. Bunun sonucunda ortaya çıkan hipermetabolizma ile kas kaybı hızlanmıştır. Çizgili kaslardaki proteoliz ve aminoasit salınımındaki artış ve dolaşımdaki aminoasitlerin fazla tüketimi sonucunda aminoasitlerde yetersizlik görülmektedir. Üregenez ve nitrojen atımındaki (20-40 g/gün) artma protein katabolizmasını şiddetlendirmektedir. Pankreatitli hastaların aminoasit konsantrasyonlarındaki değişiklikler sepsis ve çoklu organ yetmezliğindeki hastalarla benzerdir. Akut pankreatitli hastaların total serbest aminoasit havuzunun normal düzeyin %40'ına, glutaminin ise yine normal düzeyin %15'ine kadar düştüğü bildirilmiştir (82).

Karbonhidrat; Akut pankreatitli hastalarda nonprotein enerjinin en etkili ve en güvenilir olanı karbonhidratlar olmasına karşın bu hastalarda düşük glikoz toleransı da mevcuttur. Çünkü bu hastalarda pankreas ada hücreesindeki hasar nedeniyle insülin sekresyonunda bozulma ve insülin duyarlılığında azalma söz konusudur. Bundan dolayı intravenöz olarak yüksek doz glikoz verilmesi hiperglisemi riskini artırmaktadır. Bununla birlikte, bu regülasyon bozukluğu pankreatitte herhangi bir olumsuz etki oluşturmaksızın ekzojen insülin uygulaması ile düzeltilebilir. Akut pankreatitli hastalarda solunum sistemi komplikasyonlarının fazla görülmesi nedeniyle az karbonhidratlı TPN kombinasyonlarının seçilmesi uygundur (81-84).

Yağ; Akut pankreatitte lipid emülsiyonlarının intravenöz olarak verilip verilmeyeceği en fazla tartışılan konulardan birisidir. Akut pankreatitte genellikle hiperlipidemi görülmektedir. Yüksek trigliserid düzeyleri akut pankreatit için etyolojik bir faktör olabilirse de orta düzeydeki yükselmeler pankreatik hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte yapılan pek çok klinik çalışmada intravenöz yağ infüzyonunun ekzokrin pankreas sekresyonunu uyarmadığı ve hastalığın şiddetini

artırmadığı bildirilmiştir (85). Silberman ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada lipid bazlı parenteral beslenmenin serum lipid ve amilaz konsantrasyonunu önemli derecede etkilemediği, beslenme göstergelerinin ise ya değişmediği ya da düzeldiğini bildirmişlerdir (39). Akut pankreatitli hastalarda plazma lipid fraksiyonları takip edilerek yağ emülsiyonları intravenöz olarak kullanılabilir. TPN formülünde nonprotein enerjinin yağdan gelen oranı %30-40 veya 2 g/kg/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır (81,86). Lipid infüzyonunun 4 g/kg'ın üzerinde olmasının hipertrigliseridemi oluşturabileceği de rapor edilmiştir (83).

Vitamin ve mineraller; Akut pankreatitli hastalarda; hastaneye başvuru sırasında veya hastanede yattıkları süre içerisinde vitamin ve eser element yetersizlikleri görülebilir. Bu hastalarda hipokalsemi en sık rastlanan (%40-60) mineral yetersizliğidir (85). Parathormon sekresyonunun azalması, kalsitonin uyarımının artması, nekrozlu alanda kalsiyum birikmesi, hipoalbuminemi ve hipomagnezemi gibi nedenler hipokalsemi oluşturabilir (87). Hipokalsemi tedavisinin ilk basamağı düşük kan kalsiyum düzeyinin hipoalbuminemiye bağlı olup olmadığının saptanmasıdır. Hipokalsemi nöromusküler irritabiliteye ve kardiyak bozukluklara neden olabilir. Hipokalseminin tedavisi sırasında kalsiyumun hızla verilmesi ise hipokalsemiye neden olur ve buna bağlı olarak kardiyak aritmi gelişebilir. Hastaların çoğunun malnütrisyonlu olması ve idrarla magnezyum atımının artması hipomagnezemi oluşturur. Fakat böbrek yetmezliği geliştiğinde hipermagnezemi görülebilir. Alkolik akut pankreatitli hastalarda yetersiz besin alımına ve artmış üriner kayba bağlı olarak serum çinko düzeyi de azalmıştır. Ayrıca, pankreatik sekresyonun artması ve diüretik tedavisi de çinko kaybını artırmaktadır. Alkole bağlı olarak gelişen pankreatitte tiamin ve folik asit yetersizliği de görülmektedir (83,85).

C. Ağrının Giderilmesi;

Ağrının kontrolünde meperidin 1-2 mg/kg intramusküler ya da intravenöz yoldan kullanılır. Ayrıca opiyadlar, prokain infüzyonu, epidural blokaj gerekebilir. Ağrı için morfin kullanımından, Oddi spazmı oluşturabileceği düşünülerek sakınılmalıdır (88).

D. Pankreasın ekzokrin sekresyonunun inhibisyonu;

Tedavinin temel hedefi pankreatik ekzokrin salgıyı azaltmak ve bezi istirahate almaktır. Sekresyonun indirekt olarak baskılanması nazogastrik dekompresyon, oral

beslenmenin kesilmesi veya yalnızca sıvı gıdalara izin verilmesi ya da antiasit, H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri ile gastrik asit inhibisyonu ile sağlanabilir. Literatürdeki çok sayıdaki çalışmalarda bu metotlardan hiçbirinin bir diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Pankreatik sekresyonun indirekt inhibisyonu amacıyla atropin ve benzeri antikolinerjik ilaçlar kullanılmış ancak yararlı etkileri gösterilememiştir. Hormonal inhibisyon amacıyla glukagon, kalsitonin, somatostatin kullanılmıştır. Her üç polipeptit de enzim sekresyonunu ve daha az derecede olmak üzere su ile bikarbonat sekresyonunu inhibe etmektedir. Bazı deneysel pankreatit modellerinde yararlı sonuçlar elde edilmişse de bu tedavi yöntemleriyle de mortalitede önemli bir azalma gösterilememiştir (38).

E. Otodigestif Enzimlerin İnhibisyonu;

Ekzokrin salgının inhibisyonundan sonra tedavide önemli bir yaklaşım da otodigestif enzimlerin inhibisyonudur. Tripsin ve kallikrein inhibitörü olan aprotinin (Trasylol®) bu maksatla yirmi yıldan bu yana kullanılmaktadır. Literatürde aprotinin yararına ilişkin tartışmalı yayınlar vardır. Trapneil ve arkadaşları insanda yaptıkları kontrollü bir çalışmada trasylolün mortaliteyi %25'den %7.5 düzeyine düşürdüğünü bildirmişlerdir. Fakat bu sonuç daha sonra yapılan hiçbir çalışmada teyit edilememiştir. Son zamanlarda trasylolün intraperitoneal kullanımı ile (5x10⁶ Ü ilk doz, daha sonra altı saat ara ile 2.5 x 10⁶ Ü veya 12 saat ara ile 5x10⁶Ü) daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir. Bir plazmin ve tripsin inhibitörü olan epsilon amino kaproik asit (Transamin) aynı maksatla kullanılmış, bir yarar sağlanamamıştır. Fosfolipaz A inhibitörlerinden gabaxate mesilate, Camostate ve Na₂EDTA kullanımı ile bazı klinik düzeltilmeler görülmüşse de mortalitede değişiklik olmamıştır (38).

F. Peritoneal Lavaj;

Pankreatitlerde belirli bir tanı değeri olan peritoneal lavaj yöntemi özellikle hemorajik, nekrotizan veya fulminan olgularda tedavi maksadıyla da kullanılmaktadır. Yöntem ilk kez 1937 de tanımlanmış olmasına karşılık son zamanlarda popülerize olmuştur. Bu yöntem, pankreatik enzimlerin uzaklaştırılması, tanı ve hastalığın şiddetinin belirlenebilmesi gibi önemli yararlar sağlanmaktadır. Bununla birlikte yöntem gastrointestinal travma, akciğerde vital kapasitede azalma, serum proteinlerinde azalma ve hemodilüsyon gibi potansiyel riskleri de birlikte getirmektedir. Periton dializinin terapötik etkinliğine ilişkin literatürde çok sayıda araştırma vardır. Bu araştırmaların toplu sonuçları

yöntemin ağır olgularda %70'lik bir sağkalım sağladığını göstermektedir. Stone ve Fabian kontrollü randomize bir çalışmalarında ağır alkolik pankreatit olgularında dializ ile çok iyi sonuçlar bildirmişlerdir. Bu çalışmada lavaj grubunda tedaviye yanıt 29/34 iken, diğer yöntemlerle tedaviye yanıt oranı 13/30 olarak belirtilmiştir. Buna karşılık Mayer ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir kontrollü klinik çalışmada dializin mortalite ve morbidite üzerine bir etkisi bulunmadığı bildirilmektedir. Ranson ve arkadaşları dializin erken mortaliteyi azalttığını ancak genel mortalite üzerine bir etkisi bulunmadığını öne sürmektedirler. Balldin ve arkadaşları ise lavaj sıvısına eklenen trasylolün (5-6x106 Ü/24 saat, ortalama 2-6 gün süre ile) yararlı etkisinin bulunduğunu bildirmişlerdir (38).

G. Antibiyoterapi;

Hafif ödematöz pankreatitte antibiyoterapi rutin olarak kullanılmaz. Ancak Ranson kriteri 3 ve üzerinde olanlarda, pankreatik veya peripankreatik nekrozu olanlarda antibiyotik kullanımı önerilmektedir. İmipenem günümüzde en sık önerilen antibiyotiktir; kullanım şekli intravenöz yoldan 8 saat arayla ve 2 hafta süresince (32). Uzun süre antibiyotik tedavisi altında fungal kolonizasyonlarda artış olduğu için flukonazol eklenmesini öneren araştırmalar da mevcuttur (89).

H. Solunum Desteği;

Akut pankreatitli olgularda erken solunum yetmezliği görülebildiği için ilk 48-72 saat içerisinde 12 saatten daha sık olmamak kaydıyla arter kan gazının yakın takibi gerekmektedir. Progresif solunum yetmezliği durumlarında sıvı tedavisinin kısıtlanması ve diüretik tedavisine başlanması önerilmektedir. Şiddetli pulmoner yetmezlikte entübasyon ve pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) ile mekanik ventilasyon başlatılmalıdır (90).

2.3.8.2. Cerrahi Tedavi;

Akut pankreatitte cerrahi tedavinin yeri halen tartışma konusudur. Birçok akut karın tablosu akut pankreatiti taklit edebileceğinden klinik seyri kötüye giden olgularda laparotomi önerilmektedir. Bu yaklaşım mortalite oranını etkilememektedir. Biliyer ve alkolik pankreatit olgularında cerrahi yaklaşım farklıdır.

Biliyer pankreatitte cerrahi girişim endikasyonu kesin olarak bulunmakla birlikte, girişimin zamanlaması önemli bir tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar tanı konur konmaz

yada hasta taburcu edilmeden ameliyatı önerirlerken, bir kısım araştırmacılar altı hafta gibi bir aralıktan sonra elektif bir girişimi tercih etmektedirler. Erken cerrahi taraftarları %0-11 arasında değişen düşük bir mortalite oranı bildirmektedirler. Ranson ağır pankreatit olgularında erken cerrahi girişimin medikal tedaviye göre daha yüksek bir morbidite riski taşıdığını bildirmiş, cerrahi girişimin pankreatit atağının yatışmasına kadar geciktirilmesini, ancak hasta taburcu edilmeden uygulanmasını önermiştir. Pankreas kanalı ağzını tıkayan safra taşının çıkarılmasının, nekroz ve bunu izleyen enfeksiyon gelişmesi olasılığını bertaraf etmesi erken girişimin tercih edilme nedenlerinden biridir. Ek olarak erken cerrahi girişim elektif kolesistektomi yapılana kadar geçecek süre içinde tekrarlanması muhtemel pankreatit atakları riskini de ortadan kaldırmaktadır. Rutin olarak kolesistektomi ve endikasyon bulunan olgularda koledok eksplorasyonu en çok uygulanan yöntemlerdir. Organı tam bir fonksiyonel istirahate alma düşüncesiyle Lawson ve arkadaşları "Triple ostomi" (kolesistostomi, gastrostomi ve beslenme jejunostomisi) önermişlerdir.

Stone ve arkadaşları, safra taşı pankreatitlerinde transduodenal sfinkteroplasti yöntemini önermekte ve yöntemin erken dönemde mortalite ve morbiditeyi arttırmaksızın güvenle uygulanabileceğini ve hastaların başka bir girişim için ikinci kez hastaneye yatırılma gereğini ortadan kaldıracağını öne sürmüşlerdir. Son yıllarda endoskopik tekniklerin gelişmesi ile endoskopik sfinkterotomi uygulamaya girmiş ve biliyer pankreatit olgularında acil cerrahi girişime alternatif olarak ileri sürülmüştür. Akut atakta ilk 48 saat içinde endoskopik sfinkterotomi uygulamasının düşük bir morbidite ile yapılabildiği rapor edilmiştir.

Fulminan ve hemorajik pankreatit olgularında total veya totale yakın pankreatektomi (nekrozektomi) alternatif bir tedavi yöntemidir. Planlı relaparotomi, laparostomi, Zipper veya evrelendirilmiş abdominal onarım (STAR) ameliyatı gibi girişimler de önerilmektedir. Bu girişimlerle %22-39'luk mortalite oranları bildirilmektedir. Aldridge ve ark. devitalize pankreatik dokunun ve peripankreatik nekrozun agresif bir yaklaşımla debride edilmesi gerektiğine inanmaktadırlar (38,61).

Shroeder ve arkadaşları konservatif tedavide %96 oranındaki mortaliteye karşılık pankreatik rezeksiyonda %34'lük bir mortalite geliştiğini bildirmişlerdir. Pederzoli ve arkadaşları ilk 48 saatte uygulanan cerrahi girişimlerde mortalite oranının %8.1, 48-96.

saat içinde uygulananlarda %15.3, 96 saatten sonra uygulananlarda ise %28.4 olarak bildirmişlerdir (38,61).

A. Pankreas Nekrozuna Yaklaşım;

Nekrotizan pankreatitte yakın geçmişe kadar sıklıkla uygulanan ameliyatlara; nekrozektomi ve drenaj, "second-look" laparotomiler, nekrozektomi ve packing veya postoperatif lavaj işlemleri olarak sayılabilir. Bu girişimlere genellikle kolesistektomi ve safra drenajı da ilave ediliyordu. Bu ameliyatlara rutin uygulanması hastalığın kötü prognozu üzerine olumlu bir etki sağlamaktan çok mortaliteyi arttırdığı görüldü. Bu nedenle nekrozun steril ya da infekte oluşunun ince iğne aspirasyonu (İİA) alınan kültürlerin değerlendirilmesi ve stratejinin buna göre belirlenmesi tercih edilmeye başlandı.

Günümüzde akut nekrotizan pankreatitin tedavisi birçok tartışmayı barındırmaktadır. Bunlardan biri her nekroza müdahalenin gerekli olup olmadığıdır. Öte yandan steril olduğu ispatlanmaya çalışılırken nekroz alanının ciddi oranda kontaminasyon riski vardır. Geçmişte akut pankreatit üzerine deneyimli merkezlerde yaygın kabul gören algoritma her nekroz saptandığında rutin İİA uygulanması ve infeksiyon gösterildiği takdirde cerrahi debridman uygulanması şeklindeydi. Ancak, günümüzde giderek ağırlık kazanan görüş, cerrahi debridman kararı alırken infeksiyon olup olmamasına değil, organ yetersizliği tablosunun olup olmamasına bakılması şeklindedir. İİA kültürlerine konservatif yaklaşım uygulanan, ancak sepsis tablosundaki seçilmiş hastalarda, tedavinin devamını desteklemek amacıyla uygulanabilir. Her infekte nekrozun debridmanı gerekli olmayabileceği gibi, her steril nekrozda da konservatif tedavi yetersiz kalabilir. Ulm grubunun serisinde steril nekrozda cerrahi girişim oranı %62,5 olarak bildirilmiştir. Akut nekrotizan pankreatitli hastada ameliyat kararı alırken genel klinik tablonun kötüleşmesi, dikkat edilmesi gereken en önemli kriterdir.

Nekrozektomi uygulamanın çeşitli yolları mevcuttur. Laparotomi bunların başında gelir. Canlılığını kaybettiği görülen pankreas dokusunun debridmanı ile nekrozektomi tamamlanır. İşlem parmak veya klemp kullanılarak yapılabilir. Bu işlem dokudan kanama riskini de beraberinde taşır. Nekrozektomiyi takiben packing veya kapalı drenaj da uygulanabilmektedir. Akut nekrotizan pankreatitli hastaların tümünde, gereklilik olmadıkça, her türlü cerrahi işlemin en az 14 gün ertelenmesi önerilmektedir. Laparotomiye alternatif olarak, daha minimal invaziv bir işlem olan perkütan

nekrozektomi gündeme getirilmiş ve bu yaklaşımın uygulandığı öncü bir çalışmada oldukça ümit verici sonuçlar bildirilmiştir (61).

B. Kolesistektomi;

Safra taşı hastalığının ortadan kaldırılması ilerde oluşacak pankreatit ataklarını önler. Ancak safra taşı hastalığına bağlı gelişen akut pankreatitli bir hastada kolesistektominin yapılma zamanına ait fikir birliği yoktur.

Safra kesesi taşlarına bağlı AP'de akut atağın iyileşmesinden sonra seçici koşullarda kolesistektomi tavsiye edilmektedir (91). Srinathan ve ark. geç kolesistektomi yapılan vakalarda hastaların biliyer komplikasyonlar ile karşılaşma ihtimalini %24 olarak tespit etmişlerdir (92). Senapati ve ark. akut pankreatit vakalarında erken laparoskopik kolesistektominin güvenle uygulanabileceği göstermişlerdir (93). Ayrıca hafif ve orta şiddetli pankreatitlerde, kolesistektominin ilk 7 gün içinde güvenle yapılabilceği, ağır pankreatitlerde ise medikal tedaviyi takiben 7-21 gün arası kolesistektominin uygulanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (94,95).

Akut nekrotizan pankreatit nedeniyle ameliyata alınan hastalarda ise kolesistektominin aynı seansta yapılması uygun olacaktır. Safra yolu drenajı, özel bir endikasyon yoksa, endoskopik sfinkterotominin uygulanabildiği her yerde ERCP işlemiyle yapılmalıdır (45).

C. ERCP ve Akut Pankreatit;

Akut pankreatit olgularında ERCP'nin kullanımı son yıllarda giderek artan bir ilgi uyandırmaktadır. Biliyer pankreatit olgularında ana safra yolu tıkanıklığı olsun ya da olmasın safra taşlarının sorumluluğunun anlaşılması endoskopik sfinkterotominin yararlarını gündeme getirmiştir. Öte yandan idiyopatik olarak yorumlanan olgularda safra içeriğinde mikrotaşlar ve kristaller gösterilmiş, bu bulgu idiyopatik olgularda sfinkterotomi öneren tezi kuvvetlendirmiştir. Son yıllarda yapılan randomize klinik çalışmalar, orta-şiddetli akut biliyer pankreatit olgularında uygulanan sfinkterotominin hastalığın prognozu üzerine anlamlı düzeyde olumlu bir etkisinin olduğunu göstermektedir (45).

