

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

157339

CAERULEIN İLE OLUŞTURULAN AKUT PANKREATİTTE PANKREASTA
İZLENEN HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE BU DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
PENTOXIFYLLINE, L-ARGININ VE N ω -NİTRO-L-ARGININ METHYL ESTER'İN
ETKİLERİNİN IŞIK MİKROSKOBİK DÜZEYDE İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Mehmet GÜL

EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU

MALATYA – 2004

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CAERULEIN İLE OLUŞTURULAN AKUT PANKREATİTTE PANKREASTA
İZLENEN HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE BU DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
PENTOXIFYLLINE, L-ARGININ VE N_ω-NİTRO-L-ARGININ METHYL
ESTER'İN ETKİLERİNİN IŞIK MİKROSKOBİK DÜZEYDE İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Mehmet GÜL
EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU

Bu tez, İnönü Üniversitesi araştırma Projeleri Birimi tarafından 2002/11 proje numarası ile desteklenmiştir.

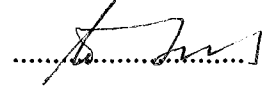
MALATYA – 2004

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

İş bu çalışma, jürimiz tarafından Embriyoloji-Histoloji Anabilim Dalında
DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İMZA

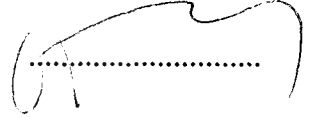
Başkan Prof.Dr.Ali Otlu



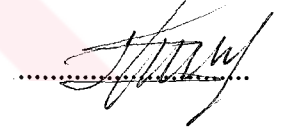
Üye Prof.Dr.MukaddesEŞREFOĞLI



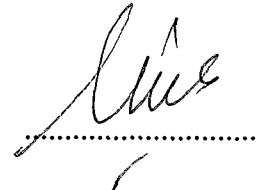
Üye Prof.Dr.Naci EDALI



Üye Prof.Dr.Enver OZAN



Üye Yrd.Doç.Dr.Nigar VARDI



Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..07/05/2004


Doç.Dr.Tayfun GÜLDÜR
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Tez alıŐmamn her aŐamasında bana yol gÖsteren danıŐmanım Prof. Dr. Mukaddes EŞrefoğlu'na, Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Ali Otlu'ya, çalıŐmalarımnda fikirleri ile destek olan Yrd. Doç. Dr. Feral Öztürk'e, Patoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Naci Edalı'ya, Fen-Edebiyat FakÖltesi Biyoloji Bölümünden Prof. Dr. Muhittin Yüreklİ'ye, Anabilim Dalımız hocalarından Yrd. Doç. Dr. Nigar Vardı ve Yrd. Doç. Dr. Meltem KuruŐ'a, biyokimyasal analizler konusunda yardımcı olan Biyolog Fahri Turan'a ve istatistiksel analizler konusunda yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı ArŐ. Gör. Harika Gözükara Otlu'ya teŐekkürlerimi ve Őükranlarımı sunarım.



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-13
2. 1. Akut Pankreatit	3-5
2. 2. Akut Pankreatitte Gözlenen Histopatolojik Değişiklikler	5-6
2. 3. Akut Pankreatitin Eşlik Ettiği Özel Sendromlar	6
2. 4. Akut Pankreatitin Tedavisi	6
2. 5. Caerulein	6-7
2. 6. Pentoxifylline	7-8
2. 7. Serbest Oksijen Radikalleri	8-9
2. 8. Nitrik Oksit	9
2. 9. Nitrik Oksit Sentezi ve Metabolizması	9-11
2. 10. Akut Pankreatit Serbest Oksijen Radikalleri ve Nitrik Oksit İlişkisi	11-13
3. PANKREASIN EMBRİYOLOJİSİ	14-16
4. PANKREASIN ANATOMİSİ	17-21
4.1. Pankreasın Kanal Sistemi	19
4. 2. Pankreasın Damarları	19-20
4. 2. 1. Pankreasın Arterleri	19-20
4. 2. 2. Pankreasın Venleri	20
4. 2. 3. Pankreasın Lenfatikleri	20
4. 3. Pankreasın sinirleri	21
5. PANKREASIN HİSTOLOJİSİ	22-26
5. 1. Ekzokrin Pankreas	22-24
5. 1.1. Ekzokrin Pankreas Sekresyonunun Kontrolü	24
5. 2. Endokrin pankreas	24-26
5. 2. 1. Beta (β) hücreleri	25
5. 2. 2. Alfa (α) hücreleri	25-26

5. 2. 3. Delta (δ) hücreleri	26
5. 2. 4. PP Hücreleri	26
6. MATERYAL VE METOD	27-28
6. 1. Deney Grupları	27-28
6. 2. Biyokimyasal Analiz	28
6. 3. İstatistiksel Analiz	28
7. BULGULAR	29-54
7.1. Kontrol ve SFGrupları	29-32
7. 2. Caerulein Grubu	32-41
7. 3. Caerulein+L-Arginin Grubu	42-45
7. 4. Caerulein+L- NAME Grubu	46-50
7. 5. Caerulein+Pentoxifylline Grubu	51-53
7. 6. Serum Amilaz ve Lipaz Değerleri	54-55
8. TARTIŞMA	56-65
9. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
10. ÖZET	67
11. SUMMARY	68
12. KAYNAKLAR	69-79
13. ÖZGEÇMİŞ	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. İnsan embriyosunda pankreas. a) 5. hafta b) 6. hafta. (76) Numaralı kaynaktan değiştirilmeden alınmıştır.	15
Şekil 2. Epitelial dallanma ve adacık morfogenezi. (77) Numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.	16
Şekil 3. Pakreasın kanal sistemi. (76) Numaralı kaynaktan değiştirilmeden alınmıştır.	20
Şekil 4. Serum amilaz ortalama değeri grafiği.	54
Şekil 5. Serum lipaz ortalama değeri grafiği.	54



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Kontrol ve diğer gruplar arası serum amilaz ve lipaz seviyelerinin karşılaştırılması (0.05 yanılma düzeyinde Mann Whitney U Testi).	55
Tablo 2. Caerulein ve diğer gruplar arası serum amilaz ve lipaz seviyelerinin karşılaştırılması (0.05 yanılma düzeyinde Mann Whitney U Testi).	55



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1: Kontrol grubu. Kapsül (→) ve septumların bağ dokusunun kollajen lifleri yeşil renkte görülüyor. Lobüller arası bağ dokusunda boşaltma kanalı (➡) ve damar (d) kesitleri. Ekzokrin pankreasın seröz asinusları (★). Gomori trikrom X20.	30
Resim 2: SF grubu. Ekzokrin pankreasın piramidal şekilli hücrelerden oluşan dar lümenli seröz asinusları, asiner hücrelerin bazal sitoplazmaları bazofil, apikal sitoplazmaları asidofil (★). Bağ dokusu içinde tek katlı kübik epitelle döşeli boşaltma kanalı (➡). H-E X20	30
Resim 3: SF grubu. Ekzokrin bölümün ökromatik nukleuslu, belirgin nukleoluslu hücrelerden oluşan seröz asinusları; asiner hücrelerin bazal sitoplazmaları bazofil, granüllü apikal sitoplazmaları asidofil (a). Bağ dokusu içinde tek katlı prizmatik epitelle döşeli boşaltma kanalı (k). Oval veya poligonal hücrelerden ve kapillerlerden oluşan Langerhans hücre adacığı (★). H-E X40	31
Resim 4: Kontrol grubu. Seröz asinus lümeninde sentroasiner hücrelere ait oval veya düzensiz şekilli nukleuslar (➡). Bağ dokusunda tek katlı kübik epitelle döşeli boşaltma kanalı (k) ve damar (d) kesitleri. Asinuslar arasında Langerhans hücre adacığı (★). Bazal membranlar menekşe renkte. PAS X40	31
Resim 5: SF grubu. Asinusların lümeninde sentroasiner hücrelere ait oval veya düzensiz şekilli nukleuslar (➡), bağ dokusunda tek katlı kübik epitelle döşeli boşaltma kanalı (k) ve damar (d) kesitleri. Damarların ve boşaltma kanalının bazal membranları menekşe renkte. PAS X40	32
Resim 6: Caerulein grubu. Asinus dejenerasyonu (➡), ödem (o) ve hücre infiltrasyonu (★). H-E X20	33
Resim 7: Caerulein grubu. Asinus dejenerasyonu (➡), hücre infiltrasyonu (★) ve interlobüler bağ dokusunda ödem (o) görülüyor. H-E X20	33
Resim 8: Caerulein grubu. Intralobüler ve interlobüler alanda belirgin ödem (★). Gomori trikrom X20	34
Resim 9: Caerulein grubu. Belirgin asiner hücre dejenerasyonu (★) ve yağ nekrozu (y). H-E X40	34
Resim 10: Caerulein grubu. Ödem ve hücre infiltrasyonu (★) ve belirgin yağ nekroz alanı (y). H-E X20	35
Resim 11: Caerulein grubu. Seröz asinuslarda çok sayıda irili ufaklı apoptotik cisimcik (➡). Belirgin hücre dejenerasyonu nedeniyle asiner hücrelerin sınırları seçilemiyor. H-E X100	35
Resim 12: Caerulein grubu. Çok sayıda irili ufaklı apoptotik cisimcik (→). H-E X100	36
Resim 13: Caerulein grubu. Asinuslarda çok sayıda apoptotik cisimcik (➡) ve çift nukleuslu asiner hücre (→). Gomori trikrom X100	36
Resim 14: Caerulein grubu. Çift nukleuslu asiner hücreler (→) ve mitoz figürü (m). Gomori trikrom X100	37
Resim 15: Caerulein grubu. Asiner hücrelerin sitoplazmalarında granül içermeyen şeffaf alanlar (★). Asinuslarda küçük birkaç apoptotik cisimcik (➡). H-E X100	37

Resim 16: Caerulein grubu. Asiner hücrelerin sitoplazmalarında çok sayıda değişik büyüklükte vakuoler yapılar (★). Gomori trikrom X100	38
Resim 17: Caerulein grubu. Asiner hücrelerin zimojen granüllerinde kontrol grubuna oranla belirgin azalma. Gomori trikrom X40	39
Resim 18: Caerulein grubu. Bazı asinularda zimojen granüllerde azalma (★). Sitoplazmada belirgin filamentöz ağ ve çift nukleuslu hücreler (➡). Büyük bir apoptotik cisimcik (→). Gomori trikrom X100	39
Resim 19: Caerulein grubu. Zimojen granüllerde azalma (★) ve bazal sitoplazmadan apikal sitoplazmaya doğru uzanan filamentöz ağ (→). Gomori trikrom X100	40
Resim 20: Caerulein grubu. Asinus lümenlerinde genişleme (→). H-E X40	40
Resim 21: Caerulein grubu. Asinus lümenlerinde genişleme (→) ve apoptotik cisimcikler (➡). Gomori trikrom X100	41
Resim 22: Caerulein grubu. İnterlobüler ve intralobüler bağ dokusu içinde, granülleri menekşe renginde boyanmış çok sayıda mast hücresi (→) ve asinularda apoptotik cisimcikler (➡). PAS X40	41
Resim 23: Caerulein+L-Arginin grubu. Ekzokrin pankreas normal histolojik yapıda. H-E X40.	42
Resim 24: Caerulein+L-Arginin grubu. Ekzokrin ve endokrin pankreas dokusu normal görünümde. Bağ dokusu içinde hafif hücre infiltrasyonu (★). H-E X20.	43
Resim 25: Caerulein+L-Arginin grubu. İntrasitoplazmik vakuoler yapılar (➡) ve apoptotik cisimcikler (→). H-E X40.	43
Resim 26: Caerulein+L-Arginin grubu. Asinus yapısında bozulma (★) ve çok sayıda apoptotik cisimcik (➡). H-E X40.	44
Resim 27: Caerulein+L-Arginin grubu. Zimojen granül içeriği normal görünümde. Asinularda çok sayıda apoptotik cisimcik (➡). Gomori trikrom X40.	44
Resim 28: Caerulein+L-Arginin grubu. Zimojen granül içeriğinde yer yer azalma. Asinularda apoptotik cisimcikler (➡). Gomori trikrom X40.	45
Resim 29: Caerulein+L-Arginin grubu. Asinus lümeninde genişleme (→) ve bağ dokusu içinde mast hücreleri (➡). PAS X40	45
Resim 30: Caerulein+L-NAME grubu. Parankima normal histolojik görünümde. H-E X40.	46
Resim 31: Caerulein+L-NAME grubu. Normal histolojik görünüm sergileyen parankimada apoptotik cisimcik (➡). H-E X40.	47
Resim 32: Caerulein+L-NAME grubu. İnterlobüler ve intralobüler alanda ödem, hafif hücre infiltrasyonu (★) ve intrasitoplazmik vakuoler yapılar (➡). H-E X20.	47
Resim 33: Caerulein+L-NAME grubu. Ekzokrin pankreas dokusu genel olarak normal (★) görünmekle birlikte birlikte iki alanda nekroz (n). H-E X10.	48
Resim 34: Caerulein+L-NAME grubu. Nispeten normal görünümlü asinuslar arasında nekroz alanı (n). H-E X20.	48
Resim 35: Caerulein+L-NAME grubu. Asiner hücrelerin apikal sitoplazmalarında normal yoğunlukta zimojen granüller. Gomori trikrom X40.	49
Resim 36: Caerulein+L-NAME grubu. Asiner hücrelerin apikal sitoplazmalarında seyrek zimojen granüller. Gomori trikrom X40.	49

Resim 37: Caerulein+L-NAME grubu. Asinus lümeninde genişleme (→) ve bağ dokusunda mast hücresi (➡). PAS X40.	50
Resim 38: Caerulein+L-NAME grubu. Asiner hücrelerin sitoplazmalarında vakuoler yapılar (➡) ve intersellüler bağ dokusu içinde mast hücresi (→). PAS X40.	50
Resim 39: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Ekzokrin ve endokrin pankreas normal histolojik görünümde. H-E X40.	51
Resim 40: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Parankima normal histolojik görünümde. Birkaç asinus lümeninde hafif genişleme (→) ve bir apopitotik cisimcik (➡). H-E X40.	52
Resim 41: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Interlobüler ve intralobüler bağ dokusunda ödem ve hafif hücre infiltrasyonu (o), asinus lümeninde genişleme (→), apopitotik cisimcik (➡). H-E X20.	52
Resim 42: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Zimojen granüllerde azalma. Gomori trikrom X40.	53
Resim 43: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Bağ dokusunda mast hücresi (→). PAS X40.	53



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SOR	Serbest oksijen radikalleri
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
L-NAME	N ω -nitro-L-arginin methyl ester
PGL ₂	Prostasiklin
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
TNF- α	Tümör nekrotik faktör alfa
IL	İnterlökin
O ₂ ⁻	Superoksit serbest radikal
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
OH	Hidroksil radikali
ONOO ⁻	Peroksinitrit
EDRF	Endotel kökenli gevşeme faktörü
IF γ	İnterferon gama
NO ₃ ⁻	Nitrat
L-NMMA	N-monometil-L-arjinin
L-NA	N-nitro-L-arjinin
L-NAA	N-amino-L-arjinin
L-NIO	N-iminoetil-L-ornitin
GTP	Guanozin trifosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
NF- κ B	Nekrotik faktör kappa
NTF	Nötral tamponlu formalin
PAS	Periodic acid Schiff
H-E	Hematoksilen-eosin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çeşitli etiyolojik faktörlerin rol oynadığı akut pankreatit önemli komplikasyonlara yol açabilen, oldukça yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip ciddi bir hastalıktır (1-4). Tanımlanmasının üzerinden geçen yüz yıllık süre içinde yapılan deneysel ve klinik birçok çalışmadan elde edilen geniş bir bilgi birikimi ile birlikte tıbbi alanda kaydedilen baş döndürücü ilerlemelere rağmen, akut pankreatitin etyolojisi, patogenezi ve tedavisi halen tartışma konusudur (5,6).

Akut pankreatit, pankreasta normalde inaktif durumda bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik sebeple aktifleşerek pankreas ve çevre dokuları hasarlamasına bağlı olarak gelişen inflamasyon, ödem, hemoraji ve nekrozla karakterizedir. Tipik olarak akut karın ağrısı ile başlayıp kan ve/veya idrarda pankretik enzimlerin yükselmesi ile seyreden klinik bir tablodur (7-10).

Hayvan deneylerinde akut pankreatit oluşturmak üzere sık kullanılan caerulein, Avustralya'ya özgü bir amfibi olan Hyla Caerulea derisinden izole edilen bir decapeptitdir. Kolesistokininin analogu olup benzer şekilde pankreas, mide ve safra sekresyonunu stimüle eder (11-13). Caerulein yüksek dozlarda pankreasta hiperstimülasyon yolu ile akut ödematöz pankreatit oluşturur (14-22).

Pankreatitin hızlı başlaması ve insan pankreas dokusunun değerlendirilmesindeki zorluklar nedeni ile hastalığın fizyopatolojisi çeşitli hayvan modellerinde incelenmiştir (20-27). Akut pankreatite neden olan başlangıç olayları henüz tam olarak anlaşılammıştır (1,7,8). Ancak, akut pankreatitin de aralarında bulunduğu birçok hastalığın patogenezinde serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin rol oynadığı düşünülmektedir (1,6,21,25,28-35). SOR ve türevleri akut pankreatitte enzim aktivasyonunu hazırlayan ve başlatan nedenlerden sorumlu tutulan bir madde grubudur (6). Bütün aerobik organizmaların metabolizmaları sırasında açığa çıkan SOR, normal fizyolojik şartlarda hücrelerdeki etkili antioksidan sistemler tarafından dengelenirler. SOR ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin SOR lehine olacak şekilde bozulması "oksidatif stres" olarak adlandırılır (1,35).

Çok önemli biyolojik fonksiyonları olan nitrik oksit (NO), başlıca endotel hücreleri olmak üzere pek çok hücreden salınan nitrojen merkezli bir radikaldir.

Bir amino asit olan L- arginin'in terminal guanidin grubunun nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile NO'e çevrilmesi ile üretilir (36-42). NO, vazodilatasyona yol açarak dokuyu korurken, sitotoksik etki de gösterebilir. Ayrıca kendi sitotoksik etkilerinin yanında oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumunu da artırır (43). NO akut pankreatitin gelişiminin, hücrel patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı öne sürülen moleküllerden biridir (1,20,44). L-arginin-NO yolu L-arginin'in birkaç anoloğu ile inhibe edilebilir. Bunlardan birisi N ω -nitro-L-arginin methyl ester (L-NAME)'dir. L-NAME NO sentezinin inhibisyonunu sağlar (43).

Pentoxifylline sitokin yapımını inhibe ederek belirgin antiinflamatuvar etki gösteren bir metilksantin türevidir (20,36-38). Terapötik etkinliği esas olarak kan akımını ve dokuların oksijenlenmesini arttırmasına bağlıdır (36,37).

Bu çalışmada, sıçanlarda caerulein ile oluşturulan akut pankreatitteki pankreatik doku hasarı üzerine NO prekürsörü olan L-arginin, NO inhibitörü olan L-NAME'in ve antiinflamatuvar özellik gösteren pentoxifylline olası etkilerinin ışık mikroskopik düzeyde araştırılması amaçlandı. Çalışmadan elde edilecek sonuçların akut pankreatitin patogenezinin aydınlatılmasında, yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Akut Pankreatit

Akut pankreatit, morbidite ve mortalitesi yüksek olan, organizmada lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açan klinik bir tablodur (2-4,6). Klinik tablo hafif, kendini sınırlayan bir hastalıktan, ölümcül bir hastalığa kadar değişebilir. Orta şiddetli ve ağır olgularda sıklıkla pankreas dışı bulgular da görülür. Bu bulgulardan başlıcaları akut solunum yetmezliği, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluklarıdır (1).

Pankreatit etiyolojisinde ileri sürülen etkenlerden en önemlileri alkol ve safra taşlarıdır. Cerrahi travmalar, enfeksiyonlar, hiperlipoproteinemi, hiperparatiroidizm, vasküler tromboz, emboli, vaskülitler, akut iskemi ve bazı ilaçlar (thiazide diüretikler, azathioprine, östrojen, sulfonamid, furosemide, methyldopa, pentamidine ve procainamide) etyolojide daha nadir rol oynayan faktörlerdir. Bu faktörlerin hangi mekanizma ile akut pankreatite yol açtığı henüz tam olarak bilinmemektedir (3,7). Patogenezinin tam olarak açıklığa kavuşmuş olmaması tedavide farklı görüşlerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu nedenle günümüzde patogenezi ve tedavisi en çok tartışılan hastalıklardan biridir (3).