Hafif pankreatitli olgularda safra yollarındaki taş büyük oranla düştüğü için ERCP'ye gereksinim yoktur. Ancak biliyer obstrüksiyonu düşündüren kolanjit, uzamış sarılık, bilirubin ile alkalen fosfataz (ALP) değerlerinde sebat eden yükseklik durumlarında preoperatif ERCP ve safra yollarında taş varlığında sfinkterotomi önerilmektedir. Biliyer obstrüksiyon düşünülmeyen olgularda elektif kolesistektomi sırasında intraoperatif kolanjiyografi önerilmektedir (96).

D. Pankreas Psödokistleri;

Pankreatitin önemli komplikasyonlarından olan pankreas psödokistleri, flegmanöz inflamatuvar hadisenin maturasyonudur. Gerçek bir epitelle döşeli zemini olmayan, pankreas kanalı rüptürü sonucu oluşan, sekonder inflamatuvar ürünler ile pankreas sekresyonlarının kolleksiyonundan oluşurlar. Akut pankreatitin erken evrelerinde tam sınırlı olmayan amorf sıvı kolleksiyonları olarak karşımıza çıkarken, 4-6 hafta sonra iyi sınırlı ve kapsüle halde sıvı kolleksiyonları haline dönüşürler (45,97).

Genellikle asemptomatik olan psödokistlerin klinik bulguları karın ağrısı, bulantı, kusma ve bası bulgularıdır. Altı-sekiz hafta içerisinde gerilemeyen semptomatik psödokistlerin drene edilmeleri önerilmektedir. Drenaj radyoloji kılavuzluğunda perkütan yolla, endoskopik yolla veya cerrahi yolla uygulanabilir. Perkütan girişimlerde yetersiz drenaj ve nüks olasılığı fazladır. Aynı sorunlar stent uygulanan endoskopik işlemler içinde geçerlidir (45). Günümüzde çok çeşitli cerrahi dışı tedavi yöntemleri uygulanabilmesine karşın cerrahi tedavi yöntemleri düşük morbidite, mortalite ve nüks oranları ile seçilmiş olgularda tercih edilen tedavi biçimidir. Son yıllarda giderek artan biçimde bu girişimlerin laparoskopik olarak yapılmaya başlanması nedeniyle internal drenaj yöntemlerinin popülaritesi yeniden yükselmiştir (98).

Cerrahi girişim planlanıyorsa kistin olgunlaşması için en az altı hafta beklenmesi uygundur. Kistin drenajı mideyle sıkı komşuluktaysa kistogastrostomi, duodenuma komşuysa kistoduodenostomi, diğer lokalizasyonlar ve yapışık olmayan kistlerde kistojejunostomi şeklinde uygulanır (45).

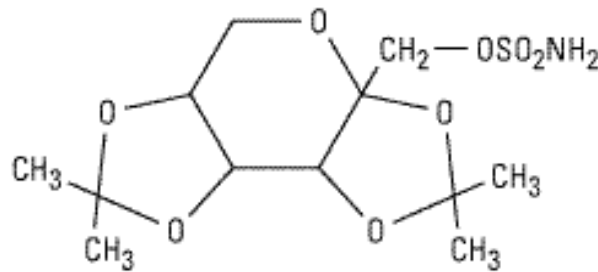
E. Pankreatik Asit Tedavisi;

Pankreatik asit, pankreatik kanal rüptürü yada psödokist rüptürüne sekonder gelişen nadir bir pankreatit komplikasyonudur. Geriye dönük geniş hasta serilerinde asit sıklığı %3 olarak gösterilmiştir. Çoğu zaman teşhis gecikebilir veya gözden kaçabilir. Tanı periton içi mayide artmış amilaz düzeyi ve protein artışı ile birlikte tipik radyolojik ve ERCP bulguları ile konur. Travmatik akut pankreatitli hastalarda pankreasta yaygın kesi ve yırtık gibi lezyonlar olabileceğinden vakaların çoğu erken cerrahi girişime ihtiyaç gösterir. Bazı vakalarda tek başına abdominal parasentez veya tanı amaçlı laparotomi esnasında yapılan periton lavajı ile kür sağlanabilir. Bununla birlikte vakaların yaklaşık %50 sinde rüptürün olduğu bölgeye kısmi rezeksiyon veya jejunum ansına drenaj yapılması gibi bir cerrahi müdahale gerekebilir. Endoskopik yolla da pankreas kanalına stent konulmasının yüksek oranda tedavi edici olduğu bildirilmiştir (45,99-103).

Sonuç olarak hekim, akut pankreatit tedavisini planlarken birçok etkeni gözönüne almak ve takip etmek zorundadır. Pratik bir yaklaşım amacıyla şekil 3'te belirtilen algoritma önerilmiştir (45).

2.4. TOPİRAMAT

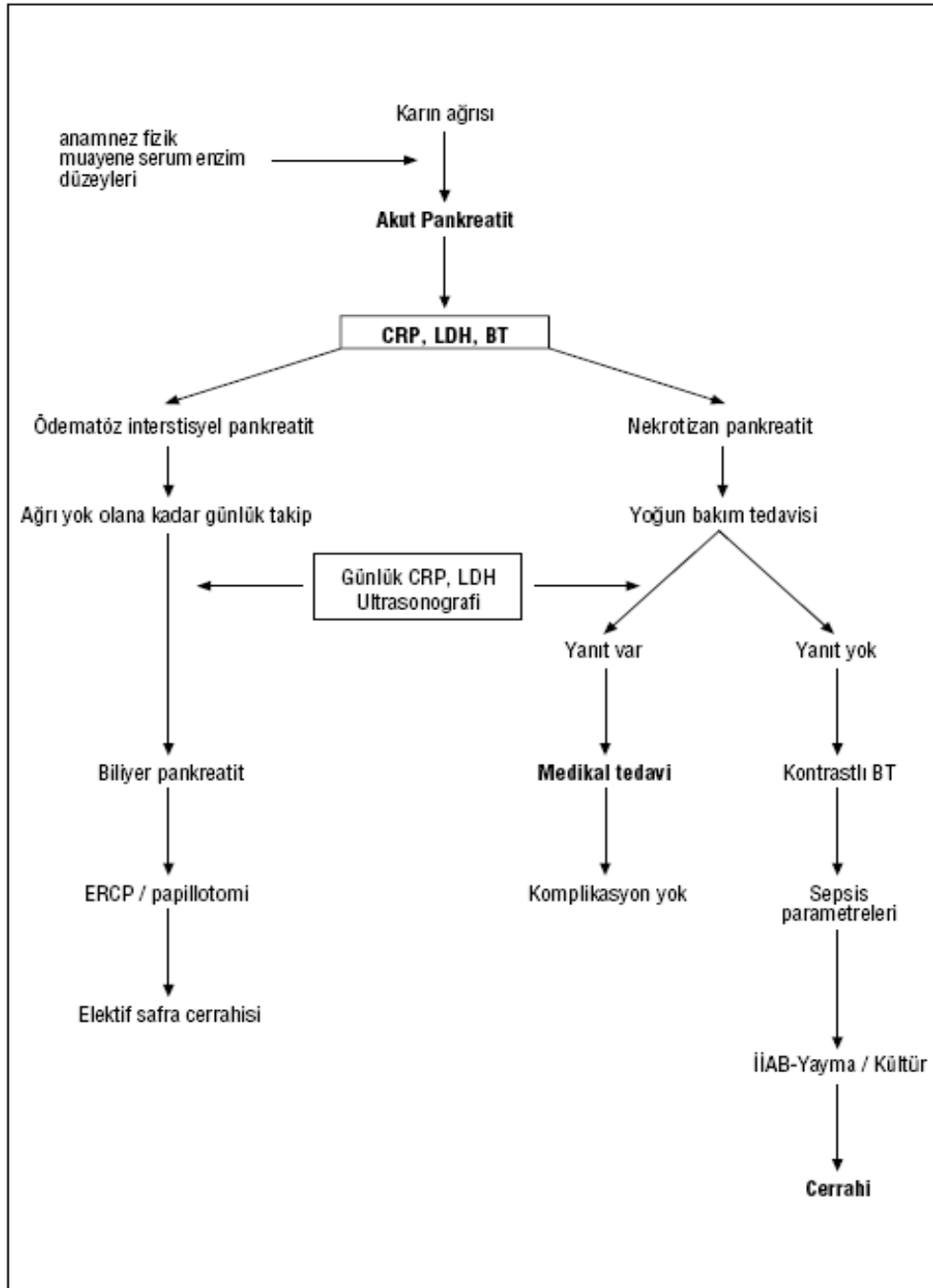
Topiramatu diğer tüm antiepileptik ilaçlarından yapı bakımından farklı kılan yapısına katılan monosakkarittir (104). Yeni bir antiepileptik ilaç olan topiramatin [2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene) b-D-fuructopyranose sulfamate], (C₁₂H₂₁NO₈S) hem deneysel hem klinik çalışmalarda geniş spektrumlu antiepileptik aktiviteye ve nöroprotektif etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (105).



Topiramate

2.4.1. Etki Mekanizması;

Topiramat, Diğer antikonvulzanlara benzer şekilde voltaj duyarlı Na⁺ kanallarını bloke eder, epileptiform deşarjların süresini ve her deşarjda ortaya çıkan aksiyon potansiyellerini azaltır. γ - aminobütirik asit tip A (GABAA) reseptörünün düzenlediği klor akışını artırır yani GABAA reseptörü üzerine düzenleyici etkisi vardır ve genellikle GABA aktivitesini güçlendirir. Özellikle valproat, gabapentin, topiramat ve benzodiazepinler beyindeki birincil inhibitör nörotransmitter olan GABA aktivitesini doza bağlı olarak artırır Glutamat reseptör alt tiplerinden kainat ve AMPA reseptörlerini bloke eder. Bu özelliğin sadece topiramata özgü olduğu öne sürülmektedir. Sinir uçlarından glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasit salınımını inhibe eder Tüm bu etkilerin, topiramatin antikonvulsant etkisine katkıda bulundukları düşünülmektedir (104).



Şekil 3. Akut pankreatit tedavisi planlanırken yararlanılabilecek algoritm.

2.4.2. Klinik Kullanım;

Topiramatin yapılan klinik çalışmalarda basit veya kompleks parsiyal nöbetlere ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı hem çocuklarda hem erişkinlerde etkili olduğu bildirilmiştir. Tipik olarak doz oranları 200mg/gün ile 600mg/gün arasında olup birkaç hastada 1000mg/günden büyük dozlar tolere edilebilmiştir (104,106,107).

Epilepsili hayvan modellerinde topiramatin geniş spektrumlu etkinlik gösterdiği ve bununla birlikte multipl modlularda da etkin olduğu ortaya konmuştur. Buna topiramatin bazı nöroprotektif aktivitelerle muhtemelen düşük kalsiyum akışı ve azalmış glutamat salınımı ile hücrel nekroziste apoptosisi azaltarak yol açtığı; yapılan hayvan çalışmalarında kanıtlanmıştır (108).

Hae Jeong Park ve arkadaşlarının çalışma sonuçları göstermektedir ki topiramat, primer nöroproteksiyon (hasarı azaltarak yaptığı nöbet azaltıcı etki) ve ayrıca sekonder nöroproteksiyonla (aktive edilmiş hücre ölümü yolu ile oluşturulan nöbetlere etkisi) indüklenmiş hücrel ölüme bağlı nöbette azaltıcı etki ile katkıda bulunabilmektedir (109). Bulgular beraberce ele alınıp değerlendirildiğinde topiramat sadece KA (kainic acid) in indüklediği nöbetleri değil bununla birlikte hippocampal CA3 bölgesindeki hücre ölümünü ve caspase-3 ün aktivasyonu ile ERK (extracellular signal-regulated protein kinase) in fosforilasyonunun indüklediği nöbetleri de azalttığı görülmüştür. Bu sonuçlar nöronal hasara bağlı nöbetlerde topiramatin nöroprotektif özelliklere sahip olabileceğini göstermektedir (109).

Topiramatin bu özellikleri onun çekici bir nöroprotektif ajan olmasını sağlamaktadır. Kurul ve arkadaşları topiramatin hipokampusta (Beynin konuşma, bilgi işlem, görsel algı, mekansal bellek için önemli bir alanıdır.) apoptotik hücre ölümünde önemli bir azalma sağladığını bildirmişlerdir. Ishikawa ve arkadaşları yüksek oksijenin indüklediği hücrel ölüme hipokampal nöron kültüründe reaktif oksijen metabolitleri ve glutamat tutulumunu incelenmişlerdir. Süperoksit ve hidrojen peroksitin glutamat salınımını artırarak apoptotik hücre ölümünde önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Otörler ayrıca kaspazların yüksek oksijen ile indüklenen ölüm sırasında aktive olduğunu ortaya koymuşlardır. Kaspaz 3 aktivasyonunun hiperoksik beyin hasarında önemli bir faktör olduğu tespit edilmiştir (110).

2.4.3. Farmakokinetik;

Topiramate süratle absorbe edilir ve absorpsiyonda açlığın etkisi minimal olup, (15%) oranında plazma proteinlerine bağlanır ve sadece %20%50'si metabolize edilerek inaktif metabolitlere dönüştürülür. Gıdalardan bağımsız olarak hızlıca (yaklaşık 2 saat içinde) ve hemen hemen tamamı (% 80 biyoyararlanımı vardır) absorbe edilir. Tek dozdan yaklaşık 2 saat sonra zirve plazma konsantrasyonlarına erişilir. Emilimi dozla doğrusal

orantılıdır. Dolayısıyla doz arttıkça plazma yoğunluğu da artar. Topiramat ve metabolitleri çoğunlukla değişikliğe uğramamış şekilde idrarla atılmaktadır (104,111,112).

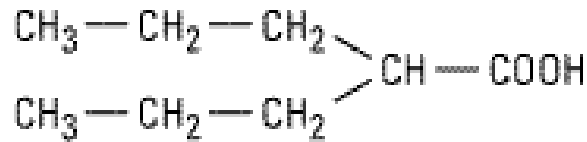
Topiramat özellikle değişmeden üriner yolla atılır. Yarı ömrü yaklaşık 20-30 saattir. Böbrek yetmezliği ve hepatik bozulma ile vücuttaki düzeyleri yükselir. Otoinduksiyon olmadığında, yaş ve cinsiyet etkisi görülmediğinde, metabolizmanın engellenmediği durumlarda kinetiği lineer seyrederek (104).

2.5. VALPROİK ASİT ve SODYUM VALPROAT

Serbest asit şeklinde valproik asit olarak ta kullanılan valproat, nöbetlere karşı etkili diğer ilaçların araştırılması sırasında bir solvent olarak kullanılırken antiepileptik özellikleri olduğu bulunmuştur. Vücut pH'ında tamamen iyonize haldedir, ilacın aktif şeklinin valproat iyonu olduğu kabul edilmektedir (104).

2.5.1. Kimyası;

Valproik asit antiepileptik aktiviteye sahip olan yağ asidi yada karboksilik asit dizisi üyelerindendir. Dallanma veya doyma ilacın aktivitesini önemli ölçüde etkilemez. Valproik asidin amidleri ve esterlerinin de antiepileptik etkileri vardır (104).



Valproic acid

2.5.2. Etki mekanizması;

Fenitoin ve karbamazepin gibi valproatta uygun konsantrasyonlarda nöron kültürlerinde uzun süreli yüksek frekanslı tekrarlayan ateşlemeleri bloklar. Parsiyel nöbetlere etkisi, muhtemelen sodyum kanalları üzerindeki bu etkilerin bir sonucudur. Bu blokajda NMDA reseptör aracılı eksitasyonda aynı zamanda önemli olabilir. Birçok çalışma valproatın uygulanmasından sonra beyinde GABA düzeyleri artmadan önce

görülmesine dayanmaktadır. Çok yüksek konsantrasyonlarda valproat beyinde GABA-T(GABA aminotransferaz) 'i inhibe eder. Böylece GABA'nın dönüşümünü engelleyerek GABA düzeylerini arttırır (104).

Yüksek konsantrasyonlardaki valproatın membran potasyum konduktansını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca Valproatın düşük konsantrasyonları membran potansiyellerini hiperpolarize etmeye yöneltir. Bu bulgular valproatın membran potasyum kanalları üzerinde direkt bir etki aracılığı ile etkilediğini göstermektedir (104).

2.5.3. Klinik kullanım;

Valproat absans nöbetlerinde çok etkili bir ajandır. Bu ilaç özellikle primer generalize tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Atonik nöbetleri olan az sayıdaki hastada yanıt alınabilir. Bazı kanıtlar ilacın parsiyel nöbetlerde etkili olduğunu göstermektedir (104).

2.5.4. Farmakokinetik;

Valproatın biyoyararlanımı %80'den fazla olup ağızdan alımından sonra hızla emilir. Kandaki pik değerine 2 saat içinde ulaşır. Yiyecekler emilimi yavaşlatabilir ve eğer ilaç yemekten sonra verilirse toksisitesi azalabilir. Valproik asidin 150 ug/mL'den fazla kan düzeylerinde bağlı fraksiyonun azalmasına rağmen %90 plazma proteinlerine bağlanır. Hem yüksek oranda iyonize olduğu hemde yüksek oranda proteine bağlandığı için dağılımı ekstrasellüler sıvıyla sınırlı olup dağılım hacmi yaklaşık 0.15 L/kg'dır (104).

Valproatın klirensi çok düşüktür, yarı ömrü 9 saatten 18 saate kadar değişir. Çok yüksek kan düzeylerinde Valproat klirensi doza bağımlıdır. Daha yüksek dozlarda intrinsek klirens ve protein bağlanmasında dengeleyici değişiklikler görülmektedir. Yaklaşık olarak ilacın %20'si valproatın direkt konjugasyonu ile atılır(104).

2.5.6. Terapötik Düzeyleri ve Dozu;

Bazı hastalarda 25-30 mg/kg/gün dozları yeterli olabilir, fakat diğerleri 60 mg/kg/gün veya daha fazla dozlara gereksinim duyabilirler. Valproatın tedavi düzeyleri 50 ug/mL ile 100ug/mL arasında değişmektedir(104).

2.5.7. Toksisitesi;

Valproatın en sık doza bağımlı ters etkileri bulantı, kusma, abdominal ağrı ve mide yanması gibi diğer gastrointestinal şikayetlerdir. İlk olarak valproik asid (VA) terapisi ile akut pankreatitin olası ilişkisi, 1979 Bataladen, Camfi ve arkadaşları tarafından tarif edildi. Bundan sonra bir çok vaka görülmüştür(104,113).

Bazı erişkin ve çocuklardaki VA kullanımına bağlı gelişen pankreatitli hastalar incelenmiş olup, Torelli ve arkadaşları tarafından yapılan, 63 hastada VA alımı öncesi ve sonrasında serum amilaz ölçümleri; bulunan değerler normal limitlerde olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Bazı hastalarda ise hepatotoksik olup fetal hepatik yetmezlik meydana getirebilmektedir(114).