Akut pankreatit, pankreasta normalde inaktif durumda bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir sebeple aktifleşerek pankreas ve çevre dokuları sindirmesi ile yaygın bir enflamasyonun gelişmesi sonucu ortaya çıkar (7,8,10,45). Yüksek oranda eritici enzimler içeren pankreas normal şartlarda kendi dokusuna zarar vermez. Bu durum aşağıdaki koruyucu mekanizmalar sayesinde gerçekleşir:

1- Sentezlenen litik faktörler asiner hücrelerin sitoplazmalarında güvenli bölümlerde tutulurlar,

2- Litik enzimler inaktif proenzimler şeklinde olup aktivasyonları için genellikle tripsin gibi başka enzimler gereklidir,

3- Asiner hücreler tripsin inhibitörleri içerirler (9).

Bu koruyucu mekanizmaların herhangi birinde bozulma asiner hücre hasarlanmasına yol açabilir. Asinusların doğrudan zedelenmesi enzimlerin pankreas içinde serbest kalmalarına ve aktive olmalarına yol açar (7). Tripsin ve elastaz gibi aktive olmuş proteolitik enzimlerin pankreas interstisyumuna

geçmeleri kan damarlarının nekrozuna ve bunun sonucunda tromboz ve hemoraji oluşumuna neden olur (9). Doku hasarının gelişmesinde kan damarlarının zedelenmesi ile birlikte, dokuda proteoliz ve lipoliz oluşması da önemli rol oynar. Doku hasarına yol açacak olayların başlamasında elastaz, kimotripsin ve fosfolipaz A'yı aktive eden tripsinin sorumlu olduğu düşüncesi ağırlıklı olarak kabul edilmektedir. Tripsin diğer enzimlerin aktivasyonunu ve pankreas dokusunun proteolitik yıkımını iyi açıklamaktadır. Tripsin aynı zamanda pıhtılaşma ve kompleman sistemlerini de devreye sokarak inflamasyon ve trombozlar oluşturmaktadır. Trombozlar konjesyona ve zayıflamış damarların yırtılmasına neden olurlar. Ayrıca tripsin etkisi ile proelastazın elastaza dönüşmesi kan damarlarının ve kanalların duvarında yer alan elastik liflerin zedelenmesi için zemin hazırlamaktadır. Duvar yapısının bozulması sonucunda yırtılan kanallardan açığa çıkan enzimler dokuya zarar vermektedir (7). Kanama ve nekroz odakları çevresinde lökositik yanıt gelişir. Interstisyel doku içerisinde lipazların serbestleşmesi yağ dokusu nekrozuna ve yağ hücrelerinde depolanmış trigliseritlerin enzimatik olarak yağ asitlerine yıkımına neden olur. Yağ asitleri interstisyel dokuda kalsiyum ile birleşip çözünmeyen kalsiyum tuzlarını oluşturabilir. Serum kalsiyum seviyesinde önemli azalma görülebilir (7,9).

Bazen lizise uğrayan alanlar fibröz doku ile çevrilerek pankreatik psödokistleri oluşturur. Psödokist genellikle tıkanmış bir pankreas kanalıyla bağlantılı olduğundan dolayı kist içinde salgı maddesi birikir. Böylece kist çok büyük boyutlara ulaşarak komşu organlarda şekil ve yer değişikliklerine neden olabilir. Psödokist gelişmesi serum amilaz seviyesinin uzun süre yüksek kalmasına neden olabilir (46).

Pankreatitte asiner hücrelerde mikrotübüllerin ve mikrofilamentlerin bozulması sonucunda normal luminal ekzositozun bloke olduğu düşünülmektedir. Böylece sindirim enzimleri hücre membranının bazolateral kısmından ekzositoza uğrayarak interstisyel alana geçer. Asiner hücrelerin sitoplazmasında zimojen granüllerin birikmesi intrasellüler membran füzyonunda birtakım değişikliklerin olduğunu gösterir. Hastalığın ölümcül sonuçları, sadece normal olmayan bir şekilde aktive olmuş enzimler aracılığı ile pankreas dokusunun kendi kendini sindirmesine bağlı olmayıp, aynı zamanda başlangıçtaki doku hasarına karşı lökositlerin aşırı reaksiyonuna da bağlıdır (1).

Akut pankreatit, pankreas dokusunda gelişen ödem, hemoraji ve yağ nekrozu gibi patolojik olayların klinik tabloya hakim olmasına bağlı olarak ödematöz, hemorajik veya nekrotizan pankreatit olmak üzere üçe ayrılır (10,47). Bu üç tablonun patogenezinin aynı olmasına karşın patolojik ve klinik bulgular pankreasta meydana gelen hasarın derecesine göre değişmektedir (10).

2. 2. Akut Pankreatitte Gözlenen Histopatolojik Değişiklikler

Akut pankreatitin en önemli histopatolojik özellikleri değişik derecelerde ödem, nekroz, kanama ve inflamasyondur. Bu değişikliklerin nedeni aktif, litik pankreas enzimlerinin açığa çıkması ile bezin parankiması, kan damarları ve yağ dokusunun hasar görmesidir (47,48). Akut pankreatitin erken döneminde mikroskopik olarak sadece seyrek lökosit infiltrasyonu ile birlikte ödem görülür. İlk birkaç gün içinde, ödem nedeni ile büyümüş pankreas parankimasında nadir nekroz alanları izlenir. Daha sonra polimorfonukleer lökosit infiltrasyonu ile örtülü koagülatif nekroz alanları belirginleşir. İleri dönemde, geniş hemorajilere neden olan arter ve arteriol nekrozları meydana gelir. Ven trombozu sıktır. Pankreas kanallarında yoğunlaşmış salgı bulunabilir. Olguların yaklaşık % 50' sinde asinus genişlemesi ile birlikte kanal epitelinde metaplazi vardır (7,9,48). Değişik derecelerde olabilen hemoraji ve nekroz, pankreas dokusu içinde sınırlı alanlarda veya bütün dokuda yaygın olarak bulunabilir. Pankreas çevresinde, mezenterium ve omentumun yağ dokusunda yağ nekrozu gelişebilir. Bu alanlardaki yağ nekrozu sert, sarı veya gri nodüller şeklinde izlenir. Kalsiyum birikintileri içerebilen yağ nekroz alanlarının çevresi lökositlerle çevrilidir. Seyrek olarak deride, plevrada ve kemik iliğinde yaygın yağ nekrozu alanları bulunur. Bu olayın lipolitik enzimlerin lenf ve kan dolaşımına salınmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (48).

Hafif bir ödemle başlayıp, hemorajik nekroza ve apseleşmeye kadar ilerleyebilen, çoğunlukla prognozu kötü olan akut pankreatitte; alkolizm, safra yolu tıkanmaları, komşu organ hastalıkları ve enfeksiyonlar tabloyu ağırlaştırıcı rol oynarlar. Akut pankreatitte bakteriyel enfeksiyonların hemen hemen hiç rolü yoktur. Fakat pankreatik nekrozun sekonder enfeksiyonuna karşı önlem alınması gerektiğinden dolayı antibiyotik tedavisi gereklidir (49).

Olguların %75'i akut ödematöz pankreatitten ileri gitmez. Üç gün içinde spontan remisyon beklenebilir. Akut ödematöz pankreatitli hastaların %5'i

hemorajik olmayan akut nekrotizan safhaya girerek ölürler. Olguların %15'inde akut nekrotizan hemorajik pankreatit gelişir ve mortalite %75'tir. Olguların %10'unda akut cerrahatli pankreatit görülür, mortalite %25'tir (46). Olguların tamamına yakını erişkinlerde görülür. Kırk yaşın üzerindeki erişkinlerde, % 60 oranında kadınlarda görülür. İlk bulgu genellikle ani ve şiddetli karın ağrısıdır. Eğer yaygınsa olaya çevresel damar kollapsının yol açtığı şok eşlik edebilir. Bu tablonun prognozu kötüdür, çoğu kez ölümlle sonuçlanır (48).

2. 3. Akut Pankreatitin Eşlik Ettiği Özel Sendromlar

Hiperlipidemi: Primer akut pankreatitin sekonder bir belirtisi olarak hipertrigliseridemi görülebilir. Serumda trigliserid seviyesi 100 mg/100 ml nin üstündedir. Serum kolestrol seviyesi normal veya hafif yüksektir.

Diyabet koması: Diyabetin herhangi bir döneminde pankreatit görülebilir. Ayrıca pankreatite bağlı olarak da diyabet gelişebilir.

Akut renal tübüler nekroz: Ani şok ve anüriyle karakterizedir.

Kabakulak: Kabakulağa eşlik eden pankreatit genellikle şiddetli değildir.

Hiperparatiroidi: Olguların çok azında pankreatit gelişir. Pankreasta kalsifikasyon sık görülür.

Metastatik artrit ve cilt lezyonları: Aktif hale geçmiş enzimlerin metastatik olarak birikmesi, eklem çevresinde ve peritibial cilt altındaki yağ dokusunda yağ nekrozu oluşturur.

Akut ensafalopati: Pankreatit dahil tüm belirtiler muhtemelen viral kaynaklıdır (46).

2. 4. Akut Pankreatitin Tedavisi

Akut pankreatitin spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavinin esasını, dolaşımda yeterli kan volümünün sağlanması, pankreasın sekretuar aktivitesinin minimize edilmesi ve komplikasyonlarının önlenmesi oluşturur (10,46).

2. 5. Caerulein

Caerulein yaklaşık 35 yıl önce Avustralya'ya özgü bir amfibi olan Hyla Caerulea derisinden izole edilmiş olan bir decapeptit'dir. Kolesistokinine anoloğu olup yapısı ve etkisi kolesistokinine benzer (11-13,45,50). Caerulein'in yüksek dozları pankreasta hiperstimülasyon yolu ile akut ödematöz pankreatit oluşturur

(14,15). İnsan ve diğer memelilerde caerulein bulunmamaktadır. Sentetik caerulein'in sentezi Bernardi ve ark. tarafından rapor edilmiştir (50). Empirik formülü $C_{58}H_{73}N_{13}O_{21}S_2$ olup moleküler ağırlığı 1.352 (FW 1352) dir (50,51). Caerulein, kolesistokininin etkisine benzer şekilde sindirim sisteminde safra kesesi kontraksiyonu, pankreatik enzimlerin sekresyonu, ve intestinal motilitenin artışı gibi pek çok etkiyi stimüle eder (11-13,15,50). Caerulein'in absorpsiyon, dağılım ve metabolizması sıçanlarda, tavşanlarda ve farelerde çalışılmıştır. İntramusküler enjeksiyonu takiben 5-15 dakikada kanda maksimum seviyeye ulaşır. Akut toksitesisi ile ilgili sıçanlarda yapılan bir çalışmada intravenöz yolla verilen 1.012 mg/kg caerulein'in letal doz değerine ulaştığı bildirilmiştir. Bu dozda muhtemelen kardiyovasküler kollaps sebebiyle birkaç dakika içinde ölüm meydana gelmektedir (50).

2. 6. Pentoxifylline

Pentoxifylline (3,7-dimethyl-1-(5oxohxyl)-xanthine) ($C_3H_{18}N_4O_3$) 1964 yılında keşfedilmiş, metilksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır (36,37,52). Sitokin yapımını inhibe etme yoluyla belirgin antiinflamatuvar özellik gösterir (20,53-55). Oral ve parenteral yoldan uygulanabilir. Mide barsak kanalından iyi absorbe edilir. Biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Plazma proteinlerine çok düşük oranda bağlanır. Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat kadardır. Karaciğerde ve eritrositlerde metabolize edilerek inaktive edilir. Büyük oranda (%90) idrarla atılır (36,37,52).

Pentoxifylline alyuvarların fleksibilitesini artırarak, çok küçük çaplı damarlardan geçişlerini kolaylaştırır. Bu şekilde iskemik dokularda kan akımını hızlandırır. Tedavi edici etkisi esas olarak kan akımını ve dokuların oksijenlenmesini arttırmasına bağlıdır. Bu olay pentoxifylline'in cAMP fosfodiesterazı inhibe ederek eritrositlerin içinde cAMP düzeyini arttırmasına bağlıdır. Düşük dozlarda eritrositlerin agregasyonunu önler, kan fibrinojen konsantrasyonunu düşürür (36,37,52,56). Son yıllarda prostasiklin (PGL_2) sentez ve salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu etkisi ile trombosit adenilat siklazını aktive edip trombosit cAMP düzeyini arttırmaktadır. Pentoxifylline yüksek dozlarda trombosit membranında cAMP-fosfodiesteraz ilişkisini inhibe ederek intrasellüler cAMP arttırır. cAMP düzeyindeki artış, siklooksinejazi aktive ederek platelet agregasyonunu uyaran tromboksanın sentezini azaltmakta ve

sonuçta trombosit agregasyonunu engellemektedir (37). Monositlerde ve T lenfositlerde lipopolisakkaritlerle oluşturulan TNF- α üretimini ve IL₂ ile oluşturulan lökosit aderensini inhibe eder (20).

Pentoxifylline'in, immün reaksiyon ve şok sırasında gelişen IL₁ ve IL₆ artışını antogonize ettiği ve damar endotelini stabilize ettiği bulunmuştur. Ayrıca, lökositlerin interferon - α üretme kapasitesini artırır ve dokularda TNF- α -kaşektin üretimini inhibe eder (36). Sitokinlerin neden olduğu adezivite artışı ve süperoksit, hidrojen peroksit iyonlarının aşırı serbestlenmesini önler. Pentoxifylline, damar düz kas lifleri üzerinde gevşetici bir etkiye sahip olduğundan periferik vasküler hastalıklar da mikrosirkulatuvar bozukluğu düzeltebilmektedir (37).

2. 7. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküler yapılar olarak tanımlanırlar. Serbest radikaller biyolojik sistemlerde radyoliz, fotoliz, organik materyalin termal yıkımı, metal iyonlarının ve enzimlerin katalize ettiği redoks reaksiyonu gibi çok sayıdaki enzimatik ve enzimatik olmayan yollar ile fiziksel veya kimyasal mekanizmalarla oluşurlar (40,57). İçinde bulunduğumuz çevrede çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenler nedeniyle devamlı bir radikal yapımı söz konusudur. Hücresel koşullarda da önemli bir miktarda çeşitli radikaller üretilmektedir (57).

Serbest oksijen radikalleri:

Superoksit serbest radikal (O_2^-)

Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Hidroksil radikali (OH)

Nitrik oksit (NO)

Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Oksijenden tek elektron indirgenmesi sonucu oluşan SOR'nin oksidan yıkım, iskemi-reperfüzyon ve doku inflamasyonu gibi birçok olayda önemli rol oynar. Organizmada SOR'nin oluşturduğu reaksiyonlar radikal bir diğer radikal ile veya radikal olmayan bir ajan ile karşılaşması sonucu oluşur. Serbest radikaller organizmada radikal olmayan birçok hücre bileşeni ile de reaksiyona girerek bu bileşenlerin yapı ve işlevlerini değiştirebilir. Böylece serbest radikaller organizmada DNA yıkımı, proteinlerin, membran lipidlerinin ve organellerin

yıkımı, enzim aktivitelerinde değişiklik gibi moleküler düzeyde birçok biyolojik olaya neden olurlar (57).

2. 8. Nitrik Oksit

NO başlıca damar endotelinde, fagositlerde ve beyinde yapılan fizyolojik bir serbest radikaldir (57,58). Dr. Furchgott tarafından keşfedildiği 1980'lerin başından bu yana NO ile ilgili çok önemli bilgilere ulaşılmıştır. Furchgott, tavşan aorta endotelinde asetil kolin etkisiyle gevşeme yanıtı oluşturan bir maddenin varlığına işaret ederek bu maddeye endotel kökenli gevşeme faktörü (EDRF) adını vermiştir 1991 yılından sonra NO ile ilgili çalışmalarda neredeyse bir patlama olmuş, bu maddenin memelilerde oldukça önemli biyolojik etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. (38,39). Şu ana kadar sürdürülen çalışmaların sonuçlarına göre, NO vücutta endojen olarak üretilmekte ve hem fizyolojik hem de patolojik birçok süreçte etkin olarak rol almaktadır (38,39,43,58,59).

2. 9. Nitrik Oksit Sentezi ve Metabolizması

Dokularda L-arginin'in NOS enzimi ile okside olması sonucunda NO ve sitrulin oluşur (39,43,58,59). Argininin diğer izomeri D-Arginin bu sentez olayında kullanılmaz (39). NOS'ın bilinen üç izoformu vardır. Bunlardan bir tanesi sitokinler (IL-1, TNF, IF γ) ve endotoksinlerle indüklenerek uzun süre daha büyük miktarlarda NO üreten, makrofajlarda bulunan, kalsiyumdan bağımsız, indüklenebilir NOS'dır (iNOS veya NOS II) (39,42). Diğer iki NOS izoformunun biri vasküler endotel, endokard ve plateletlerde bulunan endotelial NOS (eNOS veya NOS III), diğeri ise nöronlarda ve epitel hücrelerinde bulunan kalsiyum/kalmodulin'e bağımlı nNOS (NOS I)'dir (39,43,59).

NOS'ın her üç izoformunun içerdiği kofaktör tetrahidrobiopterin, enzim aktivasyonu için kesinlikle gereklidir (43). Enzim aynı zamanda NADPH varlığına da ihtiyaç duyar (39). eNOS ve nNOS kalsiyum ve kalmodulin bağımlıdır. Makrofajlardaki iNOS ise kalsiyumdan bağımsızdır, ancak kalmoduline sıkıca bağlanmıştır. Hem içeren proteinlerle, myoglobulinle, solubl guanilat siklazla ilişkidir (43).

NO suda çözünen renksiz bir gazdır. Havada oksijen ile hızla temas ederek nitrojen dioksit oluşturur ve doku hasarına yol açar (43). Fizyolojik koşullarda sıvı fazda bulunan NO'in konsantrasyonu çok düşüktür. Sıvı fazdaki

NO'nun oksijen ile yıkımı çok uzun sürer. Bunun yerine sıvı fazdaki NO, su ile tepkimeye girerek nitrat (NO_3^-) ve nitrit (NO_2^-) karışımından oluşan bir son ürüne dönüşür (39). Fizyolojik değişimde üretilen NO esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrate (NO_3^-) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO'ü ortamdaki temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Aerobik ortamda NO stabil değildir. Derişiminin artması ile oksidasyonu hızlanır. Bu nedenle ortamdaki derişimi ile kendi ömrü arasında ters bir orantı vardır (40). Günümüzde NO'nun vasküler endotelden sürekli salınarak vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. NO ayrıca nötrofillerden, makrofajlardan, mast hücrelerinden, serebellum ve ön beyindeki nöronlardan, bazı otonom sinirlerin uçlarından, böbrek tubulus epitel hücrelerinden ve adrenal medulla hücrelerinden sentezlenip salgılanır (4,36). NO nöronal iletim, immun cevap ve hücresel adezyonun düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda önemli fonksiyonlara sahip mediatör bir maddedir (36,39,42,43). Oldukça aktif bir molekül olan NO'nun vasküler endotele ilaveten birçok farklı hücre tarafından sentezlenebilmesi, bu molekülün endojen kontrol mekanizmalarında önemli rolü olduğunu ortaya koymaktadır (42).

Çeşitli vazoaktif endojen maddeler ve bazı ilaçlar NO'nun salgılanmasına yol açar. Bunlardan başlıcaları asetilkolin, histamin, serotonin, vazopressin, bradikinin, prostasiklin, vazoaktif intestinal peptid, P maddesi, nörokininler, insülin, klonidin, ve katekolaminlerdir. Trombosit agregasyonu sırasında trombositlerden salgılanan ATP ve ADP ile, pıhtılaşma sırasında oluşan trombin de NO salgılanmasına neden olur (36). Öte yandan L-arjininden NO oluşumu, N-monometil-L-arjinin (L-NMMA), N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME), N-nitro-L-arjinin (L-NA), N-amino-L-arjinin (L-NAA) ve N-iminoetil-L-ornitin (L-NIO) gibi ajanlar tarafından kompetitif olarak inhibe edilebilir (36,42). Vasküler endotelden salgılanan NO kesin olarak bilinmeyen bir mekanizma ile damar dilatasyonuna yol açmaktadır. NO, lipofilik bir madde olduğundan dolayı, vasküler endotelden düz kas hücrelerine kolaylıkla diffüze olur. NO, düz kas hücrelerindeki guanilat siklaz enziminin Hem molekülündeki demir atomuna bağlanarak, molekülün üç boyutlu konfigürasyonunu değiştirme yolu ile bu enzimin aktif hale gelmesini sağlamaktadır. Aktifleşen enzim guanozin trifosfat (GTP)'tan siklik guanozin monofosfat (cGMP) yapımını arttırmaktadır. cGMP düz kas hücrelerinde

gevşeme oluşturmaktadır (36,39,42). NO gastrointestinal sistemde muskularis eksternanın gevşemesinde, mukozal kan akımının düzenlenerek mukozanın korunmasında, karaciğerde hemodinamik yanıtın düzenlenmesinde ve hepatositlerin işlevlerinde önemli roller oynamaktadır (39). Pankreasta ise Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde NOS aracılığı ile fizyolojik şartlarda insülin salgılanmasına neden olduğu bilinmektedir (42).

NO damar duvarlarında trombositlerin, bağ dokusunda nötrofil granüositlerin birikimini önleyici bir etkiye sahiptir. Böylece pek çok patofizyolojik süreçte rol oynayan nötrofil aracılıklı mediatörlerin hasarlayıcı etkilerini de sınırlamaktadır (42,58). Damar duvarı düz kas hücrelerinin ve bağ dokusu fibroblastlarının proliferasyonunu engelleyerek bağ dokusu artışını da azaltmaktadır. Diğer taraftan NO serbest oksijen radikalleri ile birleşerek peroksinitrit adı verilen aktif bir ürün oluşturarak kollajenolitik etki yapabilmektedir (42).

NO, santral sinir sisteminde hafıza gibi çeşitli fonksiyonları destekleyen önemli bir nörotransmitterdir (39,43). Bilinen diğer klasik nörotransmitterlerden farklı olarak, gerektiği yerde, zamanda ve miktarda sentezlenerek üretildiği hücreden dışarıya diffüze olur. Kendisine ait özel reseptörleri yoktur (42). Nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinir ağları NO'ye bağlı mekanizmalar aracılığı ile nörojenik vazodilatasyonun bazı formlarını etkileyerek çeşitli gastrointestinal, respiratuar ve ürogenital sistem fonksiyonlarını düzenlerler (43).

Serbest radikal yapısındaki NO'nin birçok yıkıcı etkisinin olabileceği rapor edilmiştir. Örneğin yüksek konsantrasyonlarda, septik şok sırasında glutamatın aşırı serbestleşmesi ile oluşabilen serebral lezyonlara yol açtığı belirtilmektedir. Diyabet hastalığının gelişiminde Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinin değişikliğe uğramasında aşırı NO yapımının rolü olduğu gösterilmiştir. Bu bilgilere dayanarak NO sentezini inhibe eden ilaçların da bazı durumlarda tedavide kullanılabileceği ileri sürülmektedir (37).

2. 10. Akut Pankreatit Serbest Oksijen Radikalleri ve Nitrik Oksit İlişkisi

Akut pankreatite neden olan başlatıcı etken henüz kesinlik kazanmamıştır. Ayrıca asiner hücreler içinde sindirim enzimlerinin anormal aktivasyonu ile ilgili değişikliklerin nasıl olduğu da belirsizdir (1,5). Bununla

birlikte pankreatitteki enzim aktivasyonunu başlatan nedenler ile ilgili olarak birçok görüş ileri sürülmüştür. Bu konuda suçlanan bir grup madde SOR ve bunların türevleridir (5,6). SOR'ne bağlı oksidatif hasar, akut pankreatitin başlamasında önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Pankreatik asiner hücreler SOR'ne karşı oldukça duyarlıdırlar. Oksidanlarla, vücut savunmasında önemli görev üstlenmiş olan antioksidan sistem arasındaki dengesizlik akut pankreatitin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Akut pankreatit gelişimi sürecinde SOR'nin oluşumu, hücrel antioksidan savunma mekanizmalarının kaybına yol açar. Serbest radikaller, pankreatik dokuda antioksidanların kaybına yol açarak iskemi reperfüzyona bağlı olarak da asiner hücre hasarına katkıda bulunabilirler. SOR doku hasarında önemli rolleri olan mediyatörler olmakla beraber, tek başlarına akut pankreatitteki tipik enzimatik ve morfolojik değişikliklerden sorumlu tutulamazlar. Akut pankreatitte doku ve plazma SOR aktivitesinde ve lipid peroksidasyon ürünlerinin miktarlarında artış olur. Ancak pankreatit gelişmesinde lipid peroksidasyonunun katkısının sadece erken fazda olduğu düşünülmektedir. Pankreatit gelişmesinde SOR'nin oluşumuna ilaveten, NF-κB'nin aktivasyonu ve bununla ilişkili olarak sitokin üretimi, hücrel adezyon moleküllerinin artması ve aşırı lökosit aktivasyonu da sorumlu tutulmaktadır (1,21,25,29,30,60).

Dolaşımdaki nötrofil kaynaklı oksidanlar akut pankreatitin patogeneğinde önemli rol oynarlar. Nötrofiller doku yıkımında rolü olan maddeler salgırlar. Bu salınan maddeler arasında oksijen metabolitleri oldukça önemlidir. SOR'ne bağlı doku hasarında çeşitli mekanizmalar rol oynamakla birlikte, direkt toksitite, endotelial hasar, ekstrasellüler proteaz inhibitörlerinin inaktivasyonu, arasıdonik asit metabolizmasının uyarılmasıyla inflamatuvar cevabın artırılması ve fagositik kemotaktik faktörler en önemlileridir (1,29).

Akut pankreatitin erken döneminde monosit ve trombositlerden salınan sitokinler inflamatuvar cevabın aktivasyonunda önemlidir. Sitokinler, fibroblast ve endotel hücrelerini aktive ederek SOR'lerinin oluşmasına sebep oldukları gibi, kemokinler vasıtasıyla da nötrofil degranülasyonuna neden olurlar. Pankreatitin şiddeti ile sitokinlerin konsantrasyonları arasında direkt bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Genel olarak yüksek serum sitokin düzeyine sahip hastalar daha fazla sistemik komplikasyonlara maruz kalmaktadırlar (1,25,58).

Birçok hayvan deneyi modellerinde akut ödematöz pankreatit oluşturulmuş ve bu pankreatit tablosunun SOR önleyici/süpürücü maddelerle (SOD, katalaz, allopurinol, melatonin, askorbik asit, E vitamini, vd.) önlenemediği gösterilmiştir (5,6,20,21,25,28). Bazı patolojik durumlarda SOD'ın etkisinin ortadan kalkması yada azalması lipidler, proteinler ve nükleusun yapısında önemli hasar meydana getirmektedir. Hafif akut pankreatit olgularında hem SOD hem de glutatyon peroksidazın pankreatik konsantrasyonları azalmıştır. NO'nin oksidasyon ürünü olan peroksinitrit ve süperoksit, asiner hücre hasarına neden olabilir. Bu hasarlayıcı etki, serbest radikal temizleyicisi olan SOD ile önlenemez (1,20). Bu bulgulara dayanarak SOR'nin akut pankreatitin patogenezinde özellikle erken safhalarda önemli rolü olduğu bildirilmiştir (1,6).

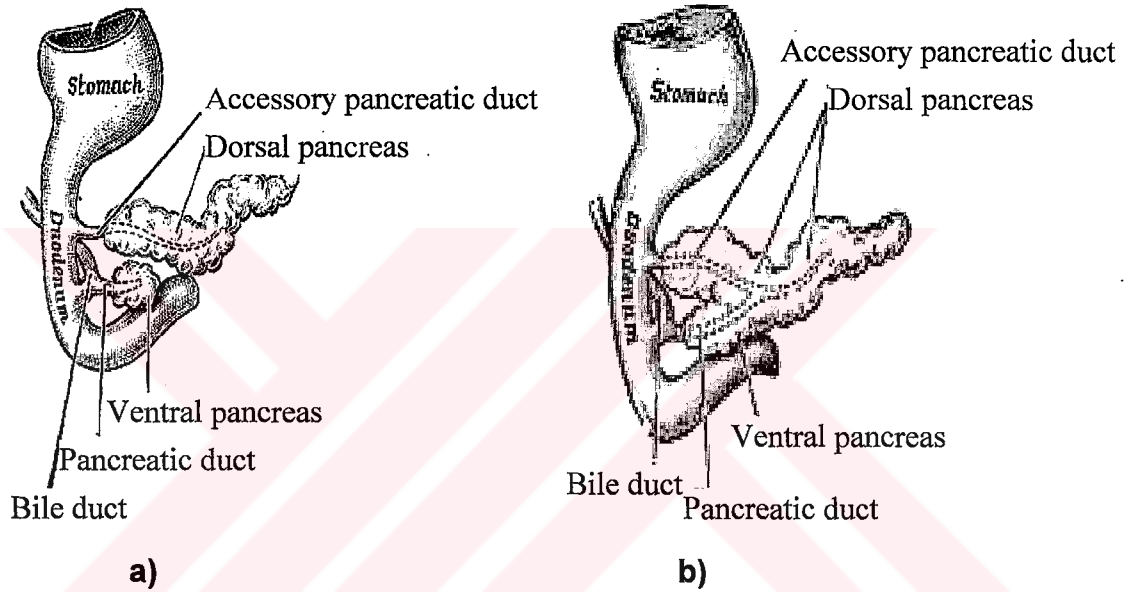
Akut pankreatit olgularında NO'nin rolü ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda bu moleküllerin pankreatik kan akımını ve endotelde bradikinin bağımlı NO oluşumunu artırarak yararlı oldukları ileri sürülmekte ise de (1,23,24,58,61-63), bazı çalışmalarda NO'nun pankreatik oksidatif stresi artırma yolu ile hasarlayıcı etki gösterdiği ileri sürülmektedir (1, 20,27,30,31,58,64,65).

3. PANKREASIN EMBRİYOLOJİSİ

Bütün memeli, kanatlı ve balıklarda pankreas, karaciğer ile birlikte duodenum çevresindeki endodermden köken alır. Bu bölgede ilk olarak şekillenen taslağa hepato-pankreatik halka denir (66-70). Pankreas gelişimi insanlarda intrauterin 18-25. günlerde başlar. Hepato-pankreatik halkadan bir dorsal, bir ventral ve iki ventro-lateral olmak üzere 4 taslak gelişir. Bu taslaklardan ventral olanı karaciğere diğerleri ise pankreasa aittir. İnsanlarda çok erken dönemde oluşan ventro-lateral taslaklar kısa süre içerisinde birleştiğinden veya sol ventro-lateral taslak körelip sağ ventro-lateral taslak geliştiğinden dolayı tek bir taslak halinde görülürler (66,68). Pankreas, embriyonel dönemin 4. haftası sonunda ön bağırsağın (foregut) duodenal bölgesinde ventral ve dorsal iki adet pankreatik tomurcuk (çıkıntı) şeklinde görülür (68,70,71). Ventral tomurcuktan daha önce beliren dorsal pankreas tomurcuğu primitif duodenumun arka duvarında, karaciğer taslağının biraz yukarısında bir çıkıntı şeklindedir. Bu epitelyal tomurcuk dorsal mezenteriuma doğru uzanır (69-72). Ventral tomurcuk da duodenumun ön tarafında ductus choledocus'un duodenuma girdiği yerin yakınında gelişerek mesenterium ventrale'nin yaprakları arasında büyür. Böylece ön ve arka pankreas tomurcuklarından gelişen pankreas, mezenterin yaprakları arasında büyümeye başlar (69, 72, 73). Duodenumun C biçimini aldığı sağa dönme hareketi sırasında, ventral taslak ductus choledochus ile birlikte arkaya taşınır. Bağırsağın dönme hareketleri ile beraber dorsal taslak da sağdan sola doğru uzanır. Sonuçta, ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun hemen altında ve arkasında yer alır. Mide, duodenum ve mesenterium ventrale'nin rotasyonu ile birlikte pankreas da karın arka duvarına yerleşir (67-69,73,74). Intrauterin hayatın 3. ayında ventral ve dorsal pankreas taslakları birleşirler. Başlangıçta her iki pankreas taslağının kendilerine ait boşaltma kanalları vardır. Dorsal taslağın kanalı ductus pancreaticus minör (ductus santorini, ductus pancreaticus accessorius), ventral taslağınki ise ductus pancreaticus major'dur. Pankreas tomurcukları birleşirken, onlara ait kanallar da birleşir (68,69,72). Ductus pancreaticus (Wirsung kanalı), ventral tomurcuğa ait kanal (ductus pancreaticus major) ile dorsal tomurcuğa ait kanalın (ductus pancreaticus minor) distal parçasından oluşur (68,69). Ductus pancreaticus, koledokla birlikte

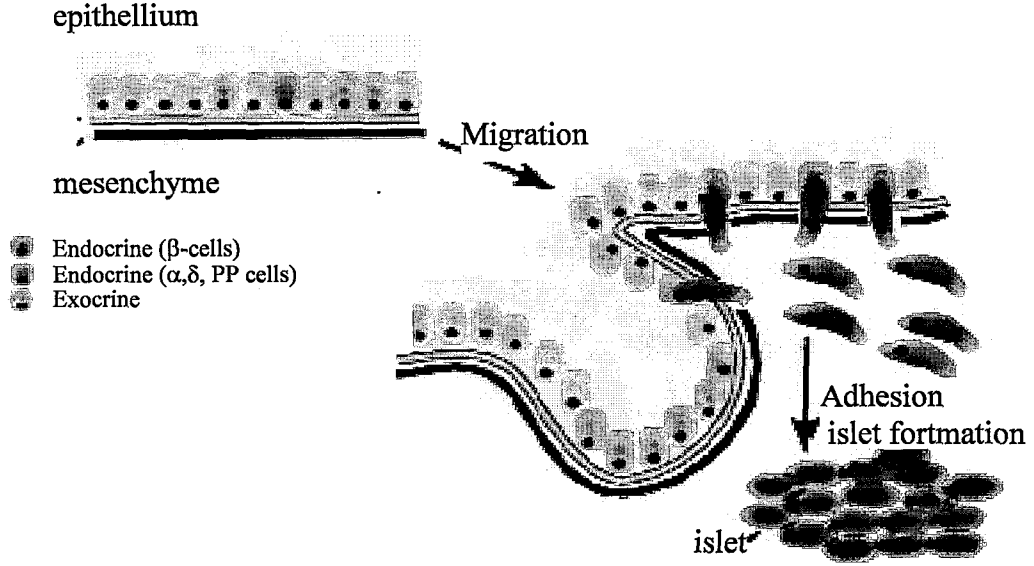
major papilla da duodenuma açılır (74). Dorsal tomurcuğa ait kanalın proksimal parçası da ductus pancreaticus accessorius'u oluşturur. Ductus pancreaticus accessorius, ductus pancreaticus'un açıldığı noktanın 2 cm kraniyalinde bulunan papilla duodeni minor'e açılır. Bu iki kanal insanlarda %9 oranında birleşmez, iki ayrı kanal olarak gelişir (69,73,74).

Pankreasın büyük kısmı dorsal taslaktan gelişir. Pankreasın parankimasını oluşturan ekzokrin ve endokrin hücrelerle duktal hücreler ön bağırsağın endodermal kökenli primitif bağırsak epitelinden gelişir. Bağ dokusu ve kan damarları çevredeki splanknik mezenkimden gelişir (69,72,75).



Şekil 1. İnsan embriyosunda pancreas. a) 5. hafta b) 6. hafta. (76) Numaralı kaynaktan değiştirilmeden alınmıştır.

Pankreas tomurcukları endoderminin tubüler bir ağ oluşturması sonucu pankreasın parankiması meydana gelir. Erken fetal dönemde bu tubüllerin uç bölümlerindeki hücre kümelerinden asinuslar gelişmeye başlar. Pankreas adacıkları (Langerhans adacıkları) bu tubüllerden ayrılarak kanal sistemi ile bağlantısını kaybeden bir grup endodermal hücre tarafından oluşturulur (69,72).



Şekil 2. Epitelial dallanma ve adacık morfogenezi. (77) Numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

Epitelial dallanma ve adacık morfogenezi: Memelilerde embriyonal dönemde 2-4. haftalar arasında dorsal ve ventral pankreas taslaklarında ilkel endokrin ve ekzokrin hücreler mezenşim dokuya yayılmaya başlarlar (66). Dorsal pankreas taslağının hem ekzokrin hem de endokrin parankimayı yapabilme yeteneği varken, ventral taslağın endokrin parankimayı yapabilme yeteneği yoktur. Morfogenez öncesinde ventral ve dorsal pankreas epitelinde endokrin ve ekzokrin öncü hücreler ayırt edilebilirler. Epitel dallanması mezenşim içine doğru olduğundan ekzokrin prekürsörler epitelial kanalların distal uçlarında bulunurlar. Eş zamanlı olarak endokrin adacık prekürsörleri de epitelden ayrılarak bazal membran ve ekstrasellüler matriks içinden mezenşime göç ederler. Metalloproteinazlar ve inhibitörleri endokrin hücre göçünü düzenlerler (78). Endokrin hücre adacıklarından insülin salgılanması intrauterin 10. haftada başlar (69). Glukagon ve somatostatin içeren hücreler, insülin hücrelerinden daha önce gelişirler (69,73).

4. PANKREASIN ANATOMİSİ

Memeli, kanatlı ve bazı balıklarda bulunan pankreas karın arka duvarında omentum minus, mide ve transvers kolonun arkasında duodenum ile dalak arasında yerleşmiştir (66,72,79,80). Bu şekilde omurganın önünde transvers olarak sağdan sola doğru uzanır. Organın 1/3'ü orta hattın sağında, 2/3'ü ise orta hattın solunda yer alır (66,72). Lumbal 2-3 vertebralar hizasında omurgayı çaprazlayarak, hilum splenicum, duodenumun kranial bölümü, safra kanalı, a. mesenterica, midenin pylor bölümü ile kolon, ince barsak ve böbreklere kadar uzanır (66). Pankreasın ağırlığı ve boyutları türe, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterir. İnsanlarda yaklaşık 12-25 cm uzunluğunda, 3-5 cm eninde ve 2-3 cm kalınlığında olup, ağırlığı da 70-150 gram arasındadır (7,9,66,70,72,76,79). Gri pembe renkli ve lobüler yapıda olan pankreasın şekli kabaca bir çekice benzemektedir. Pankreas, caput pancreatis, collum pancreatis, corpus pancreatis ve cauda pancreatis olmak üzere 4 bölümde incelenir (66,72,76,79).

Caput pancreatis: Pankreasın en geniş bölümüdür. Orta çizginin sağında, 1., 2. ve 3. lumbal vertebralar hizasında, duodenum kavisi içerisinde yer alır (72,66). Caput pancreatis, duodenumun ikinci bölümüne kanal ve damarlar vasıtası ile bağlıdır (72). Duodenumun medial kısmında peritonsuz çıplak bir alanı mevcuttur (81). Üst kenarı duodenumun birinci kısmı ile komşudur (79). Caput pancreatis'in alt kısmında, orta çizgiye doğru uzanan ve processus uncinatus denilen bir çıkıntı vardır (72,76,79). Bu çıkıntı pankreas başının inferior uzantısı olup, önünde superior mezenterik damarlar ve portal ven; arkasında v. cava inferior bulunur. Bu çıkıntı bulunmayabileceği gibi, superior mezenterik damarları sarar şekilde de bulunabilir. Ligamentöz bir yapı bu çıkıntıyı bitiş kısmında superior mezenterik vene bağlar (81). Processus uncinatus ile corpus pancreatis arasında incisura pancreatis denilen bir çentik bulunur. Bu çentikten a. ve v. mesenterica superior geçer. Caput pancreatis ile collum pancreatis'in sınırını önde a. gastroduodenalis'in geçtiği oluk, arkada ise v. portae hepatis'in başlangıç yerindeki derin çentik oluşturur. Caput pancreatis, ön-alt komşuluğunda bulunan transvers kolondan periton aracılığı ile ayrılır (79).

Caput pancreatis'in arka yüzünün önemli komşulukları vardır. Sağ kenarının yakınında ductus choledochus bulunur. Ductus choledochus bazen

pankreas başının arka yüzündeki bir oluktan, bazen de pankreas dokusu içinde oluşan bir kanaldan geçer. Ductus choledoctus'un solunda v. portae hepatis'in başlangıcı bulunur. V. portae hepatis'in solunda a. mesenterica superior bulunur. Ayrıca aorta'dan çıkan ve sağ böbreğe giden a. renalis dextra da pankreas başının arka yüzü ile komşuluk yapar (72).