Valproik asit kullanımı ile gelişen akut pankreatitli hastalardaki idiosenkratik komplikasyonlar hastaların yaşına, tedavi süresine ve aldıkları dozlara bağlıdır. Valproik asitle ilişkili idiosenkratik komplikasyonlar hematolojik (en sık trombositopeni) ve hepatik komplikasyonlar (fulminan hepatit) olup ve ayrıca akut pankreatit (hemorajik nekroz tipi) tablosudur. Pankreatit oluşumundaki asıl sebep, oluşturdukları serbest radikallerin pankreasa olan direkt toksik etkileridir(115).

Valproatın idiosinkratic toksisitesi büyük oranda hepatotoksisite ile sınırlıdır, fakat bu ciddi olabilir ve valproatın hepatotoksitesinin yalnızca ABD de 50'den fazla ölümden sorumlu olduğuna çok az kuşku vardır(104,113).

VA ile ilişkili akut pankreatitin mekanizması; idiosinkratic olup Serbest radikallerin pankreas hücre membranına direkt toksik etkileri ile superoxide dismutas(SOD), catalase(CAT) ve glutatyon peroksidazı azaltarak oluşturduğu varsayılmaktadır (104,113,115,116). Valproik asit kullanımına bağlı azalan karnitin de pankreasda oluşan hasarda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Hafif asemptomatik hiperamilazemiden ölümcül nekrohemorajik pankreatite kadar değişen klinik tablolar oluşturabilirler(115,116).

3. MATERYAL VE METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmamızda ağırlığı 300–350 gr olan 43 adet Sprague-Dawley tipi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar KTÜ Hayvan Araştırma Laboratuvarı'nda rutin laboratuvar şartlarında 21 derece oda sıcaklığında, %60-70 nem oranında ve 12 şer saat aydınlık ve karanlıkta düzenli olarak kalacak şekilde saklanmışlardır. Sıçanlara standart laboratuvar yemi ve su verilmiştir. Sıçanlar cerrahi işlemiden 12 saat önce aç bırakılmış, ancak su alımları kısıtlanmamıştır.

3.1. DENEYSEL MODEL VE CERRAHİ TEKNİK;

Anestezi intraperitoneal 5mg/kg Xylazine (Rompun® ,Bayer) ve 50mg/kg ketamine (Ketalar, Eczacıbaşı) enjeksiyonu ile sağlandı. Sağ juguler ven ve sol karotid arter, sıvı infüzyonu, kan basıncının ölçülmesi, nabızın monitörize edilmesi ve kan alınması için kateterize edildi. Kateterler omuza tespit edildi. Deney sırasında idrar takibi için hayvanlar metabolik kafese konuldu. Ortalama kan basıncı 80 mmHg'dan, pO₂ 80 mmHg'dan, pH 7.3'den düşük olan ve pCO₂ 50 mmHg'dan veya pH 7.5'den yüksek olan sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Ratlar 6 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Sham+Salin, n=6) : 6 rattan oluşmaktaydı. Sağ juguler ven ve karotis arter kateterizasyonu yapıldı. Sonra 8 ml/kg saatten gidecek şekilde serum fizyolojik sağ juguler vene yerleştirilen kateterden infüzyon pompası ile 24 saat boyunca verildi.

Grup 2 (Sham+ Topiramate, n=6) : Aynı işlemler bu gruba da uygulandı. İlave olarak işlem öncesinde Topiramate (Johnson and Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC) hayvanlara 80 mg/kg olarak intraperitoneal enjeksiyonla dört gün iki eşit doz halinde uygulandı (105).

Grup 3 (Sham+ Valproate, n=6) : Grup 1e uygulanan işlemler aynen uygulandı. İlave olarak öncesinde Valproate (sodium valproate, SigmaAldrich, St. Louis, MO) intraperitoneal enjeksiyonla 300 mg/kg dozunda dört gün iki eşit doz halinde uygulandı (117).

Grup 4 (ANP+salin, n=7): Juguler ven ve karotis arter kateterizasyonunu takiben laparotomi yapıldı. Duodenumun antimezenterik kenarından transduodenal olarak girilerek bilio-pankreatik kanal kateterize edildi. Pankreatik sıvı yerçekimi ile 5 dk. drene edildi. Ana hepatik kanal klempe edilerek kateterden 10 mMol glikodeoksikolik asit (GDOC, Sigma St Louis, 3528) 30 mmHg basınç altında 1,2 ml/kg dozunda infüze edildi. Bu basınç volum kontrollü infüzyon pompası (IVAC 7000. United Kingdom Hampshire, Alaris Medical Systems, RG22,4BS) kullanılarak ölçüldü. İnfüzyondan sonra kateter çıkarılarak duodenal delik tamir edildi. Daha sonra 5 µg/kg saatte gidecek şekilde Cerulein (Sigma & Aldrich Chemie, GmbH, C-9026) 6 saat süreyle infüzyon pompası ile verildi. Serum fizyolojik saatte 8 ml/kg gidecek şekilde, 6 ile 24. saatler arasında 18 saat süreyle verildi (14).

Grup 5 (ANP+Topiramat, n=7): Grup 4'e benzer şekilde akut pankreatit oluşturulduktan sonra 8 ml/kg/saat dozunda serum fizyolojik ve 5 µg/kg dozunda cerulein infüzyonunu takiben kalan 18 saatte 8 ml/kg/saat serum fizyolojik infuze edildi. İlave olarak dört gün öncesinde Topiramat (Johnson and Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC) 80 mg/kg olarak intraperitoneal enjeksiyonla dört gün iki eşit doz halinde uygulandı (118).

Grup 6 (ANP+ Valproat, n=7): Grup 4'e benzer şekilde akut pankreatit oluşturuldu ve serum fizyolojik ile cerulein infüzyonları da aynı şekilde yapıldı. İlave olarak dört gün öncesinden Valproat (sodium valproate, SigmaAldrich, St. Louis, MO) 300 mg/kg olarak intraperitoneal enjeksiyonla dört gün iki eşit doz halinde uygulandı (117).

24.saat bitiminde sol karotis artere yerleştirilen katetere basınç transdüseri (Petaş, KLM 200) takılarak ortalama kan basıncı monitörize edilerek kaydedildi. Arteriyel kan gazı, biyokimyasal parametreler ve serum IL-6 için kan alındı. Kan gazı ölçümünde Rapid Lab 348 analizör kullanıldı. Serum amilaz, glukoz, üre, kreatinin, ALT, kalsiyum gibi biyokimyasal parametreler Cobas 6000 otoanalizörü ile ölçüldü. IL-6 ölçümü için 2 ml kan örneği antikoagülan içermeyen biyokimya çalışma tüplerine (Vacutainer, Becton Dickinson) alındı ve 5000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Plazma kısmı alınarak daha sonra ölçüm yapılmak üzere -70 °C'de saklandı.

Median sternotomi yapılarak toraks açıldı. Sol akciğer ana bronş seviyesinden, trakea karina düzeyinden klemplenerek 22 numara intraket ile trakea kanüle edildi. Katater yoluyla sağ akciğere daha önceden hazırlanmış olan PBS (Phosphate buffered saline) solüsyonu ile bronkoalveoler lavaj (BAL) uygulandı. BAL sıvısının 0.5ml'lik kısmı BAL LDH tayini için ayrı EDTA'lı tüpe (Vacutainer, Becton Dickinson) konuldu. BAL LDH ölçümü için de Cobas 6000 otoanalizatörü kullanıldı. Bu işlemi takiben klemplen sol akciğere pnömektomi yapılarak çıkarılan doku malondialdehit (MDA) ve myeloperoksidaz (MPO) ölçümleri için ayrıldı. Ayrılan bu parçalar tüpe konulup sıvı azotta dondurulduktan sonra -70 °C 'de saklandı. Bütün bu işlemlerden sonra laparotomi yapılarak biriken asit miktarları kaydedildi ve total olarak pankreas dokusu çıkarılarak histolojik inceleme, MPO ve MDA ölçümleri için parçalara ayrıldı. MPO ve MDA ölçümü için akciğere uygulanan işlemler uygulandı. Histopatolojik inceleme için çıkarılan bir kısım pankreas dokusu %10'luk formol içeren tüplerde saklandı. Deney bitiminde Rat IL-6 ELISA Kit (RayBio®Rat IL-6 (Cat No: ELR-001)) kullanılarak IL-6 düzeyleri ölçüldü.

3.2. MYELOPEROXİDASE (MPO) TAYİNİ;

50 mg'lık doku, aralıklı olarak Ika T-18 Basic Ultra Turrax Homogenizer (USA) ile buzda 1 dakikada 13500 rpm kullanılarak 1 ml lysis buffer (200 mM NaCl, 5 mM EDTA, 10 mM Tris, 10% glycerine, 1 mM PMSF, 1 µg/mL leupeptin and 28 µg/mL aprotinin (pH 7.4)) da homojenize edildi. Örneklerin sellüler debrisle kontaminasyonunu engellemek için 2 kere santrifüje edildi (1500xg 4°C de 15 dakika). Doku homojenatları alındı ve ELISA kit Rat MPO (Hycult Biotech, Cat No: HK 105) kullanılarak MPO seviyeleri ölçüldü. Sonuçlar mg protein başına ng olarak tespit edildi (119).

3.3. MALONDİALDEHİT (MDA) TAYİNİ;

Dokuda lipid peroksidasyonu, kolorimetrik tiyobarbiturik asit reaksiyonu kullanılarak MDA konsantrasyonu ölçülerek Uchiyama and Mihara metoduna göre tesbit edildi. Bloklar 50 mg olacak şekilde ölçüldü ve Ika T-18 Basic Ultra Turrax Homogenizer (USA) ile 1 dakikada 13500 rpm de 0.05% Triton X-100 içeren 1 ml buz soğukluğunda 1.15% KCl solüsyonunda homojenize edildi. Homojenatlar 10 dakika 4000 rpm de santrifüj edildi. Homojenize dokuların 0.5 ml'sine 3 ml'lik % 1'lik H₃PO₄ ve 1 ml % 0.6 TBA aköz solüsyon eklenerek karıştırıldı ve 45 dakika kaynayan suda ısıtıldı. Soğutulduktan sonra 4 ml *n*-butanol eklenerek karışım çalkalandı. Karışım 4000 rpm'de

10 dakika santrifüje edildi ve üst tabakanın abzorbanası 532 nm’de ölçüldü. Sonuçlar yaş ağırlıkta mg protein başına nmol olarak ifade edildi (120).

3.4. PANKREATİT ŞİDDETİNİN HİSTOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ;

Ratlardan 24. saat sonunda çıkarılan pankreas dokuları %10 luk formal içinde fikse edilip, doku takip aşamalarından geçirilerek bloklandı. Dokulara ait bloklardan kesitler alınarak, Hematoksilen-Eosin boyası ile boyandı. Doku hasar parametreleri açısından aynı patolog tarafından histopatolojik olarak (nekroz, ödem ve lökosit infiltrasyonu gibi) 0-3 arasında (0: patolojik değişiklik yok, 1:Hafif, 2:Orta, 3: Şiddetli inflamatuvar infiltrasyon, pankreasın total nekrozisi) skorlaması ile değerlendirildi. Bu histopatolojik değerlendirmenin skorlama kriterleri ayrıntılı olarak Tablo 12 de gösterilmektedir (12).

Tablo 12. Histopatolojik skorlama kriterleri

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

3.5. PANKREATİK DOKUDA APOPTOZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİ;

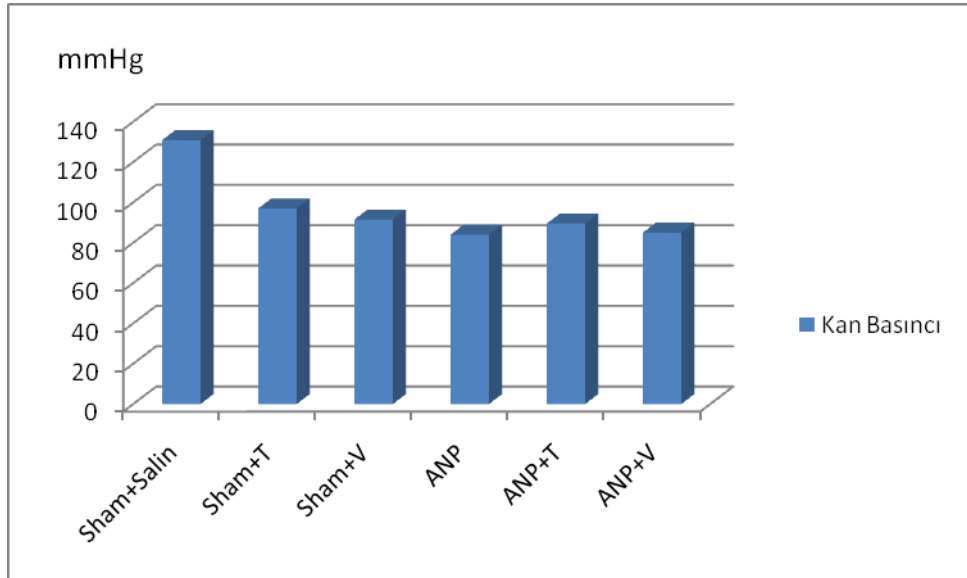
Materyalin 5 mikrometre kalınlığındaki kesitleri alınarak tunnel metodu ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobu altında incelendi. Terminal deoxynucleotidyl-transferase-mediated dUTP-biotin nick (TUNEL) boyama apoptotik hücrelerin sayısını belirlemek amacıyla uygulandı. Kesitler in situ hücre ölüm tespiti kiti ile (ApopTag Plus Peroxidase In Situ S7101, Lot: 0603025277, Chemicon International, CA, USA) boyandı. 5 mikrometre kalınlığındaki kesitler histolojik spesimen incelemesi için üretilen parafin bloklardan hazırlandı. Kesitler tüm gece boyunca 60 derecede inkübe edildi. Kesitler bir saat boyunca deparafinize edildi ve seyreltik alkol serileri (100%, 95%, 85%, 70%, 60%) ile rehydrate edildi. 10 dakika boyunca 20 µg/ml proteinaz k ile inkübe edildi. Her basamakta PBS ile yıkama yapıldı. Endojen peroksidaz aktivitesi %3 lük H₂O₂ ile bloke edildi. PBS ile yıkandıktan sonra kesitler “equilibration buffer” içinde 10-15 dakika tutulduktan sonra TdT enzimi (77 µL reaction buffer + 33 µL TdT enzyme mix, 1µl TdT enzyme) ile 60 dakika boyunca 37°C’ de inkübe edildi. Stop/waash buffer (1:10) oda sıcaklığında 10 dakika uygulandı ve kesitler anti-digoxigenin konjugatı ile 30 dakika inkübe edildi. PBS 3 ile 5 dakikalık yıkama sonrasında kesitler TUNEL pozitif hücreleri tespit etmek için DAB bileşenleri ile boyandı ve methyl green ile karşıt boyama yapıldı. Kesitler 2 farklı gözlemci tarafından incelendi ve histopatolojik bulgular ve TUNEL pozitif hücreler not edildi . Apoptag kiti ile deney gruplarının TUNEL pozitiflik (her 100 hücrede TUNEL pozitiflik gösteren hücre sayısı hesaplandı) oranları kontrol gruplarına göre kıyaslandı (121).

3.6. İSTATİSTİK;

Verilerin girilmesinde SPSS® 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Gruplara ait değerlerin dağılımında non-parametrik testler kullanıldı. İkiden fazla gruplar arası değişkenlerin karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı ve P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplardan en az birinin diğerlerinden farklı olması halinde (p<0.05) Post Hoc ikili karşılaştırmalar için, 6 gruplu çalışmamızda (p) değeri Bonferroni metoduna göre düzeltilerek (15 adet ikili karşılaştırma için düzeltilmiş p<0.0033), Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar; ortalama ± standart sapma (SS) olarak verildi.

4. BULGULAR

Ortalama kan basıncı 24. saatte kontrol (Sham+salin) grubunda 130 ± 5 , Sham+T grubunda 97 ± 10 , Sham+V grubunda 91 ± 10 , ANP grubunda 84 ± 6 , ANP+T grubunda 89 ± 7 , ANP+V grubunda 85 ± 2 mmHg idi. Ortalama kan basıncı akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre oldukça düşüktü. Değerlerin karşılaştırılması sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülürken ($P < 0.05$) grupların ikili karşılaştırılmalarında fark tespit edilmedi ($P > 0.0033$), (Şekil 4, Tablo 13).



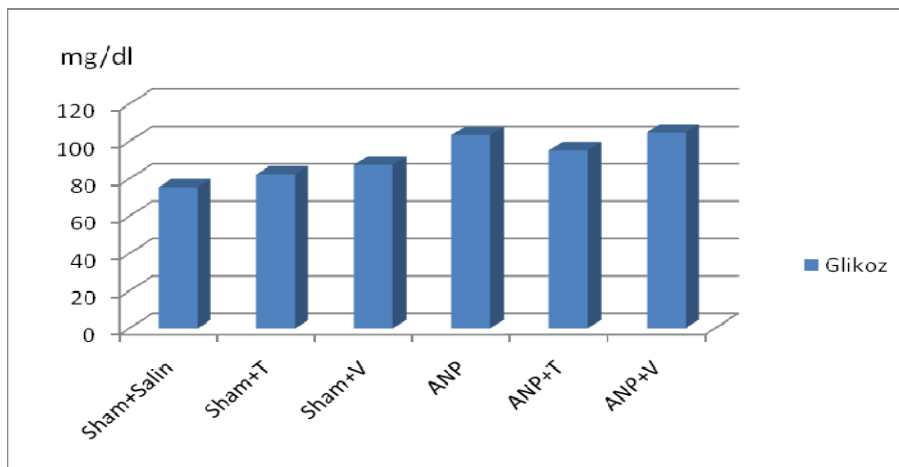
* $P < 0.05$

Şekil 4. 24. Saatteki ortalama kan basıncı değerleri

Tablo 13. Kan basıncı, idrar volümü, kan biyokimya, IL-6 ve kan gazı değerleri

	Sham+salin (n-6)	Sham+T (n-6)	Sham+V (n-6)	ANP (n-6)	ANP+T (n-6)	ANP+V (n-6)
Kan Basıncı	130±5	97±10	91±10	84±6	89±7	85±2
Glukoz	75±7	82±21	87±8	103±13	95±5	104±8
Amilaz	833±194	1043±155	1118±168	5387±3746	2453±365	6571±1477
Üre	16.8±4.4	18.8±2	22.7±4.9	38.5±25.4	28.3±13.4	47.2±7.8
Kreatinin	0.36±0.05	0.27±0.05	0.32±0.07	0.4±0.22	0.3±0.1	0.51±0.23
ALT	55±27	35±10	47±4.4	256±143	158±134	233±84
Kalsiyum	9.8±0.5	9.2±0.3	9.4±0.5	7.6±0.6	8.3±0.8	7.1±0.8
PO₂	98±1.3	104±17.4	107±17.5	93±5.5	94±5.98	92±11.1
PCO₂	37.2±1.33	38.2±3.49	38.9±3.67	40.6±4.62	39.6±1.81	40.5±4.89
PH	7.36±0.03	7.38±0.04	7.36±0.03	7.31±0.01	7.35±0.05	7.31±0.01
LDH	1738±382	1880±338	2080±275	4017±2129	3230±651	4109±831
BAL LDH	301±138	295±118	241±82	1185±406	729±183	1199±175
IL-6	159±98	170±167	203±134	275±228	217±151	282±36
İdrar	1±0.15	0.65±0.1	0.48±0.12	0.21±0.12	0.5±0.13	0.2±0.09

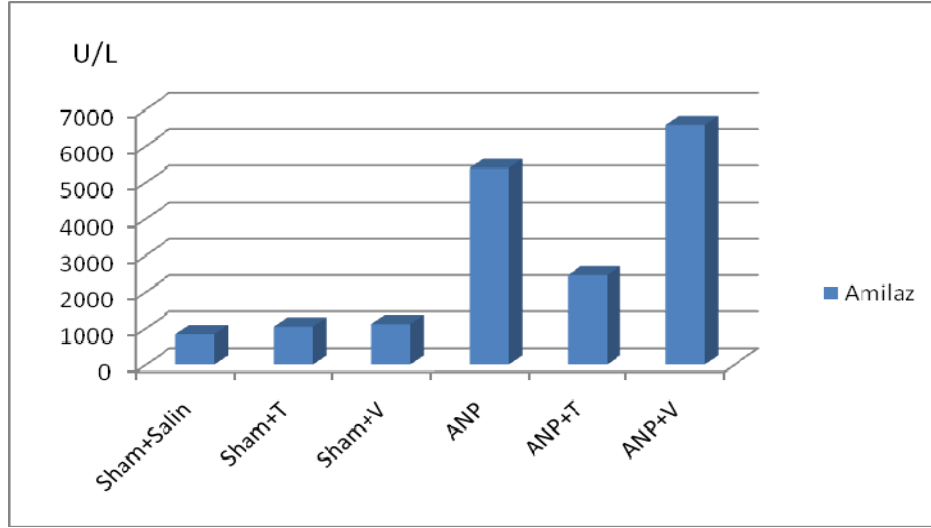
Serum glukoz değerleri Sham+salin grubunda 75±7mg/dl, Sham+T grubunda 82±21mg/dl, Sham+V grubunda 87±8 mg/dl, ANP grubunda 103±13mg/dl ve ANP+T grubunda 95±5 mg/dl, ANP+V grubunda 104±8 mg/dl olarak bulundu. Ortalama kan glukoz değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti ($P<0.05$), (Şekil 5, Tablo 13).



* $P<0.05$

Şekil 5. Serum glukoz değerleri

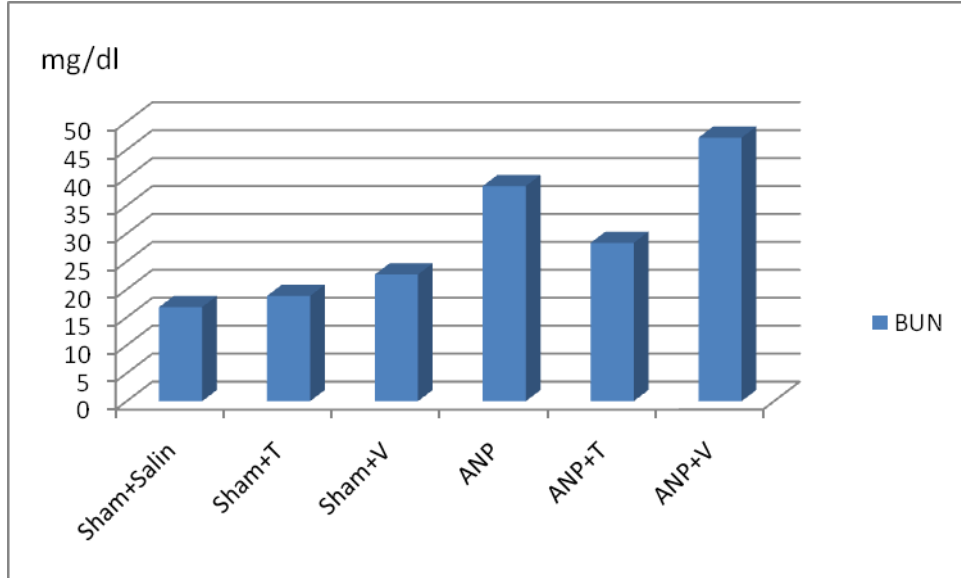
Serum amilaz değerleri Sham+salin grubunda 833 ± 194 U/L, Sham+T grubunda 1043 ± 155 U/L, Sham+V grubunda 1118 ± 168 U/L, ANP grubunda 5387 ± 3746 U/L ve ANP+T grubunda 2453 ± 365 U/L, ANP+V grubunda 6571 ± 1477 U/L olarak bulundu. Ortalama serum amilaz değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti ($P<0.05$), (şekil 6, Tablo 13).



* $P<0.05$

şekil 6. Serum amilaz değerleri

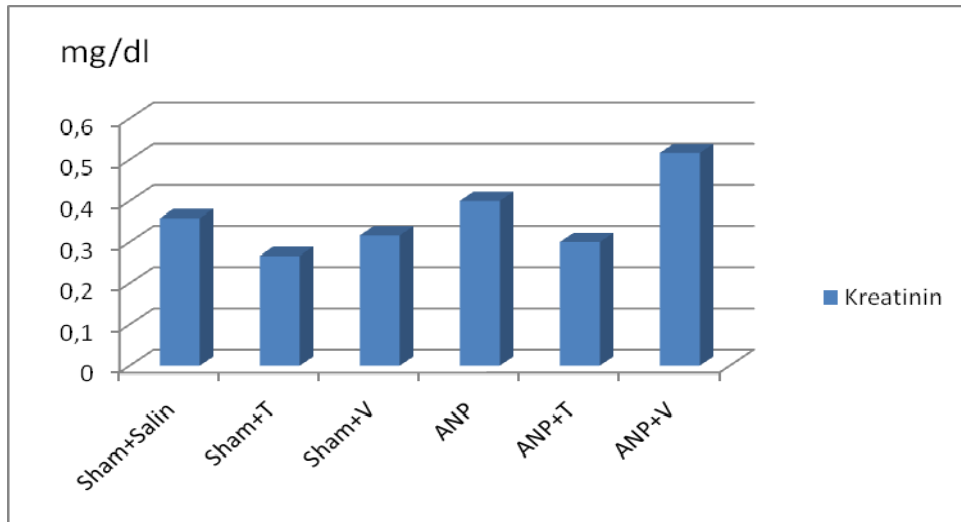
Serum BUN değerleri, Sham+salin grubunda 16.8 ± 4.4 mg/dl, Sham+T grubunda 18.8 ± 2 mg/dl, Sham+V grubunda 22.7 ± 4.9 mg/dl, ANP grubunda 38.5 ± 25.4 mg/dl ve ANP+T grubunda 28.3 ± 13.4 mg/dl, ANP+V grubunda 47.2 ± 7.8 mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum BUN değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda anlamlı olarak yüksekti ($P<0.05$), (şekil 7, Tablo 13).



*P<0.05

Şekil 7. Serum BUN değerleri

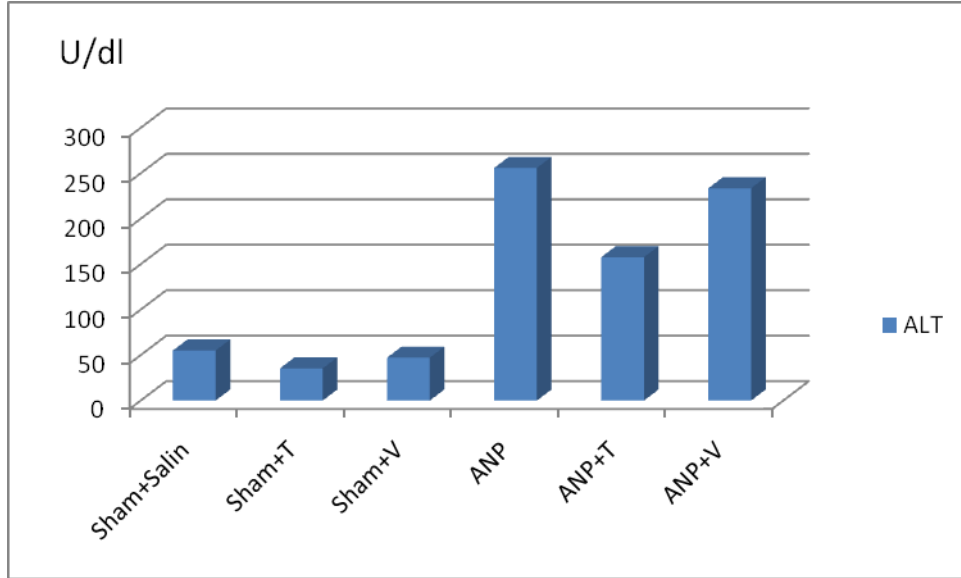
Serum kreatinin değerleri, Sham+salin grubunda 0.36 ± 0.05 mg/dl, Sham+T grubunda 0.27 ± 0.05 mg/dl, Sham+V grubunda 0.32 ± 0.07 mg/dl, ANP grubunda 0.4 ± 0.22 mg/dl ve ANP+T grubunda 0.3 ± 0.1 mg/dl, ANP+V grubunda 0.5 ± 0.23 mg/dl olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. ($P > 0.05$), (Şekil 8, Tablo 13).



Şekil 8. Serum kreatinin değerleri

Serum ALT değerleri, Sham+salin grubunda 55 ± 27 U/dl, Sham+T grubunda 35 ± 10 U/dl, Sham+V grubunda 47 ± 4.4 U/dl, ANP grubunda 256 ± 143 U/dl ve ANP+T

grubunda 158 ± 134 U/dl, ANP+V grubunda 233 ± 84 U/dl olarak bulundu. Ortalama serum ALT değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda anlamlı olarak yüksekti ($P < 0.05$), (şekil 9, Tablo 13).



* $P < 0.05$

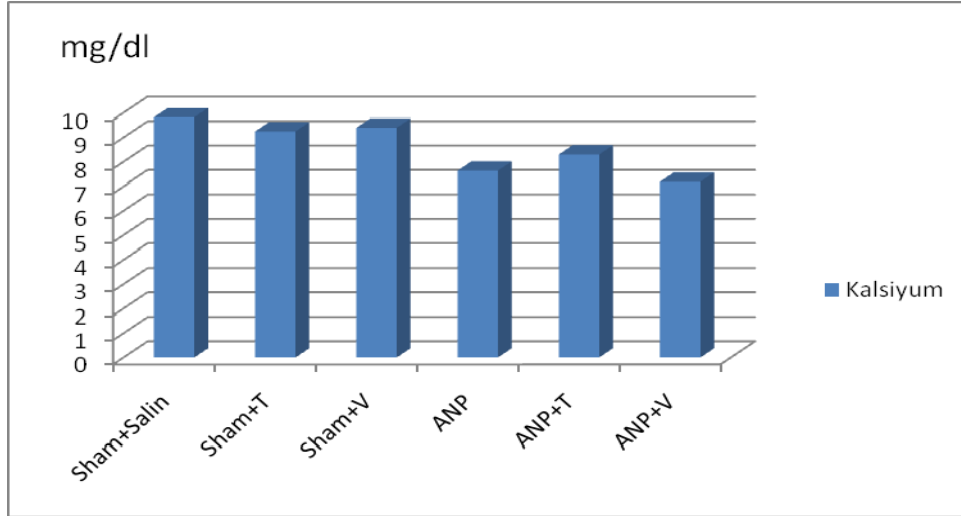
şekil 9. Serum ALT değerleri

Serum kalsiyum değerleri, Sham+salin grubunda 9.8 ± 0.5 mg/dl, Sham+T grubunda 9.2 ± 0.3 mg/dl, Sham+V grubunda 9.4 ± 0.5 mg/dl, ANP grubunda 7.6 ± 0.6 mg/dl ve ANP+T grubunda 8.3 ± 0.8 mg/dl, ANP+V grubunda 7.1 ± 0.8 mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum kalsiyum değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü ($P < 0.05$) (şekil 10, Tablo 13).

Arteriyel kan gazlarından PO₂ değerleri, Sham+salin grubunda 98 ± 1.3 mmHg, Sham+T grubunda 104 ± 17.4 mmHg, Sham+V grubunda 107 ± 17.5 mmHg, ANP grubunda 93 ± 5.5 mmHg ve ANP+T grubunda 94 ± 5.98 mmHg, ANP+V grubunda 92 ± 11.1 mmHg olarak bulundu. Kan PO₂ değerleri yönünden gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > 0.05$), (şekil 11, Tablo 13).

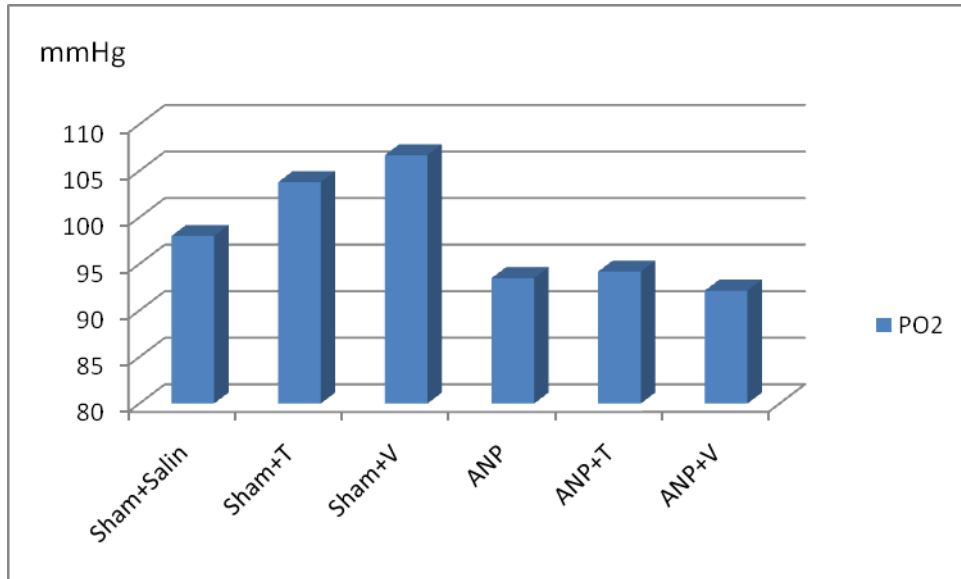
Arteriyel kan gazlarından PCO₂ değerleri, Sham+salin grubunda 37.2 ± 1.33 mmHg, Sham+T grubunda 38.2 ± 3.49 mmHg, Sham+V grubunda 38.9 ± 3.67 mmHg, ANP grubunda 40.6 ± 4.62 mmHg ve ANP+T grubunda 39.6 ± 1.81 mmHg, ANP+V grubunda 40.5 ± 4.89 mmHg olarak bulundu. PCO₂ seviyesi yönünden gruplar arasında istatiksel

olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($P>0.05$), (Şekil 12, Tablo 13).

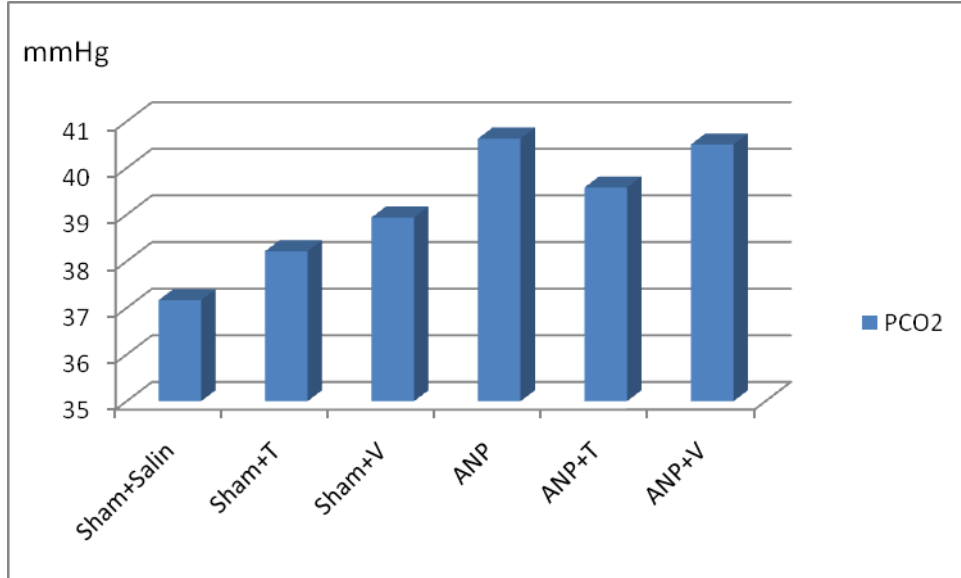


* $P<0.05$

Şekil 10. Serum kalsiyum değerleri

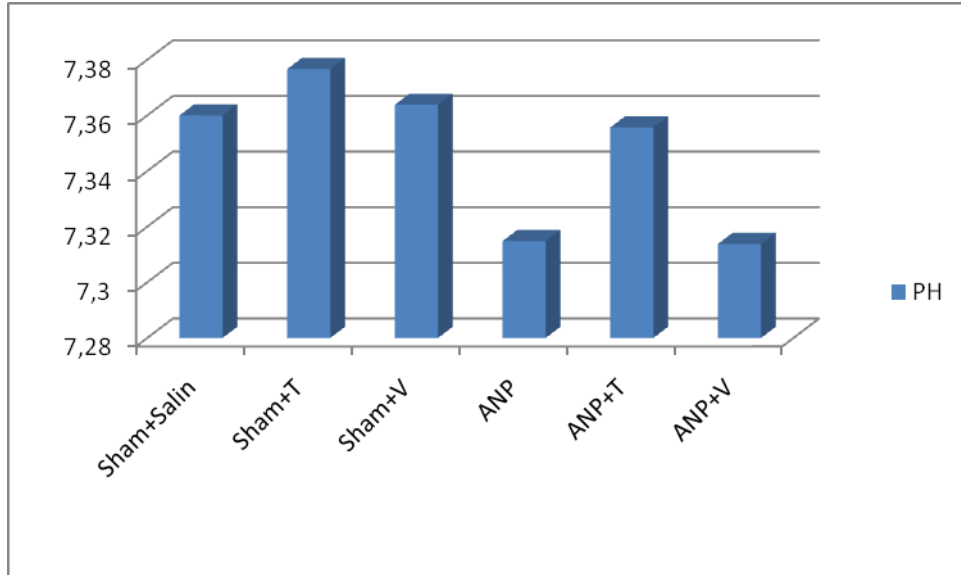


Şekil 11. Kan PO2 değerleri



Şekil 12. Kan PCO2 değerleri

Arteriyel kan gazlarından pH değerleri Sham+salin grubunda 7.36 ± 0.03 , Sham+T grubunda 7.38 ± 0.04 , Sham+V grubunda 7.36 ± 0.03 , ANP grubunda 7.31 ± 0.01 ve ANP+T grubunda 7.35 ± 0.05 , ANP+V grubunda 7.31 ± 0.01 olarak bulundu. Kan pH seviyesi ANP+V , ANP gruplarında diğer pankreatitli grup olan ANP+T ve Sham gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktü ($P < 0.05$), (Şekil 13, Tablo 13).