Collum pancreatis: Yaklaşık 1.5-2.5 cm uzunluğundadır (72,76,79,81). Caput pancreatis'ten başlayıp sola, ön ve yukarı doğru uzanarak corpus pancreatis ile birleşir (72,79). Arka yüzü v. mesenterica superior ve bunun devamı olan v. portae hepatis ile komşudur. Bu damarları ön taraftan collum pancreatis ve arka taraftan ise processus uncinatus kuşatır. Arka yüzünde, v. linealis ile v. portae birleşir. Collum pancreatis'in sol tarafında tuber omentale denilen hafif bir çıkıntı görülür (72).

Corpus pancreatis: Pancreasın en geniş bölümü olup 1. ve 2. lumbal vertebralar hizasında omurgayı önde çaprazlayarak sağdan sola ve biraz da yukarı doğru uzanır (66,72). Üçgen prizma şeklinde olup facies anterior, facies posterior ve facies inferior olmak üzere üç yüzü ve margo superior, margo anterior ve margo posterior olmak üzere üç kenarı bulunur (72,76,79).

Facies anterior konkav olup öne ve yukarı doğru bakan yüzdür (72,79). Midenin arka yüzü ile komşuluk yapan bu yüz, bursa omentalis'in arka duvarını örten periton yaprağı ile sarıdır (72,76). Peritonsuz olan facies posterior karın arka duvarına bağ dokusu aracılığı ile tutunur (72,79). Burada corpus pancreatis'in arka yüzü sağdan sola doğru sırası ile aorta, a. mesenterica superior'un başlangıcı, sol a. renalis, diaphragma'nın sol kurusu, sol böbrek üstü bezi ve sol böbrek ile komşudur (72,76). Facies inferior ise dar bir şerit şeklinde olup mesocolon transversum'un arka yaprağını oluşturan periton ile örtülüdür. Sağda künt ve geniş olan margo superior sola ve birazda yukarıya doğru daralarak uzanır. Sağ tarafında tuber omentale bulunur. Truncus coeliacus, a. linealis'in başlangıcı ve ganglia coeliacum ile komşudur (72,76,79). Ön ve alt yüzleri ayıran margo anterior mesocolon transversum'a komşudur. Mesocolon transversum'un iki yaprağı burada ayrılarak ön ve alt yüzleri örter. Margo inferior arka ve alt yüzleri ayırır. Margo inferior'un sağından a. ve v. mesenterica superior geçer (76,79).

Cauda pankreatis: Gövdenin sol tarafa doğru uzantısı olan bu bölüm genellikle dalağın facies gastrica'sına kadar uzanır. Şekli bazen yuvarlak bazen

de yassı olabilir. Solda hilum splenicum, aşağıda flexura coli sinistra ve arkada sol hilum renale ile komşudur. Cauda pancreatis lig. lienorenale ile dalağa bağlanır (72,79).

4.1. Pankreasın Kanal Sistemi

Pankreasta ana pankreas kanalı (duktus pancreaticus- Wirsung kanalı) ve aksesuar pankreas kanalı (duktus pancreaticus accessorius – Santorini kanalı) olmak üzere iki tane kanal sistemi bulunur (66,72,76,79-81).

Ana Pankreas Kanalı: Cauda pancreatis'ten başlar, sağa doğru seyrederek caput pancreatis'e kadar gelir. Collum pancreatis'e ulaştığında genişler. Boyun kısmını geçtiğinde aşağı ve arkaya doğru bükülerek ductus choledochus'a yaklaşır. Burada bazen bezin içinde, bazen de arka yüzünde ductus choledochus'la birleşerek ampulla hepatopancreatica adı verilen bir genişleme oluşturur. Ampulla hepatopancreatica'nın distal ucu papilla duodeni major'e açılır. Bazen ductus pancreaticus ve ductus choledochus birleşmeksizin papilla duodeni major'e ayrı ayrı açılırlar (72,79). Duodenum cidarında seyreden bu iki kanal mukozada plica longitudinalis duodeni denilen uzunlamasına bir kabartı meydana getirirler. Ductus pancreaticus'un son bölümünü düz kas liflerinden oluşan bir sfinkter (Oddi sfinkteri) sarar. Bu kasa m.sphincter ductus pancreatici denir (72). Ana pankreatik kanalın en geniş çapı duodenuma açıldığı yerde yaklaşık 3-4 mm dir. Bu kanalın otopsi ve endoskopik bulgulara göre 15-25 cm uzunluğundadır (81).

Ductus Pancreaticus Accessorius (Santorini Kanalı): Pankreasın dorsal taslağına ait olan bu kanal genellikle erişkinlerde duodenum ile olan bağlantısını kaybeder. Distal ucu kapanmış ise papilla duodeni major'un 2 cm kadar üzerinde papilla duodeni minor'e açılır (72,79,82).

4. 2. Pankreasın Damarları

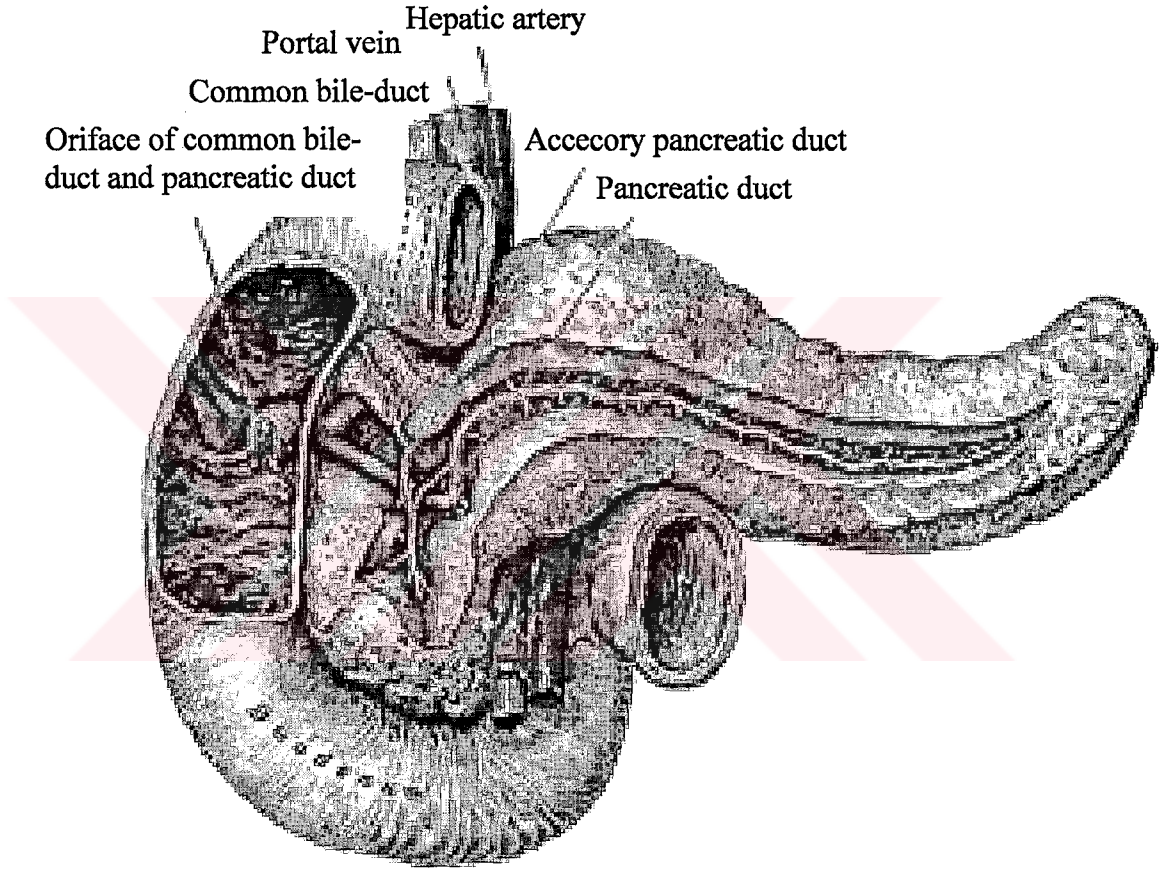
4. 2. 1. Pankreasın Arterleri

Besleyici arterleri A. splenica, a. pancreaticoduodenalis superior (a. gastroduodenalis'in dalı) ve a. pancreaticoduodenalis inferior (a. mesenterica superior'un dalı) dur (79,82,83). Lobus pancreatis sinister, a. lienalis'in dalları ile; corpus pancreatis, a. gastrica sinister, a. hepatica ve a. mesenterica

cranialis'ten çıkan dallarla ve lobus pancreatis dexter ise a. pancreaticoduodenalis'ten beslenir (66).

4. 2. 2. Pankreasın Venleri

Pankreasın venöz dönüşü portal vene doğrudur. Panreasın venleri arterlerini izler. Çoğu v. splenica'ya olmak üzere v. portae hepatis ve v. mesenterica superior'a açılır (72,79,81-83).



Şekil 3. Pankreasın kanal sistemi. (76) Numaralı kaynaktan değiştirilmeden alınmıştır.

4. 2. 3. Pankreasın Lenfatikleri

Asinuslar çevresinde başlayan lenf kapillerleri, kan damarları ile birlikte seyreder ve çoğu nodi pancreaticosplenici (pancreaticolienalis)'ye, bir kısmı da nodi plorici'ye açılır (72,79,80,82,83).

4. 3. Pankreasın sinirleri

Sempatik (postganglionik) ve parasempatik (preganglionik) lifler plexus coeliacus'dan ayrılarak plexus splenicus içinde beze gelirler. Sempatik sinir lifleri n. splanchnicus major'dan, parasempatik lifler ise n. vagus'tan gelir. Parasempatik etki bezin salgısını artırır, sempatik etki ise azaltır. Pankreasın salgı yapımına kısmen hormonlar da etki eder (72,79,82,83).



5. PANKREASIN HİSTOLOJİSİ

Pankreas endokrin ve ekzokrin salgı yapan birleşik, tubulo-asiner bir bezdir. Endokrin ve ekzokrin salgılama farklı hücre grupları tarafından gerçekleştirilir (7,75,77,84-88). Parankimanın büyük bir kısmını (%98-99) ekzokrin hücreler oluşturur (88). Ekzokrin kısım lobüller içerisine yerleşmiş çok sayıda seröz asinulardan oluşur (7,9,87). Endokrin hücreler (%1-2) ise tek tek (88) veya adacıklar şeklinde (Langerhans adacıkları) ekzokrin kısım içerisine dağılmışlardır (84,87). Bu hücreler sindirimin düzenlenmesi için gerekli olan enzimleri ve hormonları sentezleyip salgılar. Ekzokrin hücreler sentezledikleri enzimleri pankreas kanalları aracılığı ile bağırsağa, endokrin hücreler ise sentezledikleri hormonları kan dolaşımına verirler (75,89).

Pankreas dıştan oldukça ince bağ dokusu bir kapsülle kuşatılmıştır. Kapsülden bezin içerisine giren ince septalar parankimayı loblara ve lobüllere ayırır. Septalar içerisinde kan ve lenf damarları, sinirler ve interlobuler kanallar seyrederek (9,85,86,90).

5. 1. Ekzokrin Pankreas

Pankreasın ekzokrin kısmı lobüller içerisine yerleşmiş çok sayıda seröz asinulardan, bu asinulardan başlayan interkalat kanallardan ve bu kanalların açıldığı daha büyük interlobüler kanallardan meydana gelmiştir (9,84-84,90). Seröz asinuslar, merkezi bir lümen etrafında dairesel olarak dizilmiş 4-8 adet piramidal şekilli hücreden oluşmuştur (90-92). Asinus hücreleri retiküler liflerle desteklenen bazal lamina üzerine oturmuşlardır. Bazal laminanın dışında, komşu asinuslar arasında ince bir bağ dokusu vardır. Bu bağ dokusunda kan ve lenf damarları, sinirler ve intralobüler kanallar izlenir. Ayrıca yağ hücreleri de görülebilir (85,86,90). Ekzokrin hücrelerin lümene bakan apikal yüzlerinde az sayıda kısa mikrovilluslar bulunur (7,85). Hücrelerin lateral yüzlerinde ise bağlantı kompleksleri mevcuttur. Bu sıkı bağlantı kompleksleri (zonula okludens), zimojen granüllerden asinus lümenine verilen sindirim enzimleri veya öncüllerinin intersellüler alana yayılmasını engeller (85). Pankreasın asiner hücreleri protein sentezleyen hücre özelliğindedir. Rutin histolojik boyama yöntemleriyle hücrelerin bazal kısımları bazofilik boyanır. Bu bazofilik boyanma bazal sitoplazmada bulunan iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikulum (GER)

ve bol ribozomdan kaynaklanır. Asiner hücrelerin apikal sitoplazmasında membranla sınırlı yuvarlak şekilli zimojen granüller bulunur. Bu granüller hücrelerin apikal sitoplazmasının asidofilik boyanmasına neden olur. Granüllerin sayısı hücreden hücreye ve sindirim fazına bağlı olarak değişir. Prozimojen granüller olgunlaştıkça yoğunlukları artar. Granüler içerik homojendir. Hücrenin yuvarlak şekilli, heterokromatik nükleusu bazale yakın yerleşmiştir. Nükleus içinde 1-3 adet büyük nükleolus bulunabilir. Hücrenin fonksiyonuna uygun olarak iyi gelişmiş, supranuklear yerleşimli bir Golgi kompleksi bulunur. Bazal sitoplazmada genellikle hücre uzun eksenine paralel yerleşimli çubuk şeklinde çok miktarda mitokondri izlenir (7,84,85,90).

Pankreas asinuslarının lümeninde sentroasiner hücre olarak isimlendirilen asinus hücrelerine oranla soluk boyanan hücreler görülür. Bu hücreler ekzokrin pankreas asinusları için karakteristik hücrelerdir. Elektron mikroskopik olarak asiner hücrelerden farklı olarak organelden fakir oldukları görülür. Bu hücreler kanal sistemine ait olup asinus içine sarkmış hücreler olarak kabul edilirler. Sentroasiner hücrelerin, asiner hücrelerden ekzositozla lümeneye verilen zimojen granüllerin içeriğinin eritilmesinden ve pankreas sıvısının alkalileştirilmesinden sorumlu oldukları düşünülmektedir (85-87,90).

Pankreasın kanal sistemi sekretuar asinuslardan başlayarak anastomozlaşarak ilerleyen kanallardan meydana gelir. Kanallar başlangıçta yassı veya alçak kübik epitelle döşelidir. Kanal ilerledikçe ve çapı genişledikçe epitel hücrelerinin boyları uzar. Kanal epiteli prizmatik epitele dönüşür. Sentroasiner hücrelerin oluşturduğu lümen kanallar sisteminin başlangıcıdır. Lümeni takiben asinuslar dışında interkalat kanallar başlar. Lobül içinde ilerleyen bu kanallar tek katlı yassı veya tek katlı küboid epitelle döşelidirler (85,87,90). Interkalat kanallar lobüller arasında seyreden, prizmatik epitelle döşeli, daha geniş kanallara açılırlar. Interlobüler kanalı döşeyen tek katlı prizmatik epitel hücreleri arasında enteroendokrin hücreler ve goblet hücreleri görülebilir. Interlobüler kanallar ana pankreatik kanal (duktus pancreaticus - Wirsung kanalı) ve aksesuar pankreatik kanal (duktus pancreaticus accessorius – Santorini kanalı) olmak üzere iki pankreas kanalına açılırlar. Bu geniş kanallar yer yer goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreleri içeren tek katlı yüksek prizmatik epitelle döşelidirler. Kanallar genişledikçe etraflarındaki bağ dokusu kalınlaşır. Kanallar ayrı ayrı veya birleşerek duodenuma açılırlar. Salgı boşaltımı

Oddi sfinkteri ile kontrol edilir (84-87,90). Duodenuma açılmaya yakın bölgelerde bu kanalların duvarlarında küçük müköz bezler aracılığı ile mukus sekresyonu yapılır (85).

5. 1. 1. Ekzokrin Pankreas Sekresyonunun Kontrolü

Ekzokrin pankreasın salgısı başlıca iki hormon tarafından kontrol edilir. Bu hormonlar duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücrelerden salgılanan kolesistokinin (pankrezozimin) ve sekretindir. Sekretin, pankreas kanal hücrelerini stimüle ederek bikarbonat konsantrasyonu yüksek, enzim aktivitesi düşük olan bol miktarda pankreatik sıvı salgılanmasını sağlar. Bu sıvı asidik karakterde olan kimusu nötralize eder (85,86,93). Bir miktar sodyum, potasyum, klorür ve bikarbonat içerir. Bu sekresyon ürünü vücuttaki en alkali sıvıdır (pH 7.5 - 8.5). Sindirim sırasında miktarı artmakla birlikte sekresyonu devamlıdır (1500–3000 ml/24 saat) (10). Kolesistokinin asiner hücreleri aktive ederek daha az miktarlarda ancak enzim içeriği daha yüksek bir sıvının salgılanmasına yol açar (86). Bu sıvı tripsin, kimotripsin, lipaz, esteraz, deoksiribonukleaz, ribonukleaz, fosfolipaz A, amilaz, elastaz, karboksipeptidaz A ve B başta olmak üzere yaklaşık 22 farklı enzim içermektedir (70,85,86,90,91).

Asinus hücrelerinin sekresyon ürünleri granüler endoplazmik retikulumlarda sentezlenerek Golgi aparatına gönderilir. Burada membranla sarılarak zimojen granüller şeklinde apikal sitoplazmaya verilir. Hormonal veya sinirsel bir uyarı sonucu granül membranı ile apikal plazma membranlarının kaynaşması sonucu granül içeriği ekzositoz yolu ile asinus lümenine boşalır (90). Pankreas sıvısındaki proteolitik enzimlerin bağırsağa geçmeden önce inaktif şekilde olmaları önem taşır. Aksi halde tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendisini sindirebilir. Asinularda proteolitik enzimleri salgılayan hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü de salgırlar. Bu madde tripsinin hücre içinde, asinularda ve pankreas kanallarında aktivasyonunu engeller. Böylece tripsinin diğer proteolitik enzimleri aktive edici özelliği nedeni ile, tripsin inhibitörü diğer enzimlerin de aktivasyonunu engellemiş olur (89).

5. 2. Endokrin pankreas

Pankreas adacıkları ilk olarak Poul Langerhans tarafından 1893 yılında tanımlanmıştır. Pankreasın endokrin bölümünü oluşturan Langerhans adacıkları

ekzokrin pankreas dokusu içerisinde gömülmüştür. Toplam pankreas hacminin % 1-2' sini oluştururlar (93,94). Çoğu yuvarlak veya oval şekilli, 75–200 mikrometre çapında hücre kümeleridir (86,94). İnsan pankreasında kuyruk bölgesinde daha fazla sayıda olmak üzere yaklaşık bir milyon Langerhans adacığı bulunur. H-E boyama yöntemiyle hazırlanmış preparatlarda seröz asinuslar arasında soluk pembe renkte boyanan, poligonal veya yuvarlak şekilli hücrelerden oluşan gruplar şeklinde görülürler. Hücreler arasında zengin kapiller ağı vardır. Langerhans adacıkları İnce retiküler liflerden oluşan bir kapsül ile çevre ekzokrin pankreas dokusundan ayrılmışlardır (86,90,91). Langerhans adacıklarında morfolojik, histokimyasal ve immunohistokimyasal boyanma özelliklerine göre en az dört farklı tipte hücre tanımlanmıştır. Bunlar insülin salgılayan hücreler (beta- β), glukagon salgılayan hücreler (alfa- α), somatostatin salgılayan hücreler (delta- δ), pankreatik polipeptid salgılayan hücreler (PP) ve gastrin salgılayan (G) hücrelerdir. Bu hücreler otonom sinir sisteminin kontrolü altındadırlar. Sempatik sinirler hücrelerin hormon salgılamalarını baskımlarken, parasempatik sinirler salgılamayı artırır (77,84,86,87,90,91,93,94).

5. 2. 1. Beta (β) hücreleri

İnsülin salgılayan hücrelerdir. Langerhans adacıklarında en çok bulunan bu hücreler toplam hücre sayısının %60–70'ini oluşturur. Adacıkların daha çok merkezi kısımlarına yerleşmişlerdir (84,93). Bu hücreler, çevresi soluk, orta kısımları çok köşeli yoğun bir merkeze sahip yaklaşık 300 nm çapında granüller içerirler. Granüller içindeki bu yoğun merkez insülin hormonunun hücre içindeki kristalize şeklidir (87,90,93). Beta hücrelerinin granülleri Gomori boyama tekniğı ile mavi renkte boyanırlar. Granüllerin içeriğı suda erimez, alkolde erir (84). Sitoplazmada çok sayıda küçük yuvarlak şekilli mitokondri bulunur (90).

5. 2. 2. Alfa (α) hücreleri

Glukagon salgılayan hücrelerdir. Genel olarak Langerhans adacıklarının periferinde yerleşmişlerdir. Adacıklardaki toplam hücre popülasyonunun %15-20'sini oluştururlar (84,93). Granülleri 250 nm çapında olup, elektron yoğun bir

merkez ve bu merkezin dışında daha az yoğun bir halka içerir (90,93). Suda eriyeen alfa hücree granülleri gümüşleme metodu ile siyah renkte boyanır (84).

5. 2. 3. Delta (δ) hücreleri

Somatostatin sentezleyen hücrelerdir. Langerhans adacıklarının periferine yerleşen bu hücreler endokrin hücrelerin %5-10'unu oluştururlar. Düşük elektron yoğunluktaki granülleri alfa ve beta hücrelerinin granüllerinden daha büyüktür (300-350 nm) (87,93). Nukleusları küçük ve piknotiktir (84).

5. 2. 4. PP Hücreleri

Pankreatik polipeptid salgılayan hücrelerdir. Pankreasın baş kısmında daha yoğun olarak bulunurlar. Homojen granülleri 140-200 nm çapındadır. Bu hücrelere Langerhans adacıkları dışında, asiner hücrelerin arasında ve pankreatik kanalların epitelinde rastlanabilir (90). Salgıladıkları pankreatik polipeptid pankreasın ekzokrin sekresyonunu inhibe eder, safra kesesinin gevşemesine ve safra salgısının azalmasına neden olur (84).

6. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 42 adet, erişkin, 230-280 gr ağırlığında Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar temin edildikten sonra 10 gün süresince, havalandırılması olan, 22 ± 3 °C oda ısısında, mevsimsel gün ışığı ritmindeki odalarda, özel kafeslere 4'erli gruplar şeklinde konuldu. Bütün sıçanlar standart sıçan pellet yemi (Aytekinler Yem Sanayi, Konya) ve çeşme suyu ile beslendi. Rastgele seçilen deneklerden, herbirinde 7 hayvan olacak şekilde 6 farklı grup oluşturuldu. Deney başlamadan önce tüm gruptaki sıçanların ağırlıkları kaydedildi.

6. 1. Deney Grupları

1- Kontrol grubu

2- % 0.9 NaCl (SF) uygulanan grup: Bu gruptaki her hayvana 2 saat ara ile 0.5 cc SF intraperitoneal olarak enjekte edildi.

3-Caerulein grubu: İki saat ara ile iki kez 50 µg/kg caerulein (Sigma-Aldrich Co., Taufkirchen, Germany) 0.3 cc SF içerisinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi.

4- Caerulein+L-Arginin grubu: İki saat ara ile iki kez 50 µg/kg 0.3 cc SF içerisinde çözünmüş caerulein ve caeruleinin ilk dozundan 15 dakika önce 160 mg/kg 0.4 cc SF içerisinde çözünmüş L-Arginin (Sigma-Aldrich Co., Taufkirchen, Germany) intraperitoneal olarak enjekte edildi.

5- Caerulein+L-NAME grubu: İki saat ara ile iki kez 50 µg/kg 0.3 cc SF içerisinde çözünmüş caerulein ve caerulein uygulamalarından 15'er dakika önce 10 mg/kg 0.2 cc SF içerisinde çözünmüş L-NAME (Sigma-Aldrich Co., Taufkirchen, Germany) intraperitoneal olarak enjekte edildi.

6-Cerulein+Pentoxifylline grubu: İki saat ara ile iki kez 50 µg/kg 0.3 cc SF içerisinde çözünmüş caerulein ve caeruleinin ilk dozu ile eş zamanlı olarak tek doz, 12 mg/kg 0.3 cc SF içerisinde çözünmüş pentoxifylline (Sigma-Aldrich Co., Taufkirchen, Germany) intraperitoneal yolla enjekte edildi.

Gruplardaki tüm sıçanlar ikinci doz caerulein uygulamasından 12 saat sonra tartılarak ağırlıkları ölçüldü. Daha sonra dekapite edilen hayvanlar lateral insizyonla açılarak intraperitoneal bölgeye girildi. Pankreasları zedelenmeden çevre bağlantılarından ayrılıp çıkartıldı. Her bir pankreas horizontal düzlemde ikiye bölünerek bir parçası %10'luk nötral tamponlanmış formaline (NTF) diğer parçası Bouin solüsyonuna konuldu. Bouin solüsyonundaki parçalar 12 saat, NTF'deki parçalar 24 saat (+4 °C de) süre ile fikse edildikten sonra 3-4 mm'lik daha küçük parçalara ayrılıp plastik doku takip kasetleri içerisine konuldular. Fiksasyon işleminin bitmesini takiben NTF'deki parçalar 24 saat boyunca akan çeşme suyunda yıkandıktan sonra, Bouin solüsyonundaki parçalar ise fiksasyonun tamamlanmasından hemen sonra %70'den absolüye kadar dereceli etil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildiler. Tüm örnekler dehidratasyonu takiben toplam 1.5 saat süre ile ksilolde şeffaflandırılarak 60 °C de erimiş olan parafine konuldular. Altı saat süre ile erimiş haldeki parafinde bekletilen dokular parafin içerisine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan Lipshaw marka rotary mikrotom ile 5-6 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitlere genel histolojik yapıyı gözlemlemek amacıyla Hematoksilen-eosin (H-E), Gomori trikrom ve Periodic acid Schiff (PAS) boyama yöntemleri uygulandı (95-98). Hazırlanan preparatlar Olympus BH2 araştırma mikroskopu ile incelenerek fotoğrafları çekildi.

6. 2. Biyokimyasal Analiz

Dekapite edilmeden önce bütün deneklerin kuyruk veninden kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden serumları ayrıldı. Elde edilen serumlarda, Olympus AU 600 biyokimyasal analiz cihazı ile amilaz ve lipaz seviyeleri ölçüldü.

6. 3. İstatistiksel Analiz

Serum amilaz ve lipaz seviyeleri açısından grup ortalamaları arasındaki farkların karşılaştırılmasında 0.05 yanılma düzeyinde ($p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi) Mann-Whitney U testi kullanıldı.

7. BULGULAR

7. 1. Kontrol ve SF Grupları

Kontrol ve SF gruplarında sıçan pankreasları normal histolojik görünümdeydi. Pankreas dıştan ince, fibröz bir bağ dokusu kapsül ile kuşatılmıştı (Resim 1). Bu kapsülden ayrılan ince bağ dokusu septaları organı önce loblara ve daha sonra da birbirinden pek uzak olmayan lobüllere ayırıyordu. Loblar arasında yer alan nispeten geniş bağ dokusu içinde boşaltma kanalları, damar ve sinir kesitleri yer almaktaydı (Resim 1, 2). Bağ dokusunun kollajen lifleri Gomori'nin trikrom boyama yöntemi ile yeşil renkte boyanarak belirlendi (Resim 1).

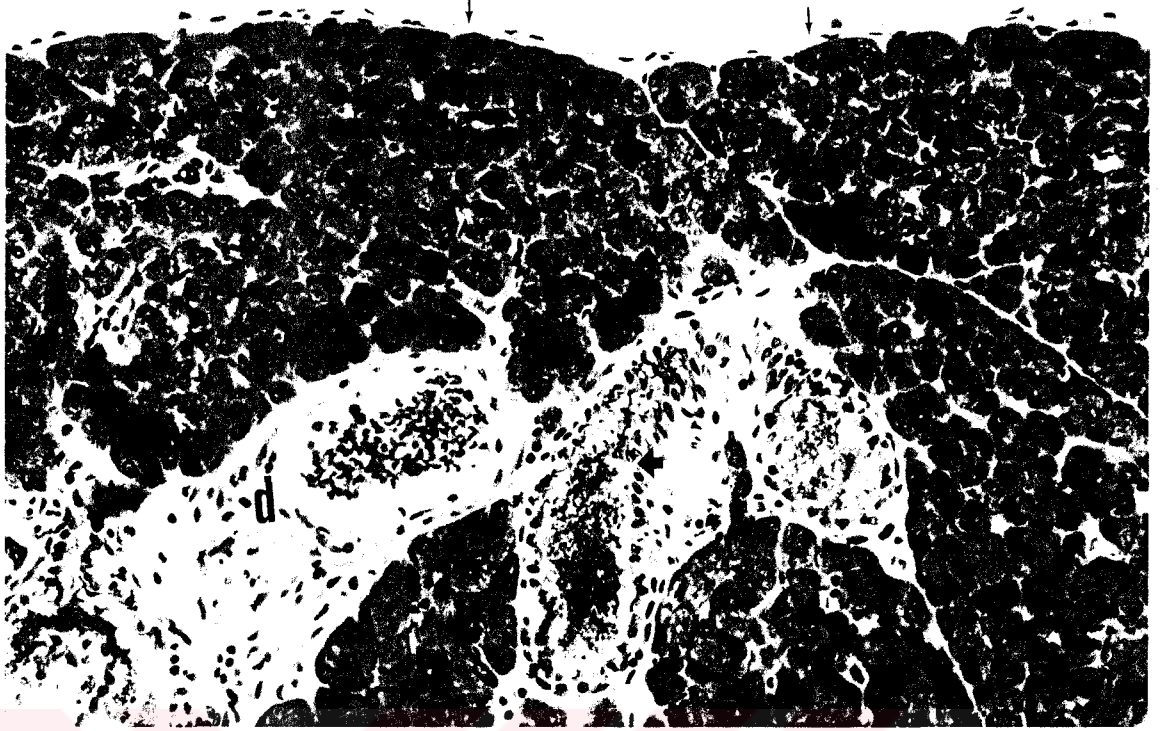
Organın büyük bölümünü seröz, tubüloalveolar bez özelliğindeki ekzokrin pankreas oluşturmaktaydı (Resim 1-3). Ekzokrin pankreas içinde hücre grupları şeklinde organize olmuş Langerhans hücre adacıkları izlenmekteydi (Resim 3,4). Langerhans adacıkları ökromatik nukleuslu, oval veya poligonal şekilli hücre kordonlarından ve bunların arasında yer alan kapiller damarlardan oluşmaktaydı (Resim 3,4).

Parankimanın büyük bölümünü oluşturan ekzokrin pankreas, dar bir lümen çevresinde tek sıra halinde dizilmiş, piramidal şekilli hücrelerin oluşturduğu seröz asinuslar içermekteydi. Asiner hücrelerin belirgin nukleoluslu, yuvarlak, ökromatik nukleusları bazal konumdaydı. Nukleus kromatini periferde yoğunlaşmıştı (Resim 1-5). Hücrelerin bazal sitoplazmalarının bazofil, apikal sitoplazmalarının ise asidofil boyandığı görüldü (Resim 2,3).

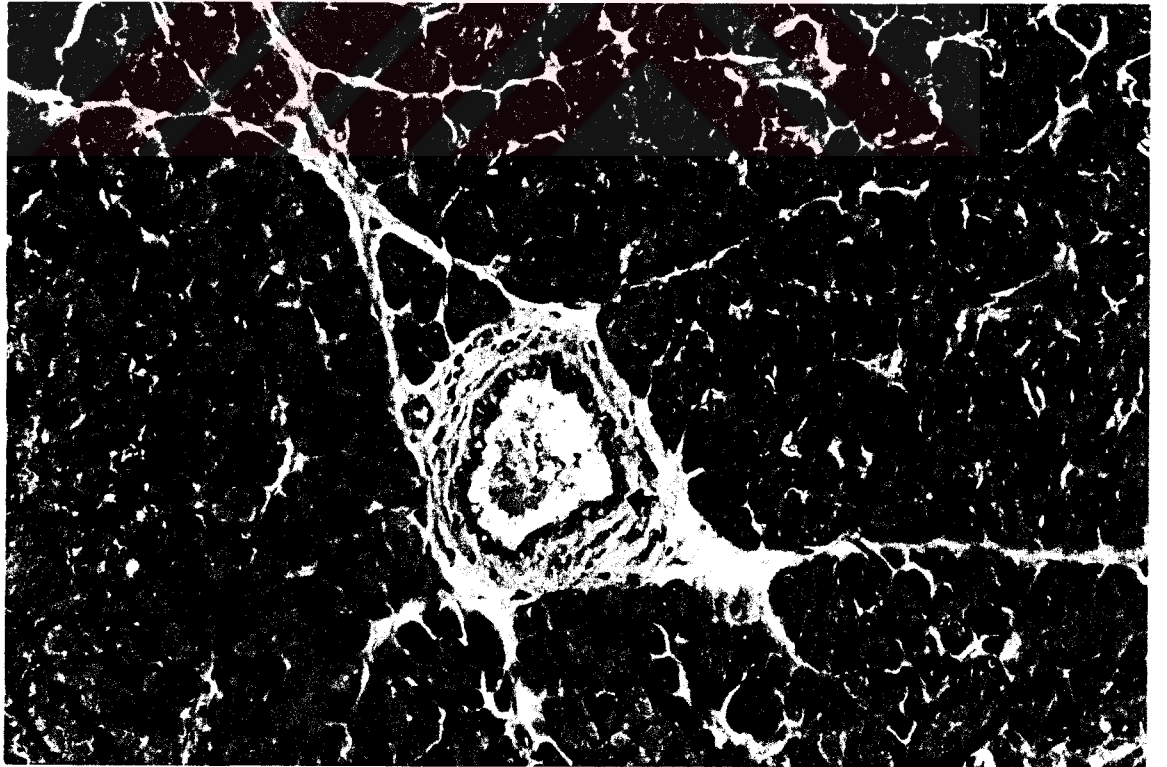
Asiner hücrelerin apikal sitoplazmaları granüllerle doluydu (Resim 1,3,4). Asinus lümeninde sentroasiner hücrelere ait oval veya poligonal şekilli, soluk boyanan hücre nukleusları izlendi. (Resim 4,5).

Lobüller içinde veya lobüller arasında yer alan boşaltma kanalları genellikle tek katlı kübik veya prizmatik epitelle döşeliydi (Resim 1-5).

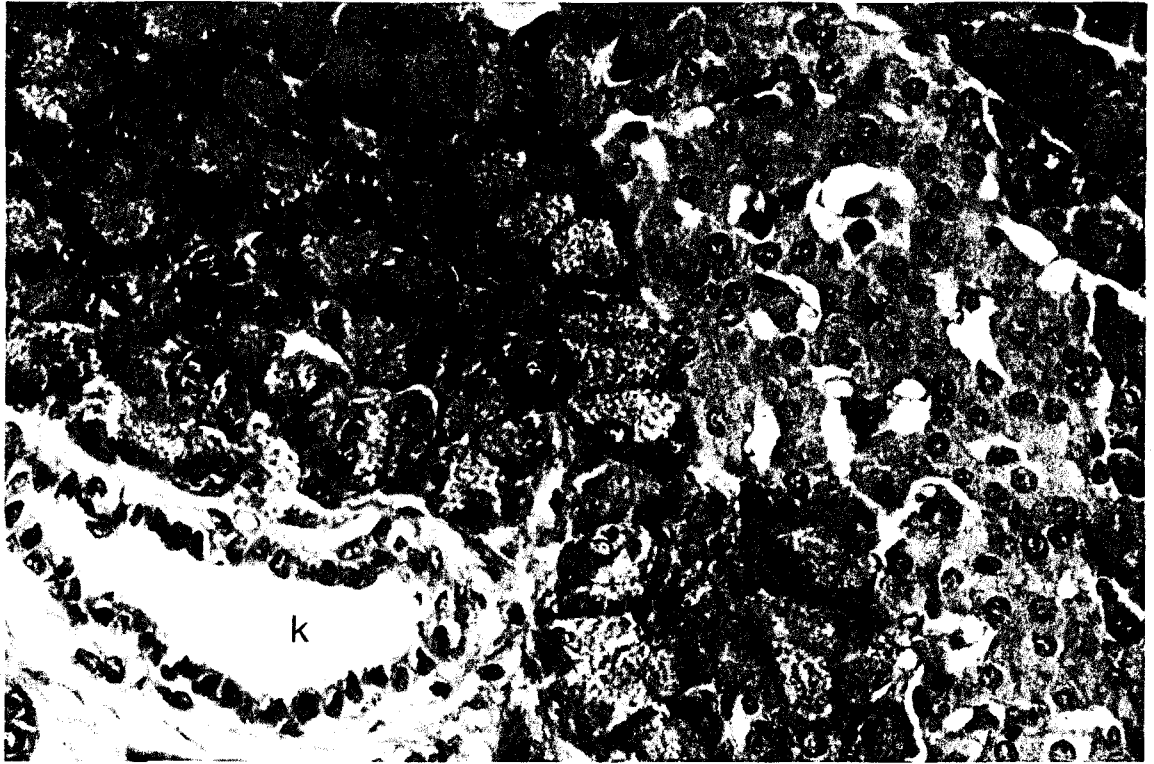
Periodic Acid Schiiff (PAS) boyama yöntemiyle asinuslar, kanalların ve damar duvarlarının bazal membranları menekşe renkte boyanarak belirlendiler (Resim 4,5).



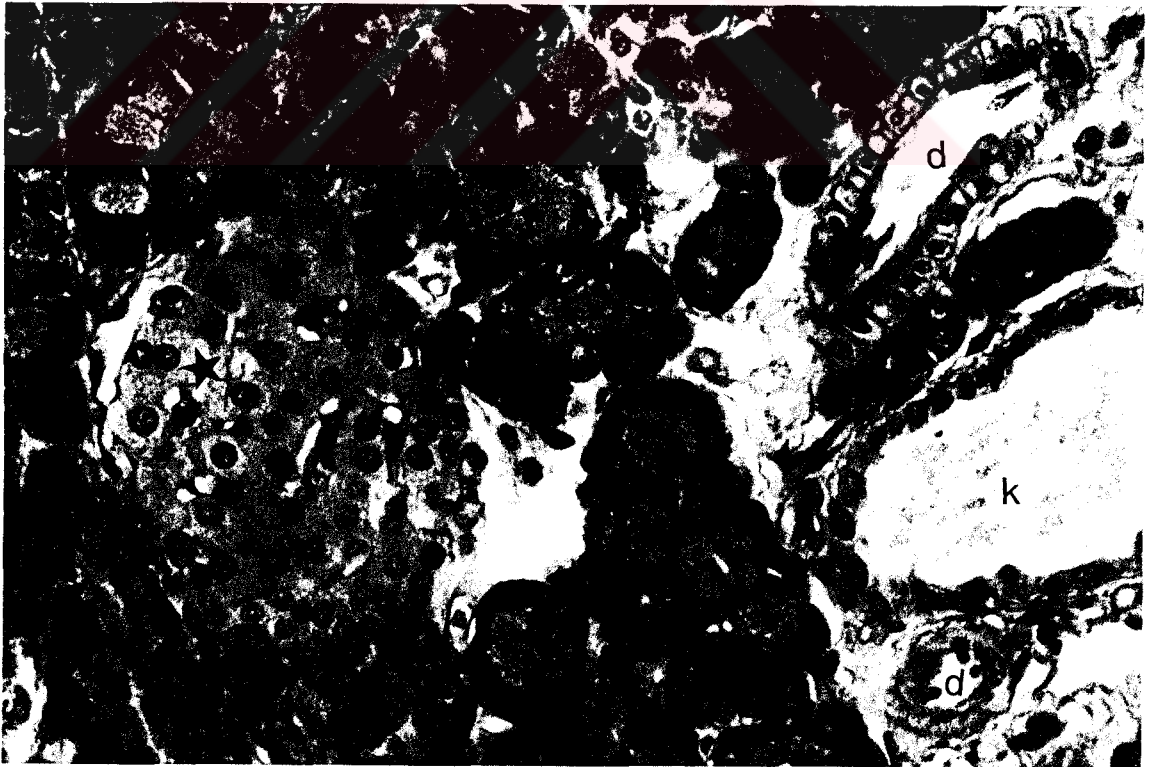
Resim 1: Kontrol grubu. Kapsül (→) ve septumların bağ dokusunun kollajen lifleri yeşil renkte görülüyor. Lobüller arası bağ dokusunda boşaltma kanalı (⇨) ve damar (d) kesitleri. Ekzokrin pankreasın seröz asinusları (★). Gomori trikrom X20.