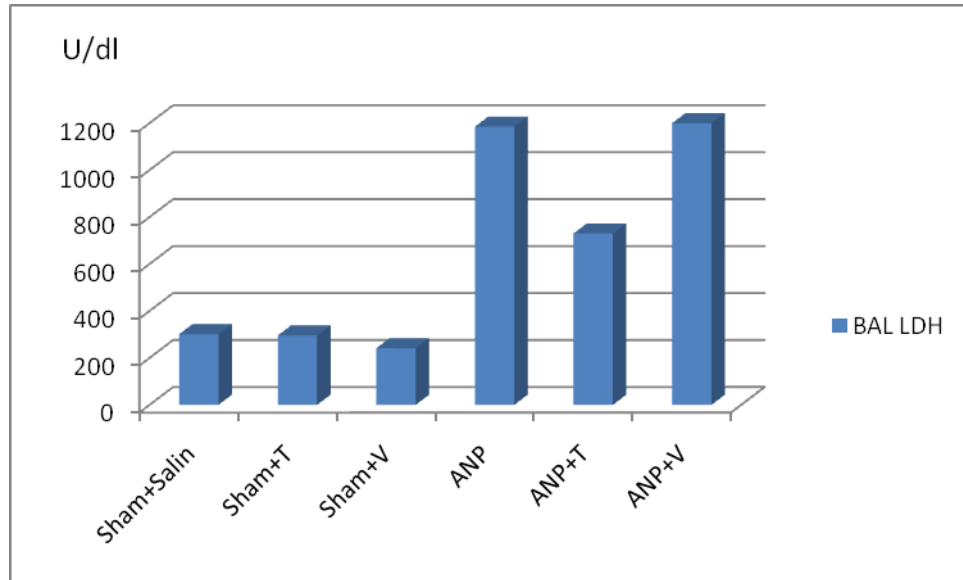


* $P < 0.05$

Şekil 13. Kan pH değerleri

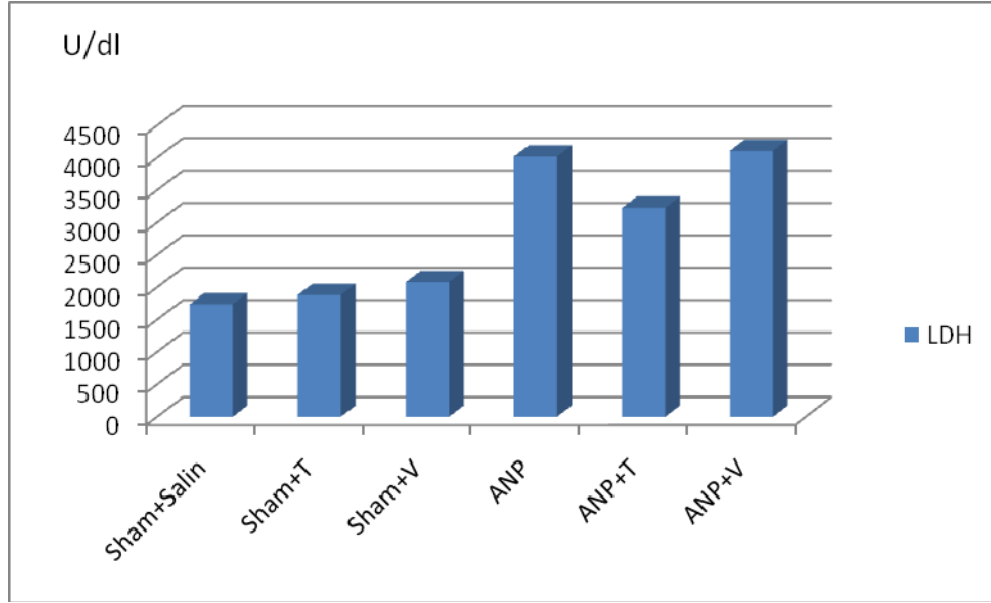
BAL sıvısından çalışılan LDH değerleri, Sham+salin grubunda 301 ± 138 U/L, Sham+T grubunda 295 ± 118 U/L, Sham+V grubunda 241 ± 82 U/L, ANP grubunda 1185 ± 406 U/L ve ANP+T grubunda 729 ± 183 U/L, ANP+V grubunda 1199 ± 175 U/L olarak bulundu. Ortalama BAL LDH değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre anlamlı olarak yükseldi ($P < 0.05$), (Şekil 14, Tablo 13).

Serum LDH değerleri Sham+salin grubunda 1738 ± 382 , Sham+T grubunda 1880 ± 338 , Sham+V grubunda 2080 ± 275 , ANP grubunda 4017 ± 2129 , ANP+T grubunda 3230 ± 651 ve ANP+V grubunda 4109 ± 831 olarak bulundu. Ortalama serum LDH değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda anlamlı olarak yükseldi ($P < 0.05$), (Şekil 15, Tablo 13).



* $p < 0.05$

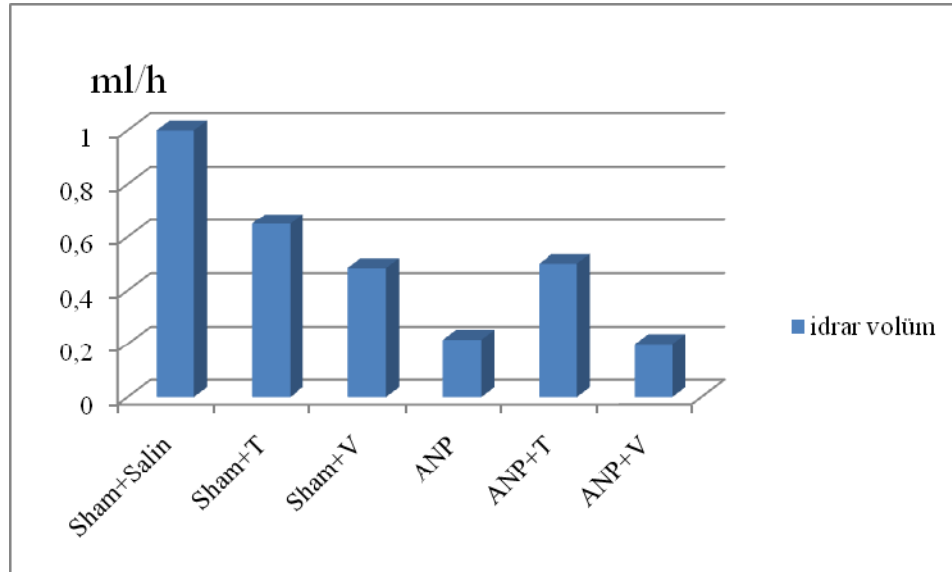
Şekil 14. BAL LDH değerleri



*P<0.05

Şekil 15. Serum LDH değerleri

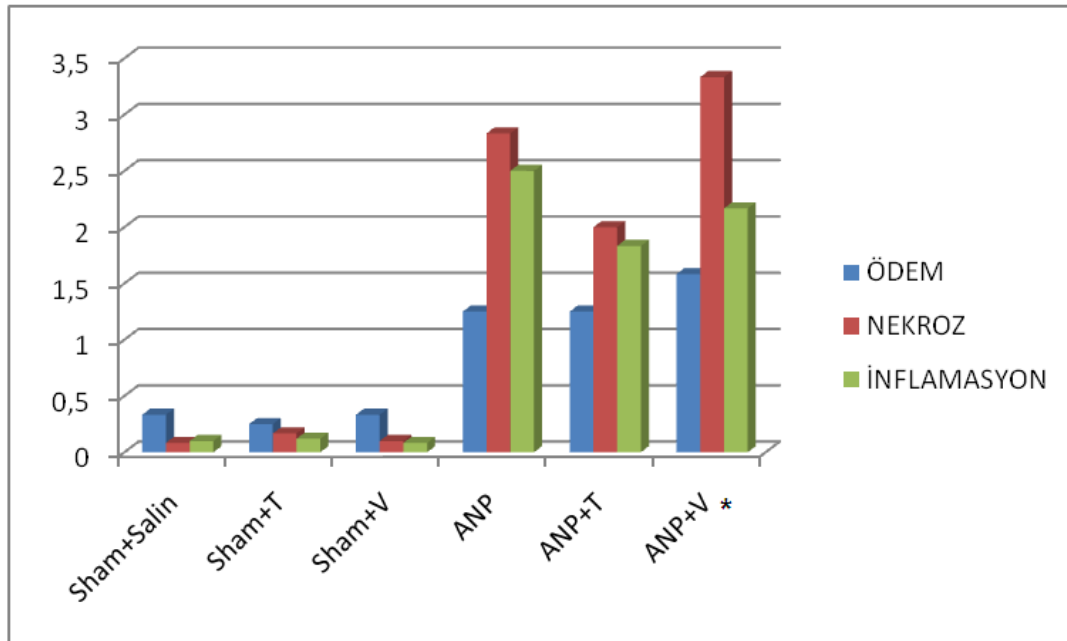
Ratlarda saatlik idrar volümleri Sham+salin grubunda 1 ± 0.15 ml/h, Sham+T grubunda 0.65 ± 0.1 ml/h, Sham+V grubunda 0.48 ± 0.12 ml/h, ANP grubunda 0.21 ± 0.12 ml/h, ANP+T grubunda 0.5 ± 0.13 ml/h ve ANP+V grubunda 0.2 ± 0.09 ml/h olarak bulundu. Ortalama saatlik idrar volümleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($P<0.05$), (Şekil 16, Tablo 13).



*P<0.05

Şekil 16. Ratlarda saatlik idrar volümleri

Ratlardan alınan pankreas dokuları ışık mikroskopi altında ödem, nekroz ve inflamasyon şiddetine göre derecelendirildi (Tablo 14). Sham+salin grubunda ödem 0.33 ± 0.26 , nekroz 0.08 ± 0.2 , inflamasyon 0.10 ± 0.14 , Sham+T grubunda ödem 0.25 ± 0.27 , nekroz 0.17 ± 0.41 , inflamasyon 0.12 ± 0.21 , Sham+V grubunda ödem 0.33 ± 0.26 , nekroz 0.10 ± 0.03 , inflamasyon 0.08 ± 0.2 , ANP grubunda ödem 1.25 ± 0.69 , nekroz 2.83 ± 1.29 , inflamasyon 2.5 ± 0.44 , ANP+T grubunda ödem 1.25 ± 0.52 , nekroz 2 ± 1.52 , inflamasyon 1.83 ± 0.75 ve ANP+V grubunda ödem 1.58 ± 0.49 , nekroz 3.3 ± 0.93 , inflamasyon 2.17 ± 0.41 idi. ANP grubunun ödem, nekroz ve inflamasyon açısından diğer gruplar ile karşılaştırıldığında Sham+salin, Sham+T, Sham+V gruplarında inflamasyon oranlarıyla, Sham+salin, Sham+V gruplarında nekroz oranlarıyla yüksek istatistiksel anlam taşıyordu ($P < 0.0033$). ANP+T grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ise Sham+salin, Sham+T, Sham+V gruplarında sadece inflamasyon oranlarıyla yüksek istatistiksel anlam taşıyordu ($P < 0.0033$). ANP+V grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında ise ilk üç grup olan Sham gruplarıyla ödem, nekroz, inflamasyon oranlarında istatistiksel olarak yüksek anlamlı farklar bulunmuştur ($P < 0.0033$). Ödem, nekroz, inflamasyon oranları akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına kıyasla yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($P < 0.05$) (Şekil 17, Tablo 14).



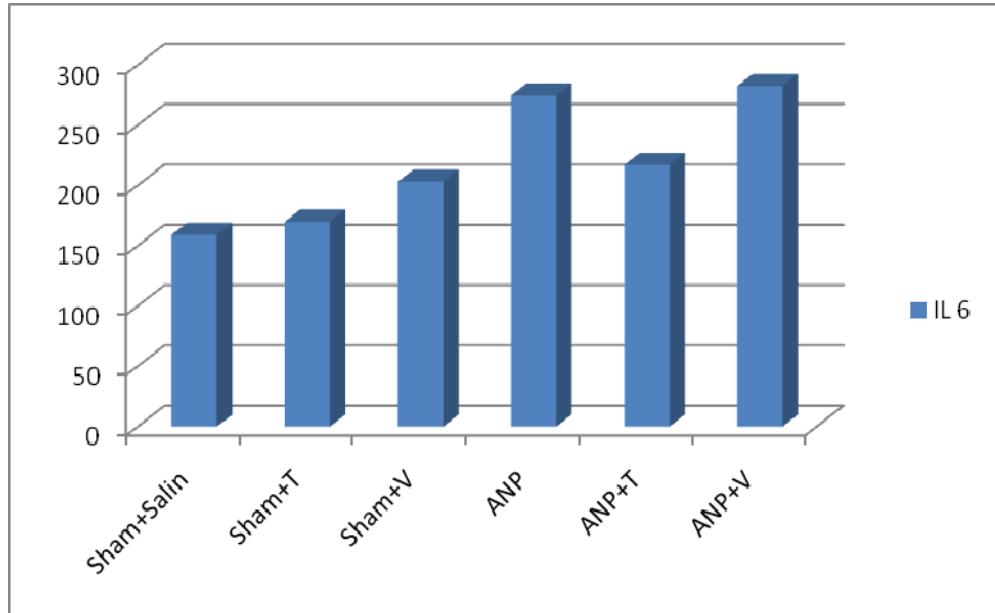
* $P < 0.0033$

Şekil 17. Pankreasa ait patolojik çalışma sonuçları

Tablo14 . Pankreas dokularının patolojik incelemesi

	Sham+sali n (n-6)	Sham+T (n-6)	Sham+V (n-6)	ANP (n-6)	ANP+T (n-6)	ANP+V (n-6)
Ödem	0.33±0.26	0.25±0.27	0.33±0.26	1.25±0.69	1.25±0.52	1.58±0.49
Nekroz	0.08±0.2	0.17±0.41	0.10±0.03	2.83±1.29	2±1.52	3.3±0.93
İnflamasyon	0.10±0.14	0.12±0.21	0.08±0.2	2.5 ±0.44	1.83±0.75	2.17±0.41

Serum IL-6 değerleri, Sham+salin grubunda 159±98, Sham+T grubunda 170±167, Sham+V grubunda 203±134, ANP grubunda 275±228, ANP+T grubunda 217±151 ve ANP+V grubunda 282±36 olarak bulundu. Serum IL-6 değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$), (Şekil 18, Tablo 13).



Şekil 18. Serum IL-6 değerleri

MDA- Akciğer değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$) (Şekil 19, Tablo 15).

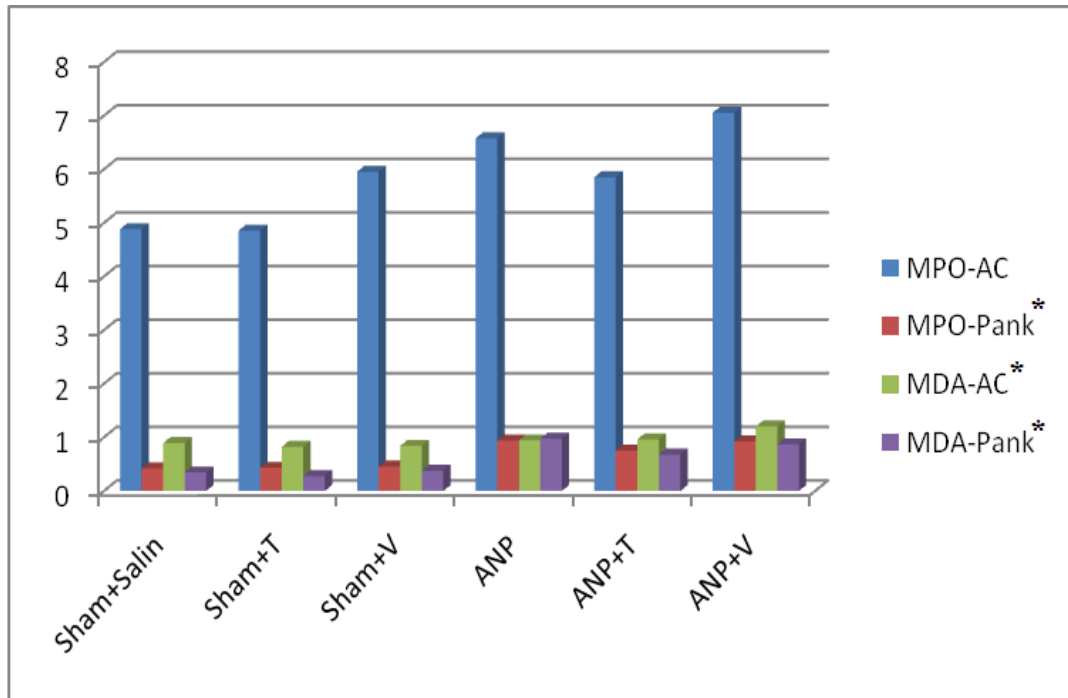
MPO- Pankreas değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$) (Şekil 19, Tablo 15).

MDA- Pankreas değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$) (Şekil 19, Tablo 15).

MPO- Akciğer değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($P > 0.05$) (Şekil 19, Tablo 15).