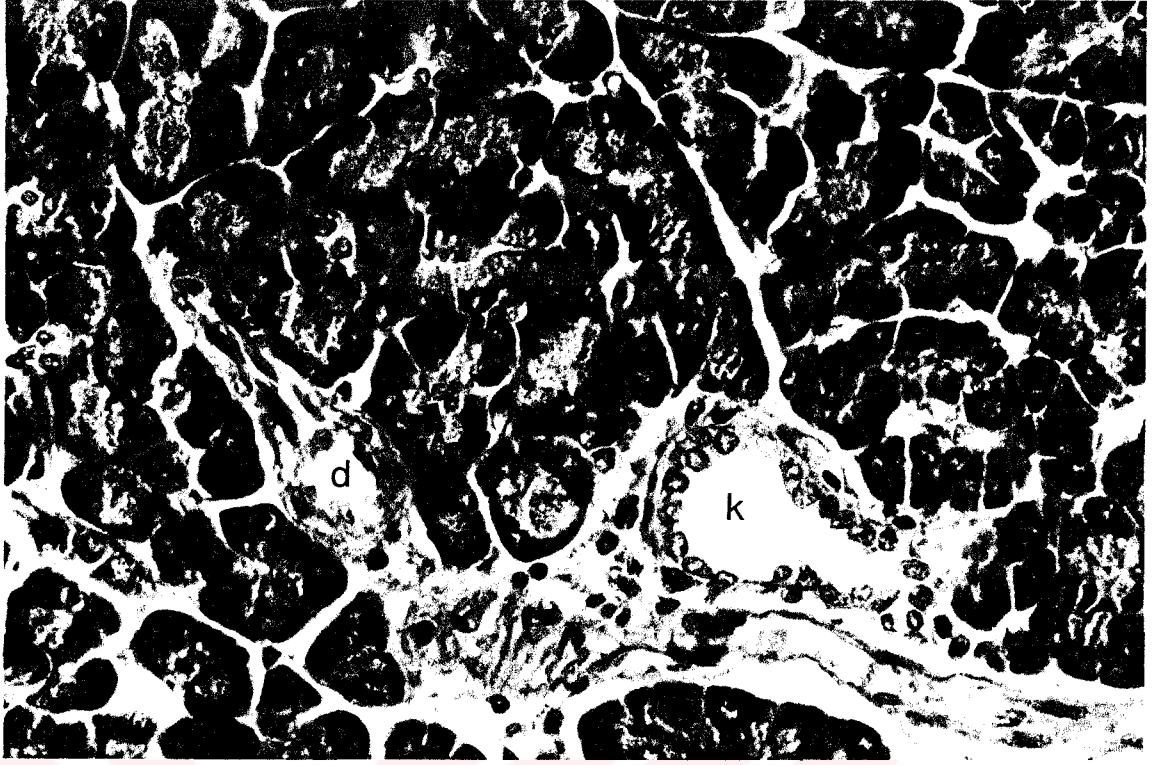
Resim 2: SF grubu. Ekzokrin pankreasın piramidal şekilli hücrelerden oluşan dar lümenli seröz asinusları, asiner hücrelerin bazal sitoplazmaları bazofil, apikal sitoplazmaları asidofil (★). Bağ dokusu içinde tek katlı kübik epitelle döşeli boşaltma kanalı (⇨). H-E X20



Resim 3: SF grubu. Ekzokrin bölümün ökromatik nükleuslu, belirgin nükleoluslu hücrelerden oluşan seröz asinusları; asiner hücrelerin bazal sitoplazmaları bazofil, granüllü apikal sitoplazmaları asidofil (a). Bağ dokusu içinde tek katlı prizmatik epitelle döşeli boşaltma kanalı (k). Oval veya poligonal hücrelerden ve kapillerlerden oluşan Langerhans hücre adacığı (★). H-E X40



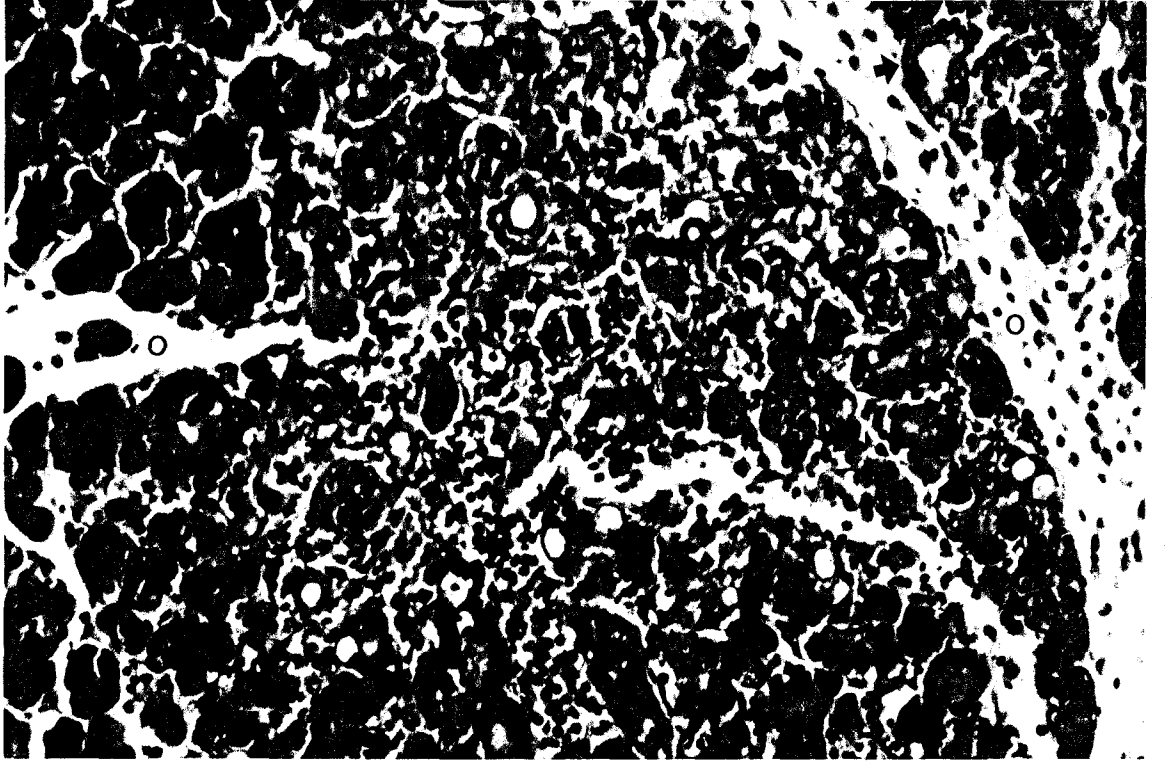
Resim 4: Kontrol grubu. Seröz asinus lümeninde sentroasiner hücrelere ait oval veya düzensiz şekilli nükleuslar (➔). Bağ dokusunda tek katlı kübik epitelle döşeli boşaltma kanalı (k) ve damar (d) kesitleri. Asinuslar arasında Langerhans hücre adacığı (★). Bazal membranlar menekşe renkte. PAS X40



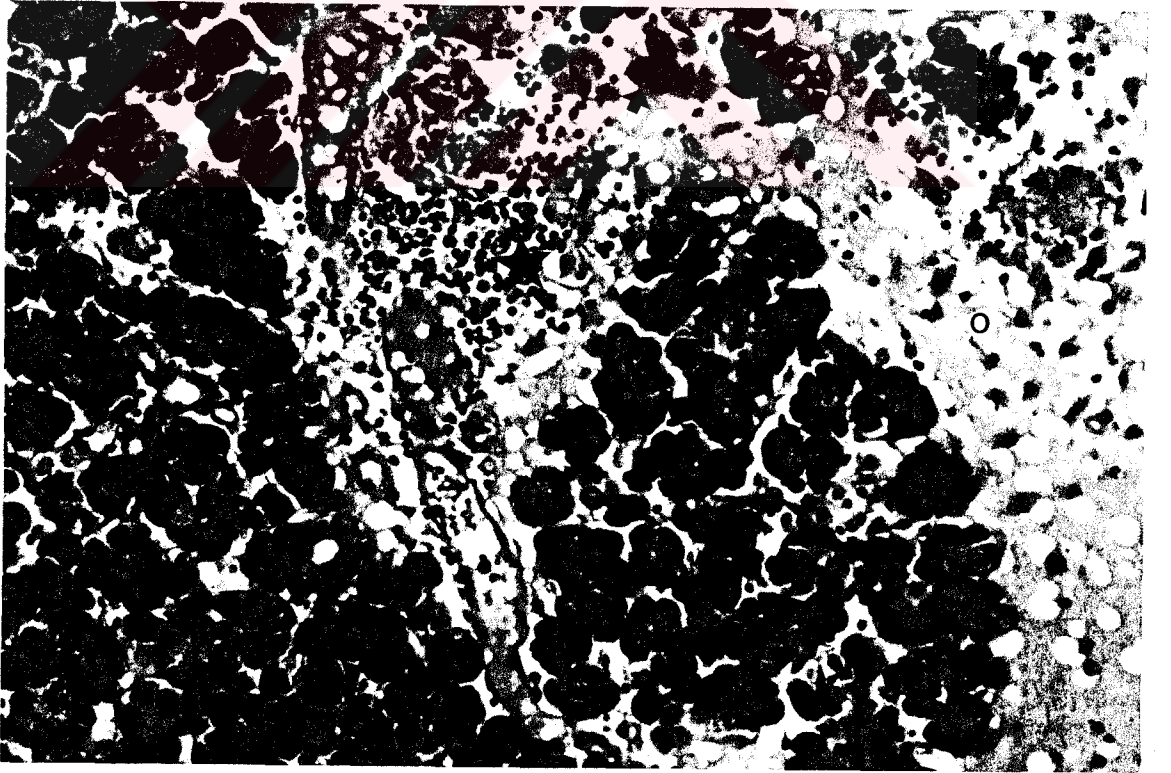
Resim 5: SF grubu. Asinusların lümeninde sentroasiner hücrelere ait oval veya düzensiz şekilli nukleuslar (➔), bağ dokusunda tek katlı kübik epitelle döşeli boşaltma kanalı (k) ve damar (d) kesitleri. Damarların ve boşaltma kanalının bazal membranları menekşe renkte. PAS X40

7. 2. Caerulein Grubu

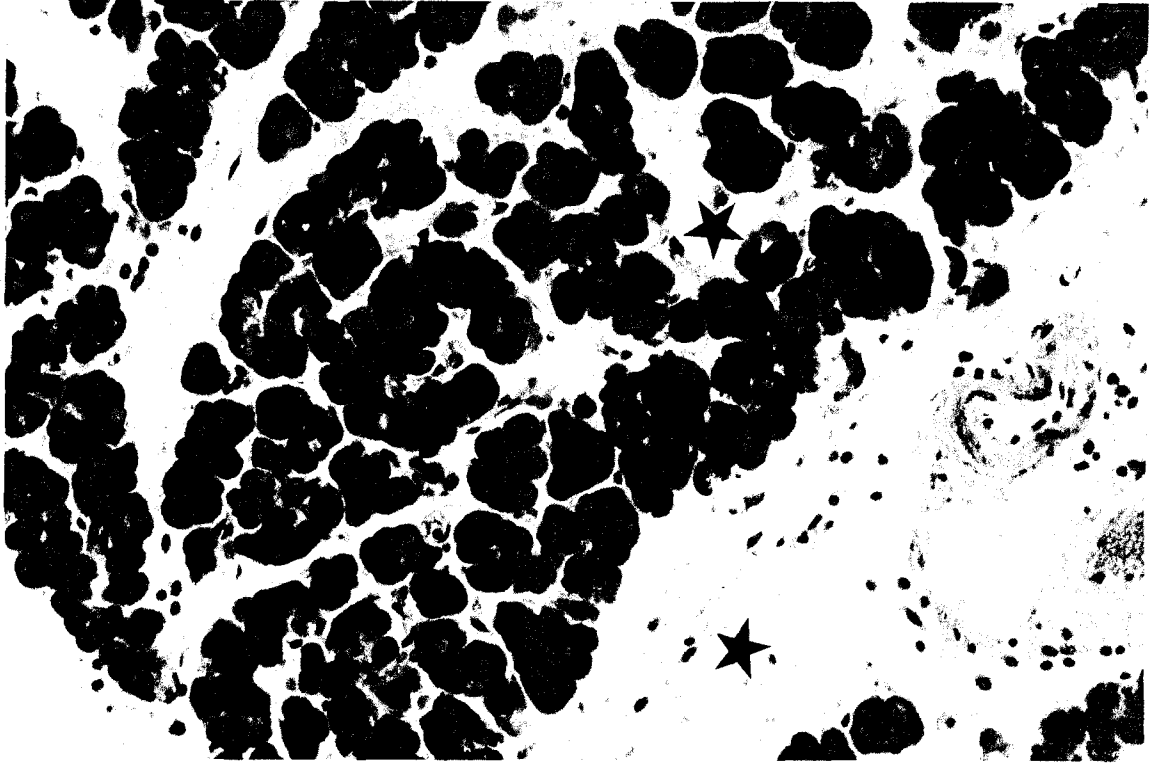
Bu gruptaki sıçanların pankreaslarında belirgin histopatolojik değişiklikler gözlemlendi. Ekzokrin pankreasın genel histolojik yapısı yer yer bozulmuştu. Bu değişikliklerin izlendiği alanlarda ekzokrin pankreas dokusunu tanımak zordu. Seröz asinuslarda dejenerasyon, hücre infiltrasyonu, interlobüler ve intralobüler bağ dokusunda ödem belirgindi (Resim 6-10). Bu grubun en belirgin özelliklerinden biri parankima içinde izlenen irili ufaklı çok sayıda apoptotik cisimciklerin varlığıydı (Resim 11-13). Seröz asinuslarda çok sayıda çift nukleuslu hücre (Resim 13, 14) ve yer yer mitoz figürleri (Resim 14) izlendi. Asiner hücrelerin sitoplazmalarında yer yer şeffaf alanlar (Resim 15) ve değişik büyüklükte vakuoler yapılar gözlemlendi (Resim 16). Bazı hücrelerin nukleusları solukdu, kromatin ve nukleolusları belirsizdi (Resim 15).



Resim 6: Caerulein grubu. Asinus dejenerasyonu (➔), ödem (o) ve hücre infiltrasyonu (★). H-E X20



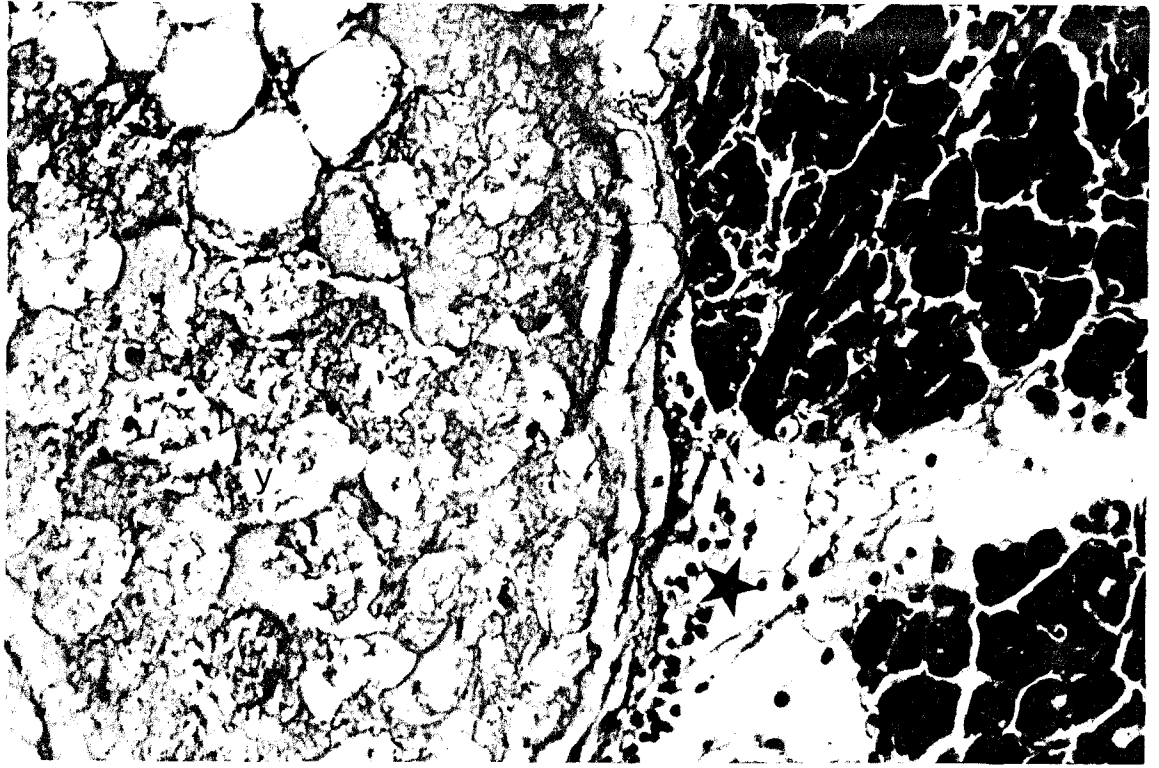
Resim 7: Caerulein grubu. Asinus dejenerasyonu (➔), hücre infiltrasyonu (★) ve interlobüler bağ dokusunda ödem (o) görülüyor. H-E X20



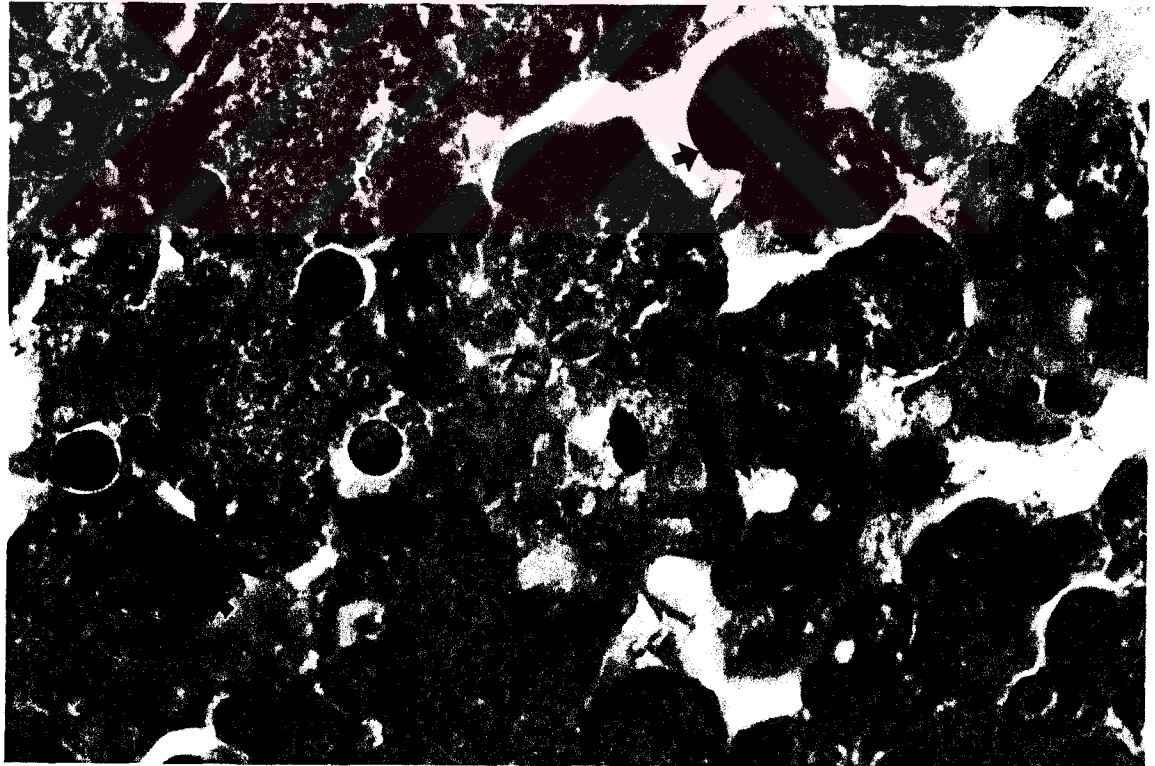
Resim 8: Caerulein grubu. Intralobüler ve interlobüler alanda belirgin ödem (★). Gomori trikrom X20