Tablo 15. Akciğer ve pankreasta MPO ve MDA değerleri

	Sham+salin (n-6)	Sham+T (n-6)	Sham+V (n-6)	ANP (n-6)	ANP+T (n-6)	ANP+V (n-6)
MPO- Akciğer	4.88±1.66	4.85±0.81	5.95±1.26	6.58±3.7	5.85±0.77	7.05±1.55
MDA- Akciğer	0.89±0.13	0.82±0.08	0.84±0.09	0.94± 0.13	0.96±0.14	1.20±0.40
MPO- Pankreas	0.42±0.15	0.43±0.14	0.46±0.13	0.94±0.17	0.75±0.14	0.92±0.34
MDA- Pankreas	0.34±0.13	0.28±0.08	0.38±0.17	0.98±0.41	0.68±0.14	0.87±0.22



$P < 0.05$

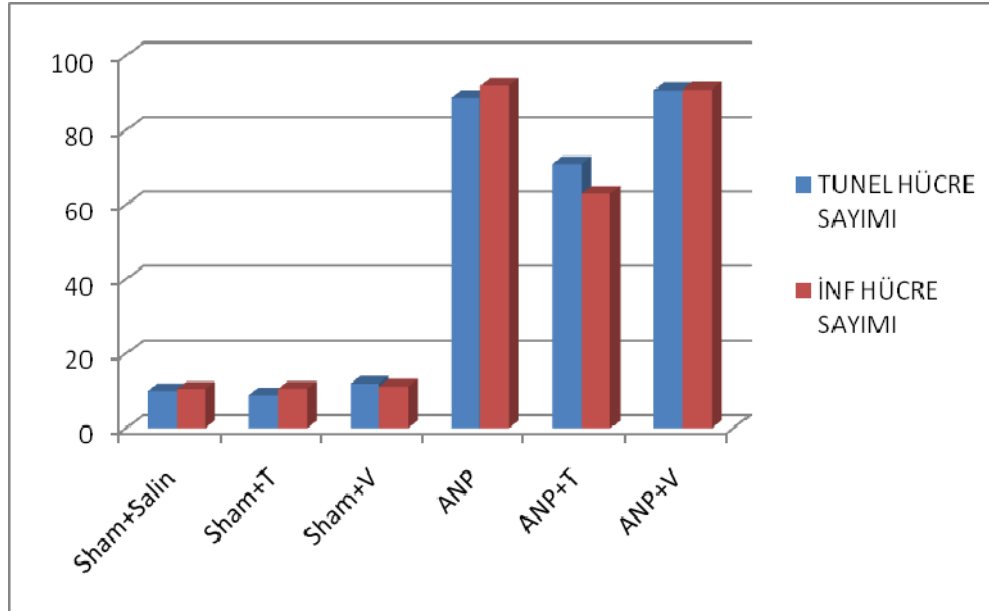
Şekil 19. MPO ve MDA değerlerinin gruplara dağılımı

Pankreatik dokudaki apoptotik aktivite değerlendirildiğinde; Akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre Tunel pozitif hücre sayımı ve inflamatuvar hücre sayımı anlamlı olarak yüksekti ($P < 0.05$). ANP+T grubunda apoptotik aktivitenin

ANP ve ANP+V gruplarına göre daha düşük olduğu, fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0.0033$). ANP+V grubundaki apoptotik aktivitenin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ANP grubu ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olduğu tespit edildi ($p>0.0033$) (Tablo 16, Sekil 20) (Resim 5a, 5b,6a,6b,7a,7b,8a,8b,9a,9b,10a,10b).

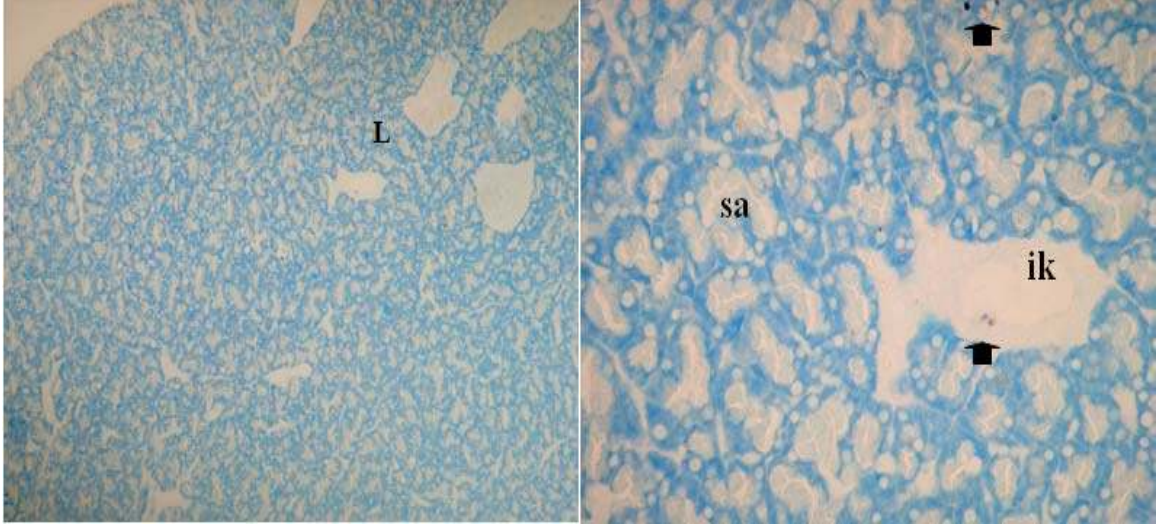
Tablo 16. Pankreatik doku hücre apoptotik aktivite sonuçları ($\pm$ Standart deviasyon)

	Sham+salin (n-6)	Sham+T (n-6)	Sham+V (n-6)	ANP (n-6)	ANP+T (n-6)	ANP+V (n-6)
Tunel hücre sayımı	10 $\pm$ 2.6	8.83 $\pm$ 1.94	12 $\pm$ 3.74	88.8 $\pm$ 2.64	71 $\pm$ 10.35	90.8 $\pm$ 3.66
İnflamatuvar Hücre sayımı	10.5 $\pm$ 1.88	10.6 $\pm$ 3.5	11.17 $\pm$ 3.76	92 $\pm$ 2.37	63 $\pm$ 19.95	91 $\pm$ 6.00



* $P<0.05$

Şekil 20. Apoptotik aktivite düzeylerini gösteren histopatolojik analiz sonuçları

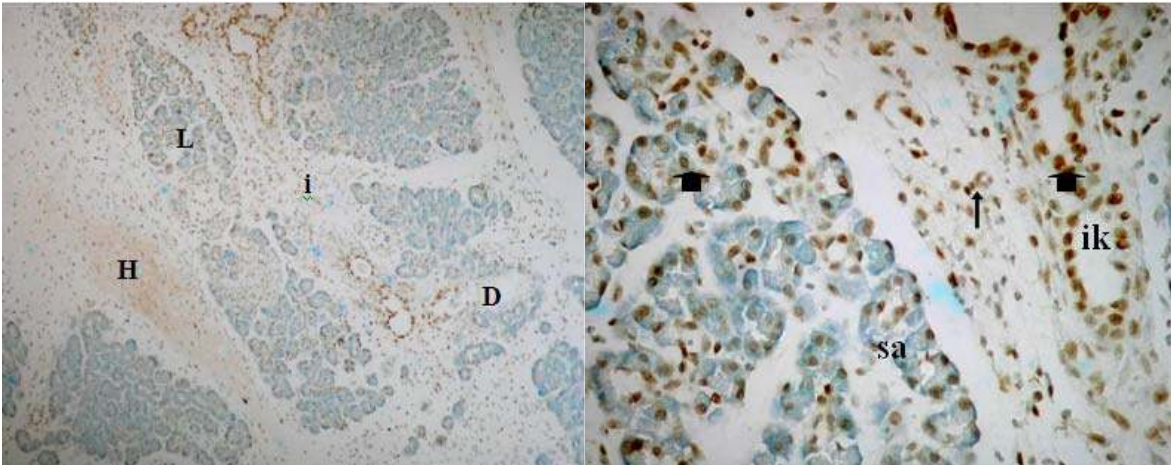


Resim 5a

Resim 5b

Resim 5: 5a: Kontrol grubu pankreas. **L:** pankreas lobülleri. TUNEL yöntemi X100. Resim 5b: Kontrol grubu pankreas. ➡: Tunel pozitif hücre, **sa:** seröz asinüsler , **ik:** intra lobüler kanal TUNEL yöntemi X400.

Sham+Salin grubu pankreas dokusunda lobüllerin ve seröz asinüslerin yapısının normal olduğu (Resim 5a) ve asinüs hücreleri ve kanal hücrelerinde Tunel pozitif hücrelerin oldukça az olduğu belirlendi. Ayrıca lobüller ve seröz asinüsler arasında inflamatuvar hücrelere rastlanmadı(Resim 5b).



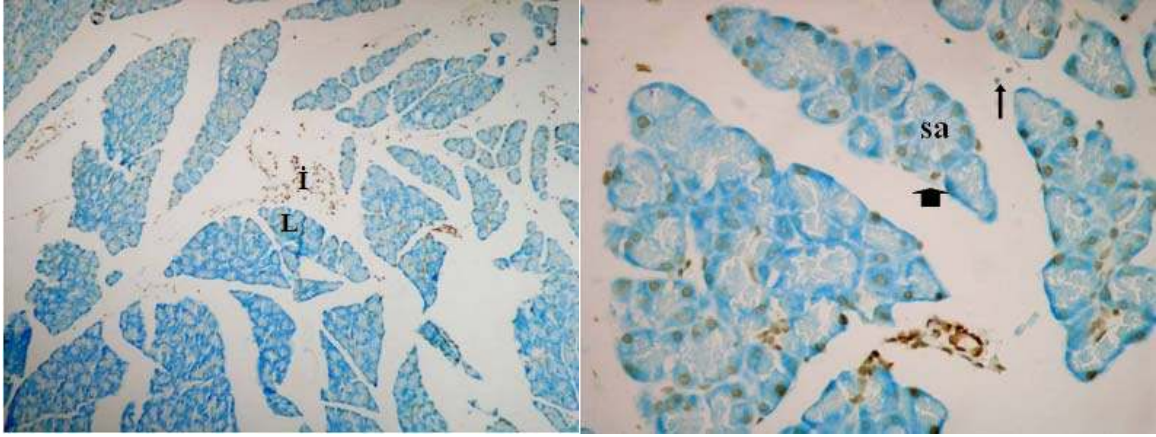
Resim 6a

Resim 6b

Resim 6: 6a: Pankreatit grubu pankreas. **L:** pankreas lobülleri, **H:** hemoraji, **İ:** infiltrasyon, **D:** asinüslerde dejenerasyon TUNEL yöntemi X100. Resim 6b: Pankreatit

grubu pankreas. ➡: Tünel pozitif hücre, →: inflamatuvar hücreler, **sa**:seröz asinüsler , **ik**: interlobüler kanal TUNEL yöntemi X400.

ANP grubu pankreas dokusunda lobüller arasında hemoraji ve yoğun infiltrasyon belirlendi. Ayrıca seröz asinüslerde dejenerasyon bölgeleri dikkati çekti (Resim 6a). Bunun yanında asinüs hücrelerinde, interlobüler kanal hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerinde oldukça yoğun tünel pozitif reaksiyon belirlendi (Resim 6b).

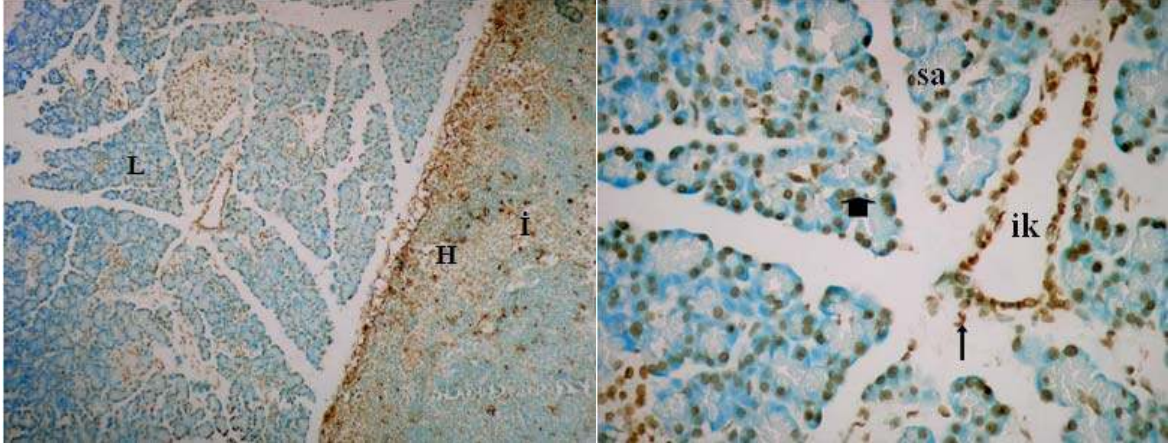


Resim 7a

Resim 7b

Resim 7: 7a: Pankreatit+topamaks grubu pankreas. **L:** pankreas lobülleri, **H:** hemoraji, **İ:** infiltrasyon TUNEL yöntemi X100. Resim 7b: Pankreatit+topamaks grubu pankreas. ➡: Tünel pozitif hücre, →: inflamatuvar hücreler, **sa**:seröz asinüsler , **ik**: intralobüler kanal TUNEL yöntemi X400.

ANP+T grubu pankreas dokusunda lobüller arasındaki hemoraji ve infiltrasyonun yok denecek kadar az olduğu, seröz asinüslerin yapısının korunduğu ve dejenerasyon bölgelerinin gözlenmediği dikkat çekti (Resim 7a). Ayrıca asinüs hücrelerinde, intralobüler kanal hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerde çok az sayıda tünel pozitif hücre dikkati çekti (Resim 7b).

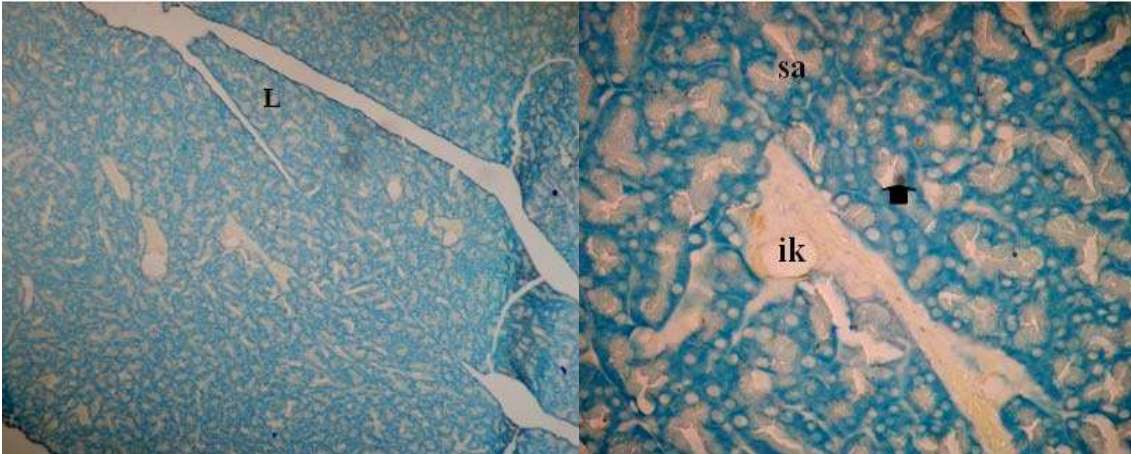


Resim 8a

Resim 8b

Resim 8: 8a: Pankreatit+VA grubu pankreas. **L:** pankreas lobülleri, **H:** hemoraji, **İ:** infiltrasyon TUNEL yöntemi X100. Resim 8b: Pankreatit+VA grubu pankreas. **➡:** Tunel pozitif hücre, **➡:** inflamatuvar hücreler, **sa:** seröz asinüsler, **ik:** interlobüler kanal TUNEL yöntemi X400.

ANP+V grubu pankreas dokusunda hemoraji ve infiltrasyon yoğun olarak gözlemlendi (Resim 8a), asinüs hücrelerinde, intra lobüler kanal hücreleri ve inflamatuvar hücrelerde pankreatit grubuna benzer şekilde oldukça fazla tunel pozitif hücre dikkati çekti (Resim 8b).

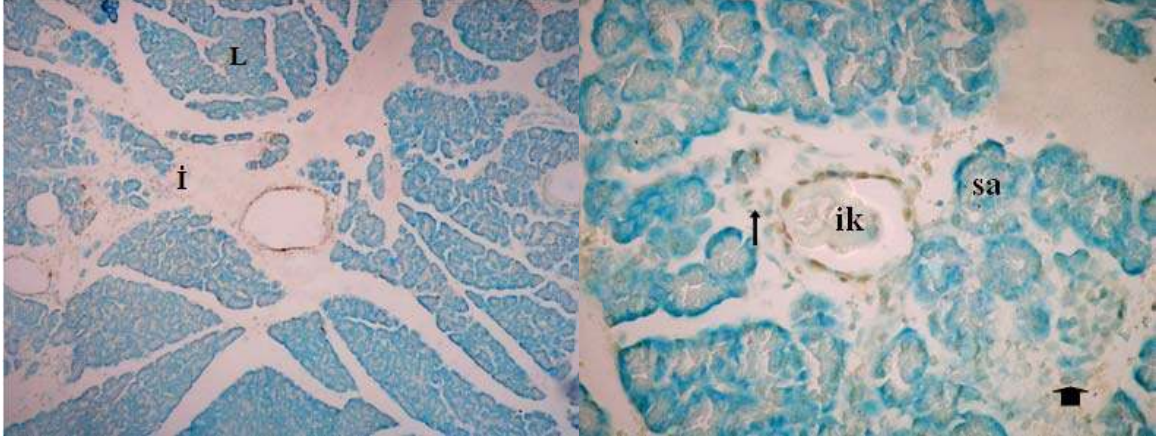


Resim 9a

Resim 9b

Resim 9: 9a: VA grubu pankreas. **L:** pankreas lobülleri, TUNEL yöntemi X100. Resim 9b: VA grubu pankreas. **➡:** Tunel pozitif hücre, **sa:** seröz asinüsler, **ik:** interlobüler kanal TUNEL yöntemi X400.

Sham+V grubu pankreas dokusunda lobüller arasında hemoraji gözlenmezken yok denecek kadar az oranda infiltrasyon belirlendi (Resim 9a). Asinüs hücreleri, interlobüler kanal hücreleri ve inflamatuvar hücrelerde kontrol grubuna benzer şekilde az sayıda tunel pozitif hücre tespit edildi (Resim 9b).



Resim 10a

Resim 10b

Resim10: 10a: Topamax grubu pankreas. **L:** pankreas lobülleri, **İ:** infiltrasyon TUNEL yöntemi X100. Resim 10b: Topamax grubu pankreas. **➡:** Tunel pozitif hücre, **→:** inflamatuvar hücreler, **sa:**seröz asinüsler , **ik:** interlobüler kanal TUNEL yöntemi X400.

Sham+T grubu pankreas dokusunda lobüllerin ve seröz asinüslerin yapısının normal olduğu (Resim 10a) ve asinüs hücreleri ve kanal hücrelerinde Tunel pozitif hücrelerin oldukça az olduğu belirlendi. Ayrıca lobüller ve seröz asinüsler arasında inflamatuvar hücrelere rastlanmadı (Resim 10b).

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit; spesifik bir tedavisi olmayan ve mortalitesi yüksek olan önemli bir hastalıktır. Akut pankreatitli hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli faktörler arasında şok, kardiovasküler bozukluklar, solunum ve böbrek yetmezliği, kalsiyum dengesindeki değişiklikler, koagülopati, karaciğer fonksiyon bozuklukları, intrapankreatik enzim aktivasyonu ve iskemi sayılabilir (122).

Kesin tedavilerin geliştirilebilmesindeki en önemli sorun, bozukluğun patogenezi kavramamızdaki zorluklardır. Son yıllarda bu bozukluğun altında yatan anahtar süreçlerin mekanizmalarını açığa çıkarmada önemli aşamalar kaydedilmiştir. Bu mekanizmaların rollerinin daha iyi anlaşılması, yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesini sağlayabilecektir (123-125).

Çocuklarda en sık akut pankreatit yapan ilaç bir antikonvülzan olan valproattır. İlacın kullanım süresi ve dozu ile akut pankreatit gelişimi arasındaki ilişki yapılan bu çalışmalarda gösterilememiştir. İlaça bağlı pankreatitin mekanizması hakkında çeşitli spekülasyonlar olmasına rağmen, bu konudaki teoriler ilacın ve/veya metabolitlerinin hücre metabolizması üzerine etkilerine dayandırılmaktadır (22,24,25,125-127).

Pankreatitli olgularda idiosinkratik reaksiyonlarla pankreatiti ağırlaştırabilen ve hatta kullanımına bağlı olarak pankreatit oluşturabilen VA'nın bu etkilerini ve akut pankreatitle olası ilişkisini 1979 yılında Bataladen, Camfi ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (104,113).

Torelli ve arkadaşları tarafından 63 hastalık bir seride yapılan çalışmada, VA alımı öncesi ve sonrasında serum amilaz düzeyleri ölçülmüş, bulunan değerler normal limitlerde olsa da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hastaların bir grubunda da hepatotoksik etkiler görülmüş ve bu durumun fetal hepatik yetmezlik meydana getirebileceği bildirilmiştir(114). Çalışmamızda serum amilaz ve ALT değerleri sham grupları ile karşılaştırıldığında pankreatit + V grubunda Torelli ve arkadaşlarını destekler şekilde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P<0.05$). Pankreatit + V grubunun tersine pankreatit + T grubunda amilaz değerlerinin belirgin bir düşüş

gösterdiği tespit edilmişse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.0033$). Serum ALT değerlerinde de belirgin olmayan bir azalma mevcuttur.

Akut pankreatitte lipid peroksidasyonunun artması ve pankreatit şiddeti ile oksidatif stress arasında bir korelasyon olduğu bilinmektedir (134). Weber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akut pankreatitte oksijen türevleri membran lipidlerinin belirgin peroksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir. MPO aktivitesi; nötrofil infiltrasyon düzeyinin ve dolayısıyla inflamasyon aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. MPO aktivitesi özellikle ANP'te pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Pankreatik dokuda gelişen nekroz sonrası oluşan lipid peroksidasyon düzeyinin ve oluşan serbest oksijen radikallerinin etkinliğinin belirlenmesini sağlar (137).

Valproatın pankreatit oluşturmadaki asıl sebep, oluşan serbest radikallerin pankreasa olan direkt toksik etkileridir (115). Pankreatitlerin valproik asit kullanımıyla ilişkilerini araştıran klinik çalışmalarda, VA ile ilişkili akut pankreatitin mekanizması; serbest radikallerin pankreas hücre membranına direkt toksik etkileri ile superoxide dismutas(SOD), catalase(CAT) ve glutatyon peroksidazı azaltarak oluşturduğu sonucuna ulaşılmışlardır (104,113,115,116). Bu çalışmada membran lipidlerinin belirgin peroksidasyonunun ve nötrofil infiltrasyon düzeyinin, dolayısıyla inflamasyon aktivitesinin bir göstergesi olan MDA, MPO parametrelerinde (Akciğer MPO değerleri anlamsız bulundu ($P>0.05$)) sham ve pankreatit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($P<0.05$). ANP + topiramet grubunda, ANP ve ANP + valproat grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma olduğu görüldü ($P>0.0033$).

Pankreatit, immünolojik mekanizmaların rol aldığı vakalarda, ilaca başlandıktan sonraki birkaç hafta içerisinde, valproik asit, didanosine gibi toksik mekanizmaların rol aldığı vakalarda ise birkaç ay içinde ortaya çıkmaktadır (24).

Topiramet kullanımı ile pankreatit ilişkisi literatürde bildirilmemiştir. Ancak, pankreatit fizyopatolojisinde inflamasyonun önemi tartışmasız olduğundan topirametin olası olumlu etkisi beklenebilir (30-33).

Topiramet beyindeki gerek epilepsiye bağlı olarak gelişen gerekse de deneysel oluşturulan beyin hasarlanmaları sonrası apoptotik aktiviteyi azaltarak etki gösterdiği, primer nöroproteksiyon (hasarı azaltarak yaptığı nöbet azaltıcı etki) ve sekonder

nöroproteksiyonla (aktive edilmiş hücre ölümü yolu ile oluşturulan nöbetlere etkisi) indüklenmiş hücre ölümüne bağlı nöbette azaltıcı etki gösterebileceğini Park ve arkadaşlarının çalışma sonuçları göstermektedir. Topiramatin sadece kainik asitin indüklediği nöbetleri değil, bununla birlikte hippocampal CA3 bölgesindeki hücre ölümünü ve caspase-3 ün aktivasyonu ile ERK'ın (extracellular signal-regulated protein kinase) fosforilasyonunun indüklediği nöbetleri de azalttığı görülmüştür (109).

Kurul ve arkadaşları, hiperoksik beyin hasarı üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, topiramatin, hipokampusta (Beynin konuşma, bilgi işlem, görsel algı, mekansal bellek için önemli bir alanıdır.) apoptotik hücre ölümünde önemli bir azalma sağladığını bildirmişlerdir(110). M. Niebauer ve M. Gruenthal “Topiramat deneysel status epileptikus sonrası nöronal hasarı azaltır.” adlı çalışmalarında beyindeki hipokampal nöronal dejenerasyonunun azaldığını rapor etmişlerdir (128). Topiramatin hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerindeki piramidal hücrelerin yaşam sürelerini arttırdığı da bildirilmiştir (109,110,145). Sıçanlara 40 ve 320 mg/kg dozları arasında verilen topiramatin çeşitli derecelerde nöroprotektif olduğu bildirilmiştir (109,110,133,146,147).

Pankreatik nekroz akut pankreatitte prognozu belirleyen önemli parametrelerden biridir (19). Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda hücre nekrozunun önlenmesi ile akut pankreatitte klinik seyrin düzelmesi ve akut pankreatit sırasında apoptozise yol açan mekanizmalar gündeme gelmiştir (20,21). Kaiser ve arkadaşları akut pankreatitte apoptozun esas olarak pankreas kanallarının obstruksiyonu nedeniyle olduğunu ve bu fizyopatolojik olayın pankreasta atrofiye yol açtığını belirtmektedirler (144). Akut pankreatitte asiner hücre apoptozunun aslında bir savunma mekanizması olduğu, pankreasta atrofi sonucu pankreatik enzim sekresyonlarının azalacağı, böylece pankreatitin önemli komponentlerinden biri olan enzimatik faaliyetlerin şiddetini kaybedeceğini iddia eden yazarlar da vardır (128,144).

Akut pankreatitte görülen apoptoz ve hücre nekrozu morfolojik olarak farklılık gösteren hücre ölümünün iki değişik formunu oluşturur. Normal bir fizyolojik olay olan apoptozis terimi ile programlanmış hücre ölümü kastedilmekle birlikte artmış sitokinlerin (özellikle TNF-alfa) apoptozu arttırdığı kabul edilmektedir (130). Fujimoto ve arkadaşları pankreasta iskemi reperfüzyon hasarı sonrasında asiner hücrelerde artmış apoptotik aktiviteyi deneysel olarak göstermişlerdir (131).

Literatürde topiramate ve valproate'nin deneysel akut pankreatitlerde terapötik etkinliğini inceleyen çalışma yapılmamıştır. Ancak apoptotik aktivitenin azaltılmasının pankreas nekrozu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini ileri süren yayınlar mevcuttur (144-147). Bu nedenle merkezi sinir sisteminde antiapoptotik etkisi olduğu kanıtlanmış olan topiramatin pankreatitte de olumlu etkileri olabileceği varsayılarak yaptığımız bu çalışmada, apoptotik aktivitenin sham grupları ile karşılaştırıldığında pankreatit gruplarında anlamlı bir artış gösterdiği tespit edilmiştir ($P<0.05$). İkili grup karşılaştırmalarında ise; ANP +V grubunda ANP grubuyla kıyaslandığında apoptozisin minimal derecede artırdığı, ANP + T grubunda ise apoptozisin istatistiksel olarak anlamsız olsa da belirgin oranda azalttığı bulunmuştur ($P>0.0033$). Bu sonuçlar bize topiramatin apoptotik aktiviteyi artırmayacağını ve/veya azaltabileceğini göstermektedir.

LDH, doku iskemisine duyarlı bir enzimdir. LDH düzeyinin akut pankreatitli olgularda pankreatitin şiddetine bağlı olarak arttığı saptanmıştır (138). Gruplar arasındaki LDH değerlerinde sham gruplarına kıyasla pankreatit gruplarında anlamlı bir artış görülmesine rağmen ($P<0.05$) topiramatin kullanımına bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve valproate kullanımına bağlı anlamlı bir değer artışı tespit edilememiştir ($P>0.0033$). Benzer sonuçlar BAL LDH değerleri içinde tespit edilmiştir.

Pankreatite bağlı multi organ yetmezliğinin etiyolojisinde tümör nekrozis faktör-alfa ($\text{TNF-}\alpha$), IL-1, IL-6, platelet aktive edici faktör (PAF) ve nitrik oksit gibi proinflamatuvar mediatörler önemli rol oynamaktadır (139). Tripsinojen aktivatör faktör, C-reaktif protein, tümör nekroz faktör ($\text{TNF-}\alpha$), IL-6 ve IL-10 gibi bazı markırların hastalığın şiddetinin gösterilmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (12). Ancak çalışmamızdaki serum IL-6 değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($P>0.05$). Bunun saklama koşullarındaki yetersizlik nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Akut pankreatitin etyolojisinin araştırılmasında, prognozunun belirlenmesinde ve seyrinin takibinde tam kan sayımı, amilaz, ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirubinler, kan şekeri, üre, kreatinin, serum elektrolitleri kan gazları, idrar volümü, arteriyel tansiyon ve tanısal periton lavajı sıvısının incelenmesi v.b. kullanılan bazı biyokimyasal parametreler vardır. Bu parametreler doğrudan hastalıkla ilgili olmasalar dahi oldukça değerli bilgiler verirler (1,45,38,61). Çalışmamızda kreatinin, PO_2 , PCO_2 , ve pH değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). Glikoz, amilaz, ALT,

BUN, değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre daha yüksekti. Ca, arteriyel tansiyon ve saatlik idrar volüm değerleri ise düşük olarak bulundu. Bu farklar sham ve pankreatit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$). Ancak pankreatit gruplarının ikili karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($P>0.0033$).

Çalışmamızdaki doku preparatlarının histopatolojik çalışmalarında ödem, nekroz ve inflamasyonun skorlanması ile kan parametreleri arasında kısmen uyumlu sonuçlar elde edildi. Sham ve pankreatit grupları kıyaslandığında histopatolojik hasarlanmaların skorlanmış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p<0.05$). Grupların ikili karşılaştırılmalarında ; pankreatit grupları (Grup 4, 5 ve 6) ile sham grupları arasında yüksek oranda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($P<0.0033$).

Grup 4 (ANP Grubu) ile Grup 1 (sham+saline) karşılaştırıldığında anlamlı derecede nekroz ve inflamasyon artışı görüldü. Grup 4 ile Grup 2 kıyaslandığında sadece inflamasyonda anlamlı bir artış gözlendi. Grup 4 ile Grup 3'n karşılaştırılmasında ise hem nekroz hem de inflamasyon değerlerinde anlamlı yükselme tespit edilmiştir ($P<0.0033$). Bu sonuçlar topiramatin apoptozisi azaltıcı etkilerini destekler niteliktedir.

Grup 5 (ANP+Topiramat), sham grupları ile karşılaştırıldığında sadece inflamasyonda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($P<0.0033$). Nekroz ve ödem gelişiminde, topiramatin antiapoptotik etkisini destekler biçimde (istatistiksel olarak anlamsız) bir artış tespit edilmiştir.

Grup 6 (ANP+Valproat), sham grupları ile karşılaştırıldığında ödem, nekroz, ve inflamasyonda anlamlı derecede yüksek oranda artış gözlenmiştir ($P<0.0033$). Pankreatit gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($P>0.0033$). Bu tablo valproatın pankreatitin prognozu üzerinde olumsuz etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Bu alışma sonucunda klinik olarak farklı kullanım alanları bulunan topiramat ve valproatın akut nekrotizan pankreatitteki etkilerine bakıldığında valproatın klinik tabloyu daha da ağırlaştırabileceği, topiramatin ise klinik tabloyu hafifletebileceği histopatolojik skorlarındaki yüksek anlamlı istatistiksel veriler ile desteklenmeye çalışılmıştır.

Bu deneysel çalışma sonucunda akut pankreatitli hastalarda ek olarak antiepileptik ilaç kullanmayı gerektirecek bir durumla karşılaşıldığında topiramatin tercih edilmesinin faydalı olabileceği kanısına vardık. Çalışmamız ilerde yapılacak klinik, prospektif, randomize çalışmalarla desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Ortalama kan basıncı, kalsiyum değerleri, pH, arteriyel tansiyon ve saatlik idrar volümleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre oldukça düşük olarak tespit edildi. Değerlerin karşılaştırılması sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($P<0.05$). Ancak pankreatit gruplarının ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($P>0.0033$).
2. Ortalama kan glukoz değerleri, BUN, kreatinin, ALT, LDH, BAL LDH, amilaz değerleri, akciğer MDA, pankreas MDA ve MPO değerleri, apoptozis değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($P<0.05$). Pankreatit gruplarının ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.0033$).
3. Kan PO₂, PCO₂, IL-6, kreatinin ve akciğer MPO değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$).
4. ANP grubunun sham grubuyla karşılaştırıldığında nekroz ve inflamasyon skorlamaları anlamlı olarak yüksekti ($p<0.0033$). ANP+T grubu sham grupları ile karşılaştırıldığında sadece inflamasyonda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($P<0.0033$). ANP+V grubu sham grupları ile karşılaştırıldığında ödem, nekroz, ve inflamasyonda anlamlı derecede yüksek oranda artış gözlenmiştir ($P<0.0033$).

Çalışma sonucu elde edilen bu veriler ışığında, topiramet ve valproatın akut nekrotizan pankreatitteki etkilerine bakılarak; valproatın klinik tabloyu daha da ağırlaştırmış olduğu, topiramatin ise klinik tabloyu hafiflettiği sonucuna ANP + topiramet, ANP, ANP+valproat gruplarının sham grupları ile karşılaştırılmasındaki histopatolojik skorlamalarda görülen yüksek anlamlı istatistiksel veriler ile ulaşılmıştır ($P<0,0033$). Yapılan bu deneysel çalışma ile akut pankreatitli hastalarda topiramet veya valproatı kullanmayı gerektirecek tüm endikasyonlarda topiramatin tercih edilmesinin daha yararlı olabileceği sonucuna ulaşıldı. Çalışma ileride yapılacak klinik, prospektif, randomize çalışmalarla desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. William E. Fisher, Dana K. Andersen, Richard H. Bell, Ashok K. Saluja. Pancreas. In: F. Charles Brunickardi, ed. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. 2005: p.1221- 1296.
2. Ammann D Warshaw AL. Acute Pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. Bockus Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia:W.B Saunders;1985.p.3993-3997.
3. Glazer G. Contentious issues in acute pancreatitis. Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management.1st ed. London: Bailliere Tindall; 1988. p.1-36
4. Leach SD, Gorelick FS, Modlin IM. Acute pancreatitis at its centenary: The contribution of Reginal Fitz. Ann Surg 1990;212:109-13
5. Larvin M, Mc Mahon MJ. APACHE-II score for assesment and monitoring of Acute pancreatitis. Lancet 1989;2:2001-5.
6. Wilson C,Heath D,Imrie C. Prediction of autcome in Acute pancreatitis: A comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. Br. J Surg 1990;77:1260-4.
7. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis Acute pancreatitis. Am J Surg 1998;175:76-83
8. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. World J Surg 1997;21:136-42
9. Scholmerich J, Heinisch A, Leser HG. Diagnostic approach to acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 1993;40:531-7
10. E. Alhan, S. Türkyılmaz, C. Erçin, B.V. Kural. Effects of Lazaroid U-74389G on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. Eur Surg Res 2006;38:7075

11. Serdar Turkyilmaz, M.D. Etem Alhan, M.D. Cengiz Ercin, M.D. Birgul Kural Vanizor, M.D. Nese Kaklıkkaya, M.D. Burhan Ates, Ph.D. Selim Erdogan, Ph.D. and Serdar Topaloglu, M.D. Effects of Caffaic Acid Phenethyl Ester on Pancreatitis in Rats. *Journal of Surgical Research* 145, 1924 (2008)
12. Serdar Turkyilmaz, Etem Alhan, Cengiz Ercin, and Birgul Kural Vanizor. Effects of Enalaprilat on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. *Inflammation*, Vol. 30, No.6, December 2007 (2007)
13. Werner Hartwig, Mareike Kolvenbach, Thilo Hackert, Franco Fortunato, Lutz Schneider, Markus W. Büchler, and Jens Werner, Heidelberg, Germany. Enterokinase induces severe necrosis and rapid mortality in cerulein pancreatitis: Characterization of a novel noninvasive rat model of necro-hemorrhagic pancreatitis. doi:10.1016/j.surg.2007.04.023
14. E. Alhan, S. Türkyılmaz, C. Erçin, N. Kaklıkkaya, B.V. Kural. Effects of omega3 Fatty Acids on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. *Eur Surg Res* 2006;38:314321.
15. Mumcu S, ALHAN E, TÜRKYILMAZ S, Erçin C, Kural BV. Effects of N-acetyl cysteine on the necrotizing pancreatitis in rats. *Eur Surg Res*, 37(2005)173-178.
16. ALHAN E, Kaklıkkaya N, Deger O, Erçin C. Effects of the combined nutrition on the acute necrotizing pancreatitis in rats. *Eur Surg Res* ,36(2004) 33-38.
17. Blackburn GL. Skeleton in the hospital closet- then and now. *Nutrition* 1994; 11(2 Suppl):193-5.
18. Meier R, Beglinger C, Layer P, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21:173-83.
19. Banks PA, Tenner S, Noordhoek EC et al. Does pancreatic necrosis predict severity in-patients with acute necrotizing pancreatitis? *Digestion* 1996; 57:218

20. Yu JH, Lim JW, Kim KH, Morio T, Kim H. NADPH oxidase and apoptosis in cerulein-stimulated pancreatic acinar AR42J cells. *Free Radic Biol Med*. 2005 Sep 1;39(5):590-602.
21. Schafer T, Scheuer C, Roemer K, Menger MD, Vollmar B. Inhibition of p53 protects liver tissue against endotoxin-induced apoptotic and necrotic cell death. *FASEB J*. 2003
22. Eda Ozaydın, Handan Yukselgungor, Gulsen Kose. Acute hemorrhagic pancreatitis due to the use of valproic acid in a child Received 29 March 2007 Received in revised form 15 July 2007 Accepted 19 July 2007. *European journal of paediatric neurology* 12 (2008) 141 143
23. Hermida Ameijeiras J, Tutor Crespo MJ, Tutor Valcarce JC. Lipase and total amylase and its isoenzymes as markers of pancreatic injury in patients treated with antiepileptic drugs. *Fam Hosp* 2007; 31: 303-306.
24. Thorsten Gerstner, Deike Büsing, Nellie Bel et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature *J Gastroenterol* 2007; 42:3948 DOI 10.1007/s00535-006-1961-4
25. Ali Cansu, Seren G. Giray, Ayse Serdaroglu, Deniz Erdogan, Zafer K. Coskun, Umit Korucuoglu, and Aydan A. Biri. Effects of chronic treatment with valproate and oxcarbazepine on ovarian folliculogenesis in rats. *Epilepsia*, 49(7):1192-1201, 2008 doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01576.x
26. Ali Cansu, Ayse Serdaroglu, Orhun Camurdan, Tugba Hirfanoglu, Aysun Bideci, and Kivılcım Gucuyener. The Evaluation of Thyroid Functions, Thyroid Antibodies, and Thyroid Volumes in Children with Epilepsy during Short-Term Administration of Oxcarbazepine and Valproate. *Epilepsia*, 47(11):1855-1859, 2006
27. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, Hirfanoglu TL, Camurdan O, Gulbahar O, Gucuyener K, Cinaz C. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol* 2008;39:266-271.