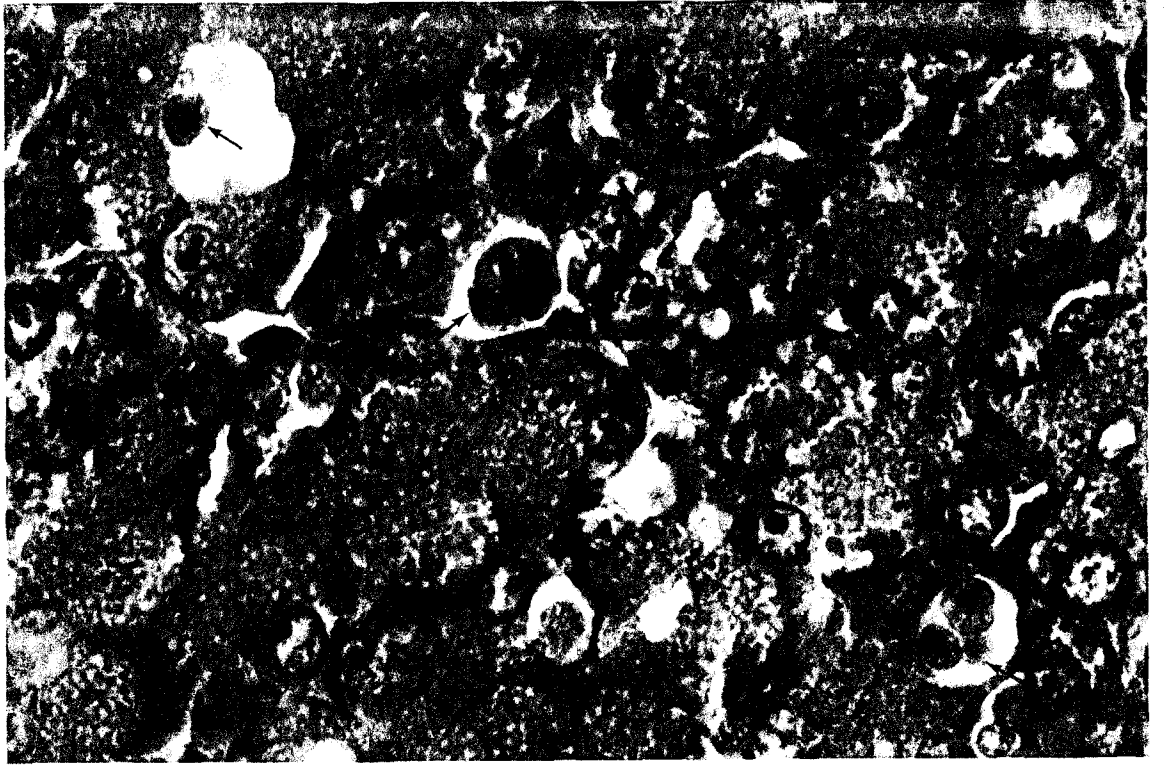
Resim 9: Caerulein grubu. Belirgin asiner hücre dejenerasyonu (★) ve yağ nekrozu (y). H-E X40



Resim 10: Caerulein grubu. Ödem ve hücre infiltrasyonu (★) ve belirgin yağ nekroz alanı (y). H-E X20



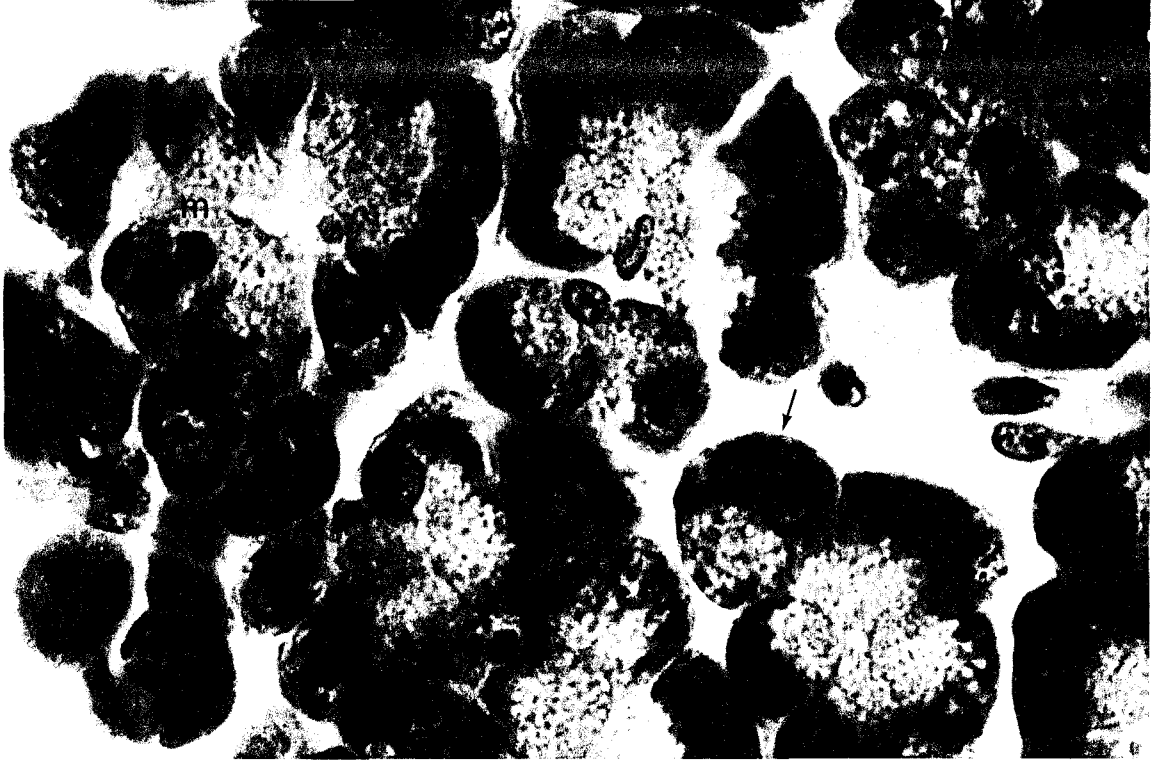
Resim 11: Caerulein grubu. Seröz asinlarda çok sayıda irili ufaklı apoptotik cisimcik (➡). Belirgin hücre dejenerasyonu nedeniyle asiner hücrelerin sınırları seçilemiyor. H-E X100



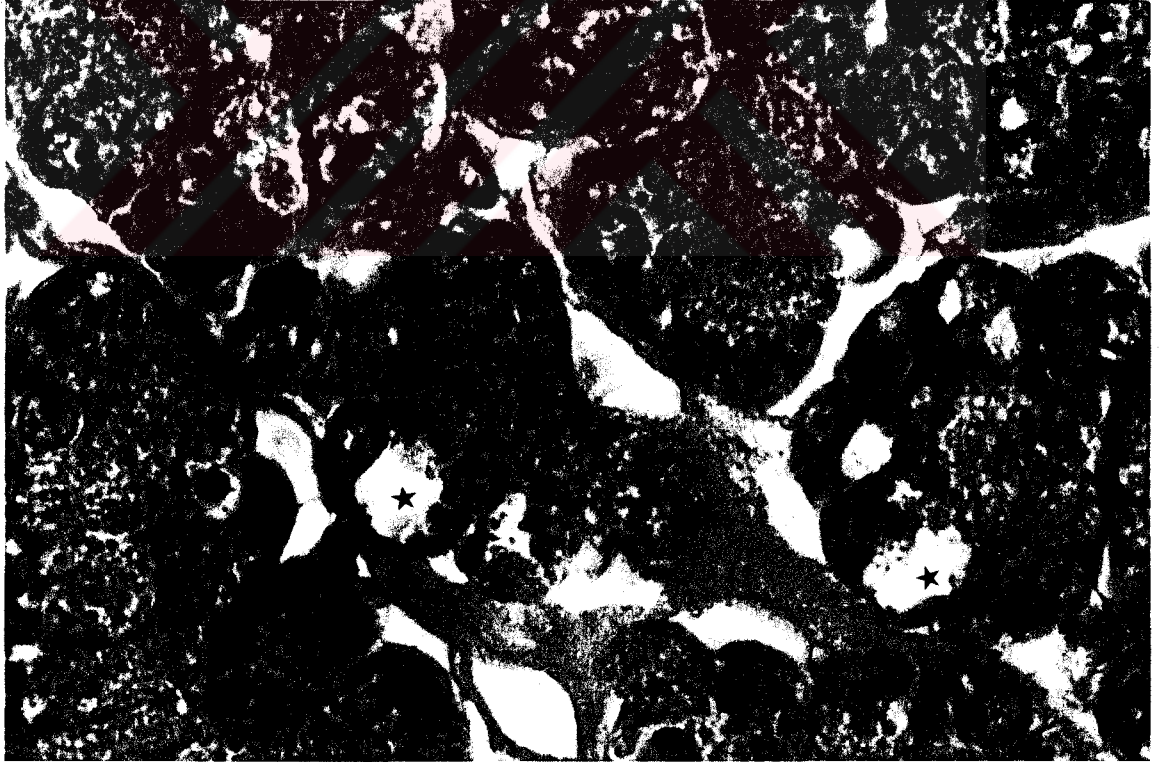
Resim 12: Caerulein grubu. Çok sayıda irili ufaklı apoptotik cisimcik (→). H-E X100



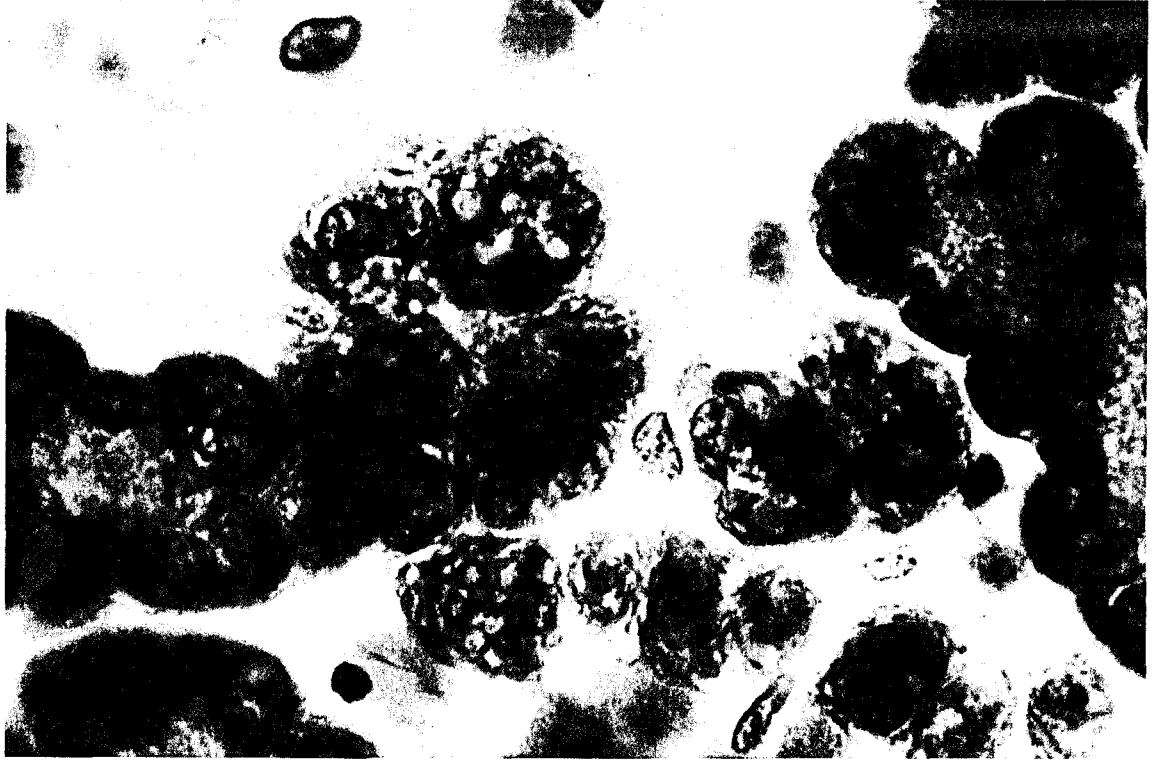
Resim 13: Caerulein grubu. Asinularda çok sayıda apoptotik cisimcik (→) ve çift nükleuslu asiner hücre (→). Gomori trikrom X100



Resim 14: Caerulein grubu. Çift nukleuslu asiner hücreler (→) ve mitoz figürü (m).
Gomori trikrom X100



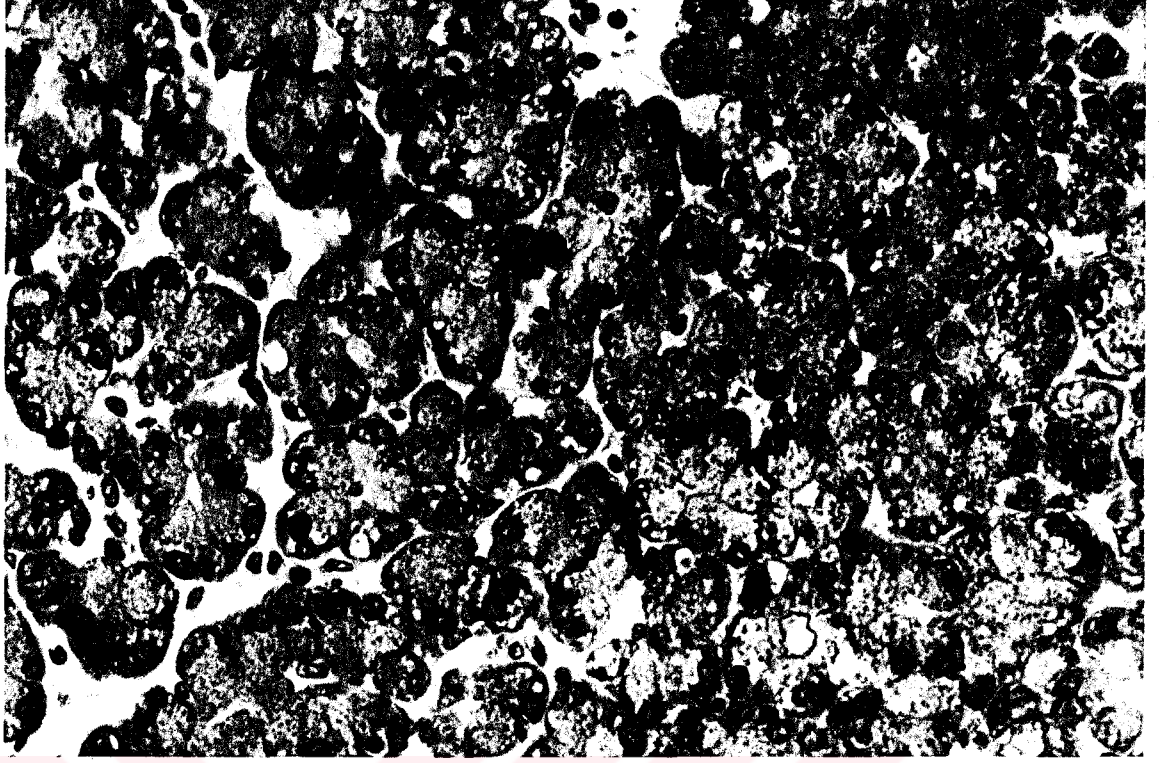
Resim 15: Caerulein grubu. Asiner hücrelerin sitoplazmalarında granül içermeyen şeffaf alanlar (★). Asinularda küçük birkaç apoptotik cisimcik (➡). H-E X100



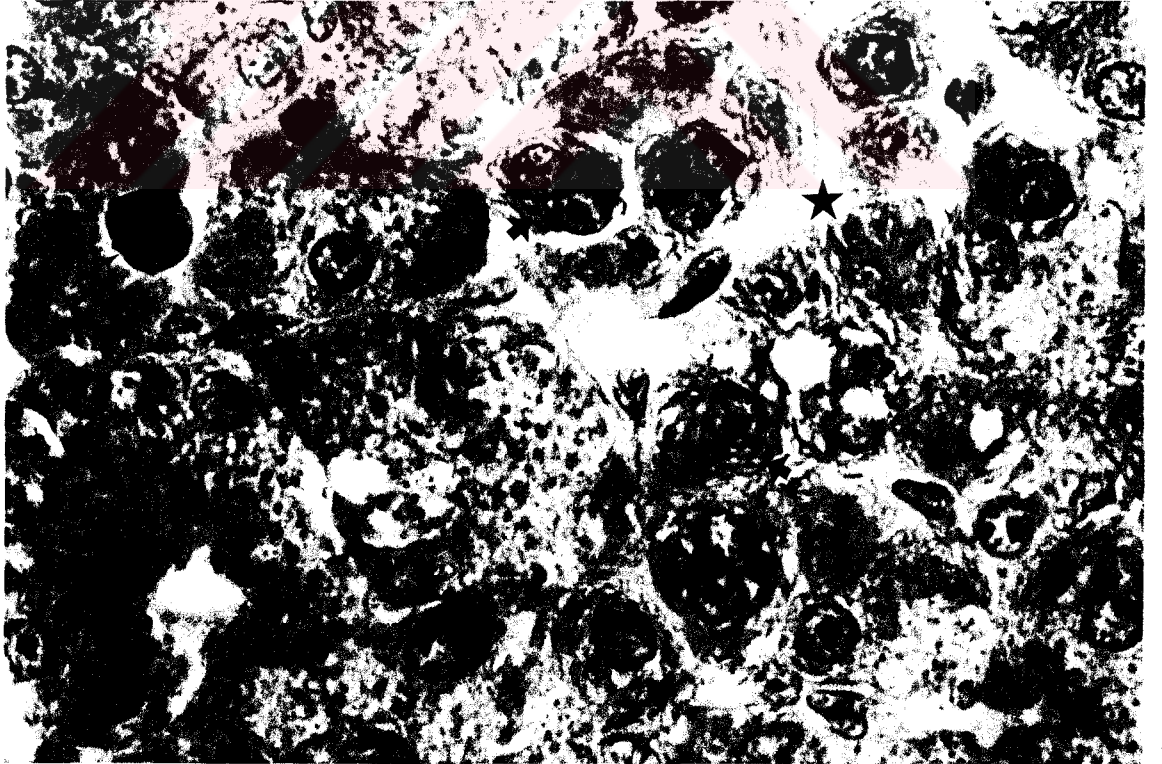
Resim 16: Caerulein grubu. Asiner hücrelerin sitoplazmalarında çok sayıda değişik büyüklükte vakuoler yapılar (★). Gomori trikrom X100

Trikrom boyama yöntemiyle zimojen granüllerde kontrol grubuna oranla belirgin azalma saptandı (Resim 8,17,18). Hücrelerin bazal sitoplazmasından apikale doğru uzanan belirgin filamentöz demetler göze çarpıyordu (Resim 18,19). Yer yer asinus lümeninde genişleme gözlemlendi (Resim17,18,20,21). Bağ dokusu içinde PAS (+) boyanan çok sayıda mast hücresi tespit edildi (Resim 22).

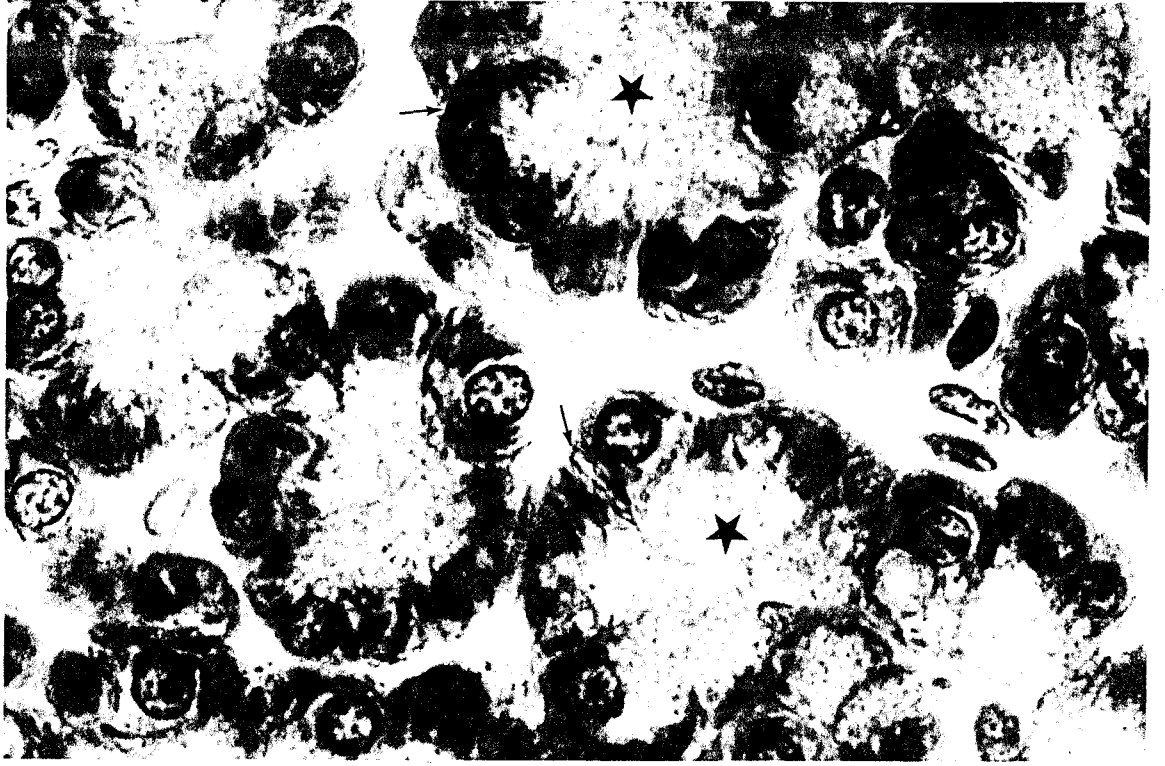
Endokrin pankreasta herhangi bir değişiklik izlenmedi.