28. Zeynep Aktas, Ali Cansu , Deniz Erdogan , Gulnur Take , Guleser Goktas ,Sengul Ozdek, Ayse Serdaroglu. Retinal ganglion cell toxicity due to oxcarbazepine and valproic acid treatment in rat. Seizure 18 (2009) 396 399.doi:10.1016/j.seizure. 2009.02.003
29. Ali Cansu. Antiepileptic drugs and hormones in children. Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Trabzon 61080, Turkey.Epilepsy Research (2009) doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.09.008.
30. Loiseau P. (1996) Tolerability of newer and older anticonvulsants: a comparative review. CNS Drugs 6:148166.
31. Yun Jin Lee, Hoon Chul Kang, Joo Hee Seo, Joon Soo Lee, Heung Dong Kim Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. 2009 Elsevier B.V. All rights reserved. doi:10.1016/j.braindev. 2009.02.003
32. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. (2004) Topiramate, associated, acute, secondary angle-closure glaucoma. Ophthalmology 111:109111.
33. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. (2000) Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. The Lancet 356:15871591.
34. Orhan Kuran. Sistemik Anatomi. Filiz Kitabevi ;1993 s.:421-426.
35. Snell R. The Gastrointestinal Tract. In:Snell R, editör. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; 1992. p.254-255.
36. John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitapevleri: 2000
37. Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology. 6th ed. London: W.B. Saunders Company;1981
38. Sayek İ. Pankreatit. In: Sayek İ, editor. Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; p. 1401-1414

39. Ülkü Bayındır, Cemi Demiroğlu, İsmail Dinç, H.Hüsrev Hatemi, Kaya Kılıçturgay, Aydoğan Öbek, Ahmet Tunalı, İrfan Urgancıoğlu, Nuran Yazıcıoğlu, ED. Aydoğan Öbek. İç Hastalıkları Güneş Kitabevi 4. Baskı S.47-109.
40. Guyton, Arthur C.Textbook of medical physiology / Arthur C. Guyton, John E. Hall.11th ed.
41. Pandel JS Acute pancreatitis, Current Opinion in Gastroenterology, 2005; 21: 533- 43.
42. Rhoads JE, Folin LS; The history of surgery of the pancreas.Surgical diseases of the pankreas, JM Howard, 1987, Lea&Febiger s.1-10
43. FitzRH: Acute pancreatitis. Boston Med SurgJ 120:181, 1889.
44. Senn N: The surgery of the pancreas. Philadelphia, WJ Dorman p71, 1886
45. Doç. Dr. Salih Pekmezci. İ.Ü. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 239-262
46. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acut pancreatitis: Current concepts. J Clin Gastroenrerol 2000;30:343-56
47. Avunduk C Manual of Gastroenterology, 3th ed., Philedelphia, 2002, Lippincott Williams and Wilkins.
48. Grendell J H. Acute pancreatitis. In Current Diagnosis and Treatment in gastroenterology. Ed. Friedman S. L., McQuaid
49. Migliori M, Manca M, Santini D, et al. Does acute alcoholic pancreatitis preceede the chronic form or is the opposite true A histological study. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 272.
50. Amman R.W, Heitz P. U, Kloeppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis. A prospective clinicomorphological long term study. Gastroenterology 1996; 111: 224.

51. Hanck C, Singer M. V. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32: 625.
52. Diehl A.K, Holleman Jr DR, Chapman J.B. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1674.
53. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 1996;6;379.
54. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. *Ped Clin North Am* 1996; 43:125-156.
55. Coelho da Rocha RF, Chapcha P, Aun F. Abdominal complications of ascariasis in children. *Probl Gen Surg* 2001; 18: 92-99.
56. Somogyi L, Martin SP, Ulrich CD. Recurrent acute pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 361-368.
57. Mallory A, Kern F. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterol* 1980; 78: 813-820.
58. Wankum P, Tobias JD. Pancreatitis in the pediatric ICU patient. *J Intens Care Med* 2001; 12: 47-52.
59. Karre S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *The Surgical Clinics of North America* 1999; 79: 699-710.
60. James Norman, MD, Tampa, Florida. The Role of in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *THE AMERICAN JOURNAL OF SURGERY VOLUME 175 JANUARY 1998*
61. Ertekin C. ,Güloğlu R. ,Taviloğlu K. ,editör. Acil Cerrahi 2009 Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği. Nobel Tıp Kitabevleri; s.405-423
62. Levant JA, Secrist DM, Resin H, et al. Nasogastric suction in the treatment of alcoholic pancreatitis: a controlled study. *JAMA* 1974; 229: 51.

63. Ranson JHC, Rifkind KM, Turner JW: prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet. 1976; 143: 209.
64. Tenner S, Banks PA, Acute pancreatitis: Nonsurgical management. World J. Surg. 1997; 21: 143-148.
65. Liu CL, Lo CM, Fan ST. Acute biliary pancreatitis: Diagnosis and management. World J Surg. 1997; 21: 149-154.
66. Beger HG, Rau B, Mayer J, et al. Natural course of acute pancreatitis. World J. Surg. 1997; 21: 130-135.
67. Rau B, Pralle U, Uhl W. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. J. Am. Coll. Surg. 1995; 181 (4): 279-288.
68. Ranson JHC. Diagnostic standarts for acute pancreatitis, World J. Surg. 1997; 21: 136-142.
69. Rau B, Uhl W, Buchler MW, et al. Surgical treatment of infected necrosis World J. Surg. 1997; 21: 155-161.
70. Bradley E, III, A clinically based classification system for acute pancreatitis. Arch. Surg. 1993; 128: 586-590.
71. Pekmezci S, Sarıbeyoğlu K. Akut Pankreatit. In: Şirin F, ed. Türkiye Klinikleri, Acil Cerrahi Özel Sayısı, Vol 1, no:4.2005, s,37-44.
72. Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. Gastroenterology 1994; 106 (1); 207-214.
73. Taylor EW, Dunham RH, Block JH. Laparoscopic management of gallstone pancreatitis. J Laparoendosc Surg 1994; 4: 121-125
74. Michael L, Steer, M. D. Acute necrotizing pancreatitis. Problems in general surgery 1997;13: 145-160

75. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *Engl J Med* 1993; 328: 228-231
76. Rattner DW, Warshaw AL. Surgical intervention in acute pancreatitis. *Crit Car Med* 1988;16: 89-95
77. Delorio AV, Vitale GC, Reynolds M, Larson GM. Acute biliary pancreatitis. The roles of laparoscopic cholecystectomy and ERCP. *Surg Endosc* 1995; 9: 392-396
78. De Virgillo C, Verbin C, Chang L. Gallstone pancreatitis. The role of preoperative ERCP. *Arch Surg* 1994; 219: 909-913
79. Mercanlıgil SM, Keçecioğlu S. Enteral ve parenteral beslenme. *Diyet el kitabı*. Yenilenmiş 5. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2008; 459-502.
80. Arslan P. Enteral ve parenteral beslenmede enerji ve besin öğelerinin gereksinimlerinin hesaplanması. *Enteral Parenteral Beslenme, Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını - 8*, Ankara, 1995; 39-49.
81. Meier R, Beglinger C, Layer P, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21:173-83.
82. Klinik nutrisyon: temel kavramlar (Çev Ed: Bahar M, Çertuğ A, Çoker A, Gündoğdu H, Moral AR). *ESPEN kurslar yayını*. 2. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2002.
83. Scolapio JS, Malhi-Chowla N, Ukleja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. *Gastr Clin North Am* 1999; 28:695-707.
84. Latifi R, McIntoch JK, Dudrick SJ. Nutritional management of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1991; 71:579-95.
85. Lobo DN, Memon MA, Allison SP, et al. Evolution of nutritional support in acute pancreatitis. *BMJ* 2000; 87:695-707.
86. Gündoğdu RH. Akut pankreatit ve beslenme desteği. *T Klin Cerrahi* 1999;4:1149.

87. Havala T, Shronts E, Cerra F. Nutritional support in pancreatitis. *Gastr Clin North Am* 1989; 18:525-42.
88. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 125-156.
89. Laws HL, Kent RB. Acute pancreatitis: Management of complicating infection. *Am Surg* 2000;66:145-52.
90. Ranson JHC. Acute pancreatitis. In: Zinner MJ (ed). *Maingot's Abdominal Operations*. 10th ed. Appleton & Lange, 1997:1899-915.
91. Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189:654-62.
92. Srinathan SK, Barkun JS, Mehta SN, Meakins JL, Barkun AN. Evolving management of mild-to-moderate gallstone pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 1998;2:385-90.
93. Senapati PS, Bhattacharya D, Harinath G, Ammori BJ. A survey of the timing and approach to the surgical management of cholelithiasis in patients with acute biliary pancreatitis and acute cholecystitis in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2003;85:306-12
94. Uhl W, Müller CA, Krahenbühl L, Schmid SW, Schölzel S, Büchler MW. Timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. Department of Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital of Bern. *Surg Endosc* 1999;13:1070-6
95. Taylor E, Wong C. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2004;70:971-5.
96. Mergener K, Baillie J. Endoscopic treatment for acute biliary pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999;28:601-13.
97. Neff R. Pancreatic pseudocysts and fluid collections; percutaneous approaches. *Surg Clin North Am* 2001; 81:399.

98. Usatoff V, Brancatisano R, Williamson RCN. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87:1494.
99. Mann SK, Mann NS. Pancreatic ascites. *Am J Gastroenterol* 1979;71:186-92
100. Fernandez CL, Margaroni E, Liovera J, et al. Pancreatic ascites. *Hepatogastroenterology* 1993;40:150-4
101. Owyang C, Levitt M. Chronic Pancreatitis. In: Yamada T, Alpers TH, Owyang CH, Powell DW, Silverstein FE eds. *Textbook of Gastroenterology* Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Comp 1991:1859-71
102. Geffroy Y, Colin R, Testar J, et al. Massive ascites in pancreatitis. Review apropos of 10 personal cases. *Sem Hop* 1975;51:927-34
103. Gertsch P, Marquis C, Diserens H, et al. Chronic pancreatic pleural effusions and ascites. *Int Surg* 1984;69:145-7
104. Katzung PHARMACOLOGY, 9e , Section V. Drugs That Act in the Central NervousSystem , Chapter 24. Antiseizure Drugs
105. Alexei P. Kudin, Grazyna Debska-Vielhaber, Stefan Vielhaber, Christian E. Elger, and Wolfram S. Kunz. The Mechanism of Neuroprotection by Topiramate in an Animal Model of Epilepsy. *Epilepsia*, 45(12):1478-1487, 2004.
106. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ: Progres report on new antiepileptic drugs: A summary of the fourth Eilat conference. *Epilepsy Res*, 34, 1-41, 1999.
107. Maschio M, Albani F, Jandolo B, Zarabla A, Contin M, Dinapoli L, Fabi A, Pace A, Baruzzi A: Temozolamide treatment does not affect topiramate and oxcarbazepine plasma concentrations in chronically treated patients with brain tumor-related epilepsy. *J Neurooncol*, 90, 217-221, 2008.

- 108.** Elinor Ben-Menachem, MD¹; Josemir W. Sander, MD²; Hermann Stefan, MD³; Susanne Schwalen, MD⁴; and Barbara Schuble, MD. Topiramate Monotherapy in the Treatment of Newly or Recently Diagnosed Epilepsy. *Clinical Therapeutics*/Volume 30, Number 7, 2008
- 109.** Hae Jeong Park, Hak Jae Kim, Hi Joon Park, Jehyun Ra, Long Tai Zheng, Sung Vin Yim, and Joo-Ho Chung. Protective effect of topiramate on kainic acid-induced cell death in mice hippocampus. *Epilepsia*, 49(1):163-167, 2008 doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01308.x
- 110.** S. H. Kurul U. Yiş , A. Kumral , K. Tuğyan , S. Cilaker , E. Kolatan , O. Yılmaz , Ş . Genç . Protective Effects of Topiramate against Hyperoxic Brain Injury in the Developing Brain. *Neuropediatrics* 2009; 40: 22-27 DOI 10.1055/s-0029-1224101
- 111.** Karamustafalmoğlu O, Demirkmran S: Psikiyatrik bozukluklarda topiramate kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 14, 26-37, 2004.
- 112.** Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ: New migraine preventive options: An update with pathophysiological considerations. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*, 57, 293-298, 2002
- 113.** Thorsten Gerstner, Deike Büsing, Nellie Bell, Elke Longin, Johannes-Martin Kasper, Wolfgang Klostermann, Burkhard Hebing, Folker Hanefeld, Ulrich Eckel, Reiner Hoffmann, Ulrich Bettendorf, Birgit Weidner, Adelheid Wiemer-Kruel, Knut Brockmann, Fritz-Wilhelm Neumann, Thorsten Sandrieser, Markus Wolff, and Stephan König. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007; 42:3948
- 114.** John A. Loll, Lawrence W. Bond, Robert C. Bobo, H. Juhlmg McClung, and Robert D. Murra. Valproic Acid-Associated Pancreatitis: Report of Three Cases and a Brief Review *CLIN. CHEM.* 36/2, 395-397 (1990)

115. José Guevara-Campos, Lucía González-Guevara, Ixora Vacaro-Bolívar, Juan Manuel Rojas. ACUTE PANCREATITIS ASSOCIATED TO THE USE OF VALPROIC ACID *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2-B):513-515
116. Bruno Lopes dos Santos, Regina Maria França Fernandes, Fábio Fernandes Neves. Valproic acid-induced pancreatitis in an adult. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(1):135-136
117. JUN-FENG WANG, CHRISTOPHER BOWN, and L. TREVOR YOUNG
Differential Display PCR Reveals Novel Targets for the Mood-Stabilizing Drug Valproate Including the Molecular Chaperone GRP78 Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada Received June 15, 1998; accepted November 25, 1998
MOLECULAR PHARMACOLOGY, 55:521-527 (1999).
118. Marivi Niebauer, Michael Gruenthal Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus.. Department of Anatomical Sciences and Neurobiology, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, USA Department of Neurology, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, USA Accepted 11 May 1999. *Brain Research* 837_1999.263-269
119. The protein concentrations of the supernatants were measured by Lowry's method Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (November 1951). "Protein measurement with the Folin phenol reagent". *J. Biol. Chem.* 193 (1): 265-275.
120. M. Mihara and M. Uchiyama, Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test, *Anal Biochem* **86** (1978), pp. 271-278.
121. Guney, M., B. Oral, G. Take, S. G. Giray, and T. Mungan, 2007: Effect of fluoride intoxication on endometrial apoptosis and lipid peroxidation in rats: role of vitamins E and C. *Toxicology* 7, 215-223.

122. Alhan E, Küçüktülü U, Çalık A, Cinel A. Influence of thyrotropin-releasing hormone on experimental pancreatitis in rats. *Res Exp Med*. 1995; 195:243-248.
123. Up To Date; 14.1; 2006 (on CD)
124. Walker NI. Ultrastructure of the rat pancreas after experimental duct ligation. The role of apoptosis and intraepithelial macrophages in acinar cell deletion. *Am J Pathol*. 1987; 126:439-451.
125. Dabrowski A, Konturek SJ, Konturek JW, Gabryelewicz A. Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol*. 1999; 377:1-11.
126. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 286:G189-196
127. Fujimoto K, Hosotani R, Wada M, Lee J, Koshiba T, Miyamoto Y, Doi R, Imamura M. Ischemia-reperfusion injury on the pancreas in rats: identification of acinar cell apoptosis. *J Surg Res*. 1997; 71:127-136
128. M. Niebauer, M. Gruenthal Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *Brain Research* 837(1999)263269
129. Kaminski RM, Banerjee M, Rogawski MA: Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology*, 46, 1097-1104, 2004.
130. Park BK, Chung JB, Lee JH, Suh JH, Park SW, Song SY, Kim H, Kim KH, Kang JK. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003; 9:2266- 2269.
131. Weber H, Merkord J, Jonas L, Wagner A, Schröder H, Käding U, Werner A, Dummmler W. Oxygen radical generation and acute pancreatitis: effects of dibutyltin dichloride/ethanol and ethanol on rat pancreas. *Pancreas*. 1995; 11:382-388.

132. Zhao M, Xue DB, Zheng B, Zhang WH, Pan SH, Sun B: Induction of apoptosis by artemisinin relieving the severity of inflammation in caerulein-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 13: 5612-5617,2007
133. Palaoğlu OS, Beşkonaklı E. Pineal gland and aging. *Turkish Journal of Geriatrics*. 1998; 1:13-18.
134. Zyromski N, Murr MM. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 235-7.
135. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 639-42.
136. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, et al. Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor-alpha. Role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1853-62.
137. Mikami Y, Takeda KT, Shibuya K, et al. Peritoneal inflammatory cells in acute pancreatitis: Relationship of infiltration dynamics and cytokine production with severity of illness. *Surgery* 2002; 132: 86-92.
138. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med*. 1999 Feb;25(2):146-56.
139. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:5043-5051.
140. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008; 371:143-152.
141. Beutler E. Red Blood cell metabolism: A manual of biochemical methods. In Beutler E, Ed. 2 nd Ed. New York: Grune&Stratton Inc, 1984; pp74-76.
142. Alhan E, Kalyoncu NI, Kural BV, Erçin C. Effects of melatonin on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Z Gastroenterol*. 2004; 42:967-972.

143. Banks PA, Freeman ML: Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:2379-2400.
144. Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Steer ML. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol.* 1995; 269:1295-1304.
145. W.O. Whetsell Jr., Current concepts of excitotoxicity, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 55-1996.113.
146. R.D. Randall, S.A. Thayer, Glutamate-induced calcium transient triggers delayed calcium overload and neurotoxicity in rat hippocampal neurons, *Journal of Neuroscience* 12_1992.18821895.
147. Y. Yang, A. Shuaib, Q. Li, M.M. Siddiqui, Neuroprotection by delayed administration of topiramate in a rat model of middle cerebral artery embolization, *Brain Res.* 804_1998.169176.

ÖZGEÇMİŞ

1976 Adıyaman doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi burada tamamladıktan sonra 1993 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Tıp eğitimime başladım ve 1999 da tamamladım. 2000 yılında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Fizyoloji eğitimi aldım. 2005 de Yozgat'da pratisyen hekimlik yaptım. Yine aynı yıl K.T.Ü Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD da asistanlık eğitimime başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.