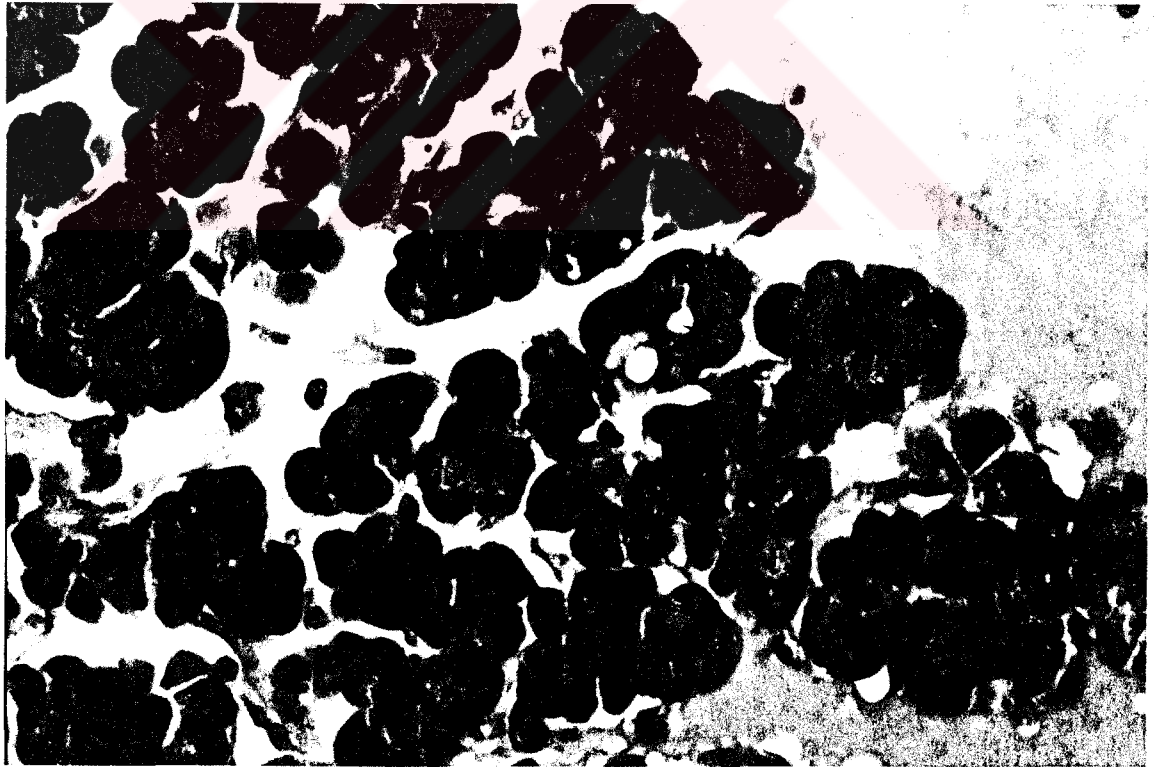
Resim 17: Caerulein grubu. Asiner hücrelerin zimojen granüllerinde kontrol grubuna oranla belirgin azalma. Gomori trikrom X40



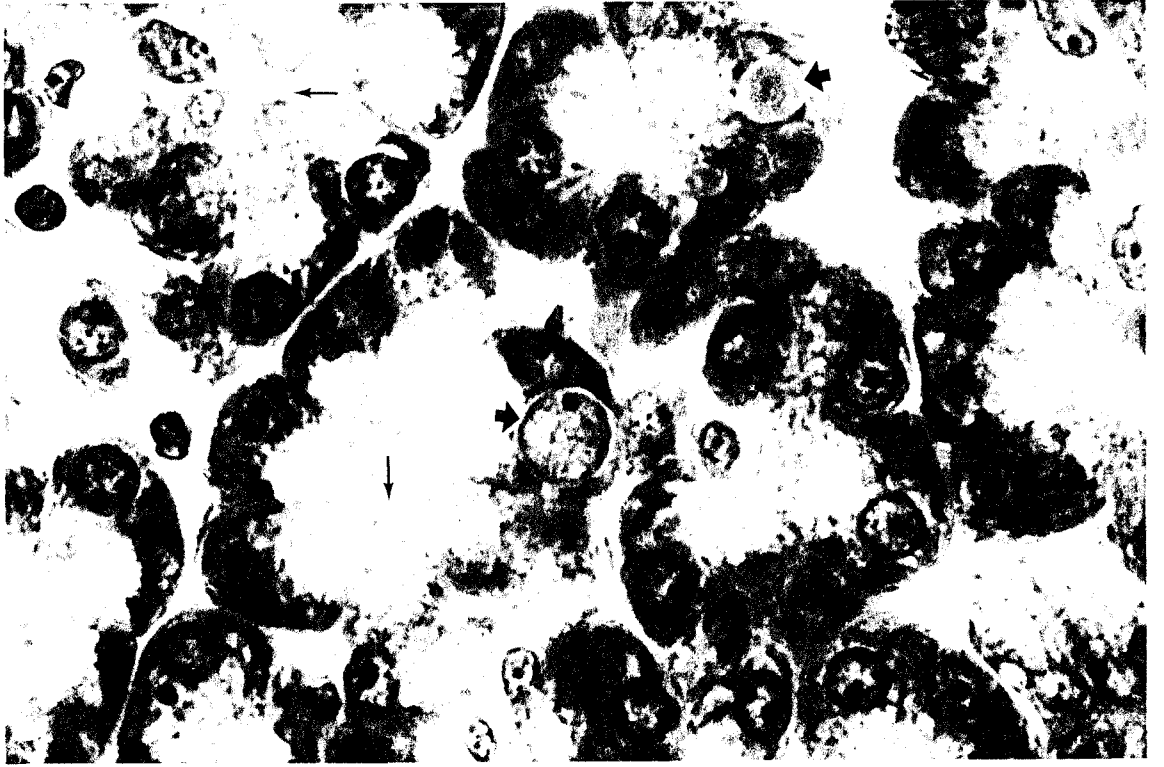
Resim 18: Caerulein grubu. Bazı asinlarda zimojen granüllerde azalma (★). Sitoplazmada belirgin filamentöz ağ ve çift nukleuslu hücreler (⇔). Büyük bir apoptotik cisimcik (→). Gomori trikrom X100



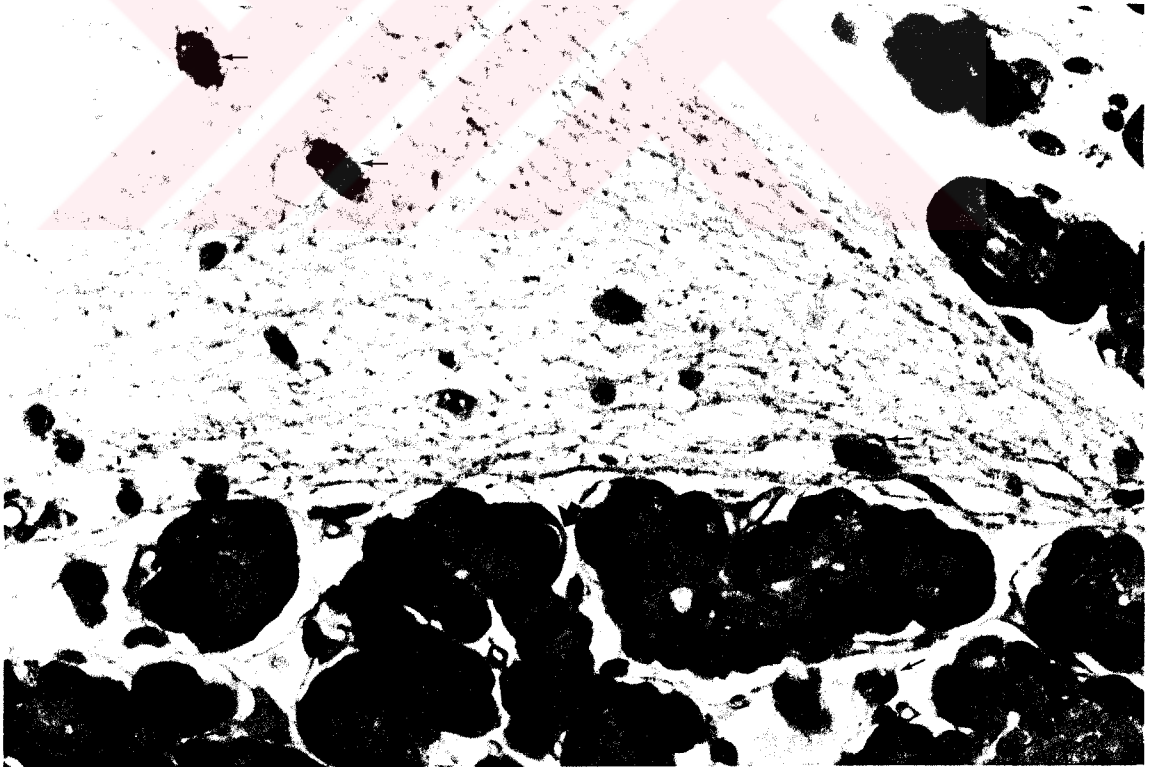
Resim 19: Caerulein grubu. Zimojen granüllerde azalma (★) ve bazal sitolazmadan apikal sitoplazmaya doğru uzanan filamentöz ağ (→). Gomori trikrom X100



Resim 20: Caerulein grubu. Asinus lümenlerinde genişleme (→). H-E X40



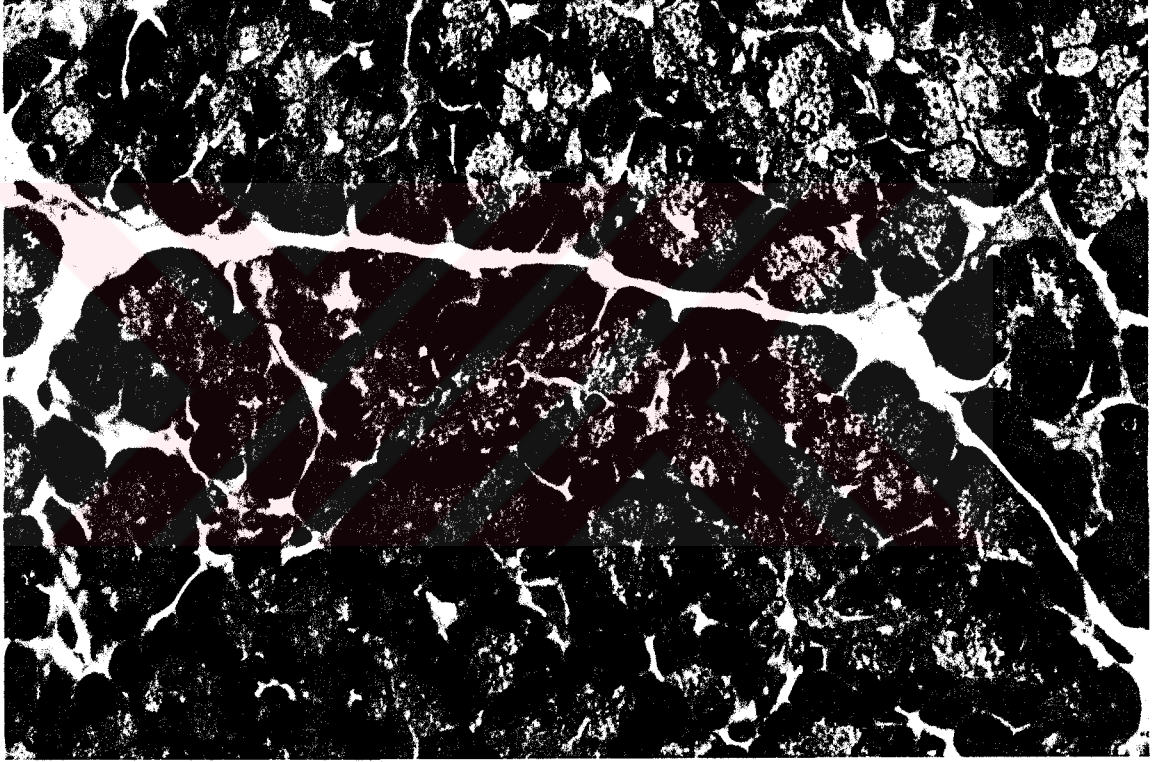
Resim 21: Caerulein grubu. Asinus lümenlerinde genişleme (→) ve apoptotik cisimcikler (⇨). Gomori trikrom X100



Resim 22: Caerulein grubu. Interlobüler ve intralobüler bağ dokusu içinde, granülleri menekşe renginde boyanmış çok sayıda mast hücresi (→) ve asinlarda apoptotik cisimcikler (⇨). PAS X40

7. 3. Caerulein+L-Arginin Grubu

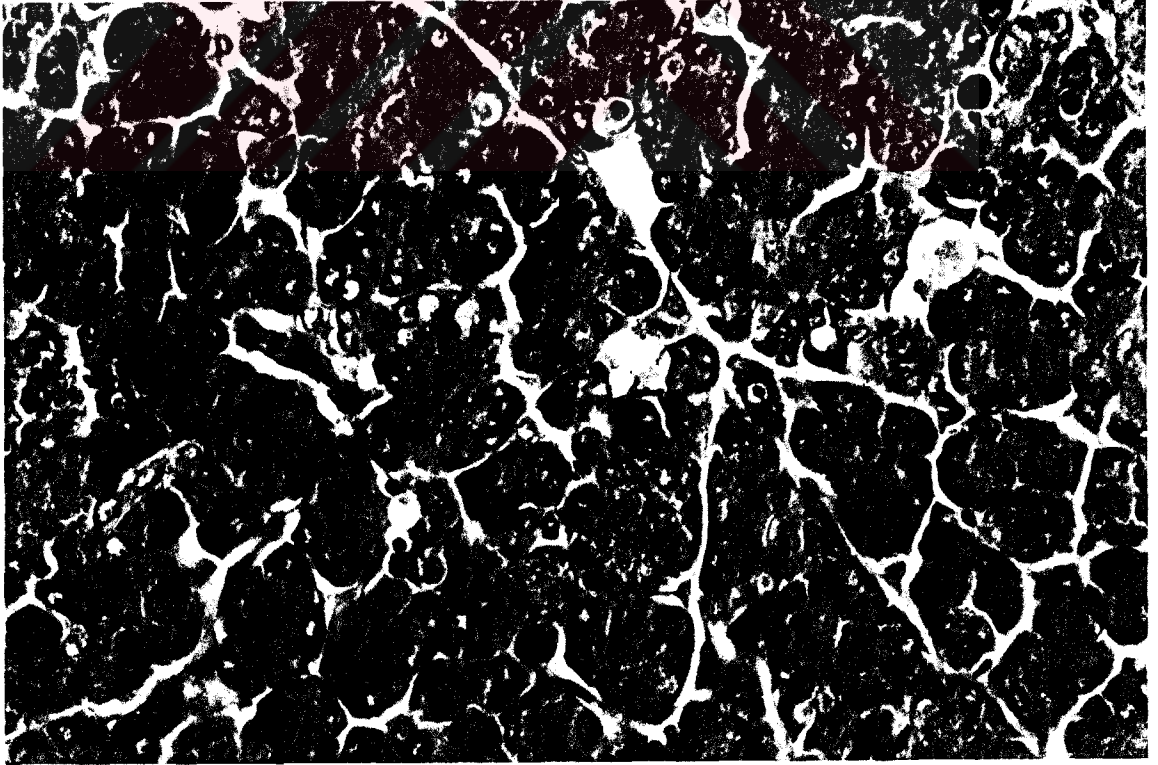
Bu grupta ekzokrin ve endokrin pankreas genellikle normal histolojik görünümdeydi (Resim 23,24). Yer yer hafif hücre infiltrasyonu mevcuttu (Resim 24). Asiner hücrelerde intrasitoplazmik vakuoler yapılar (Resim 25), çok sayıda apoptotik cisimcik (Resim 25, 26) ve yer yer asinus yapısında bozulma (Resim 26) gözlemlendi. Bazı alanlarda asinus zimojen granül yoğunluğu normal görünmesine karşın (Resim 27), bazı alanlarda azalmıştı (Resim 28). Asinüslerde yer yer lümen genişlemesi görüldü, bağ dokusu içinde çok sayıda mast hücresi izlendi (Resim 29).



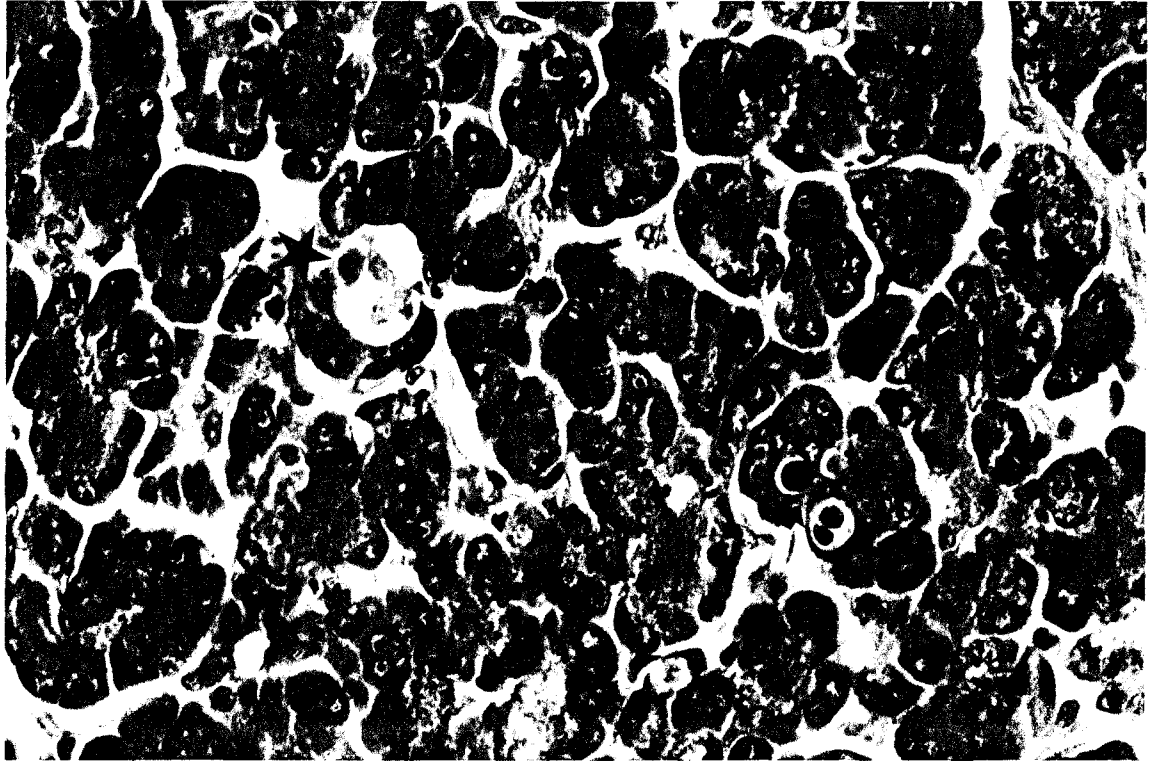
Resim 23: Caerulein+L-Arginin grubu. Ekzokrin pankreas normal histolojik yapıda. H-E X40.



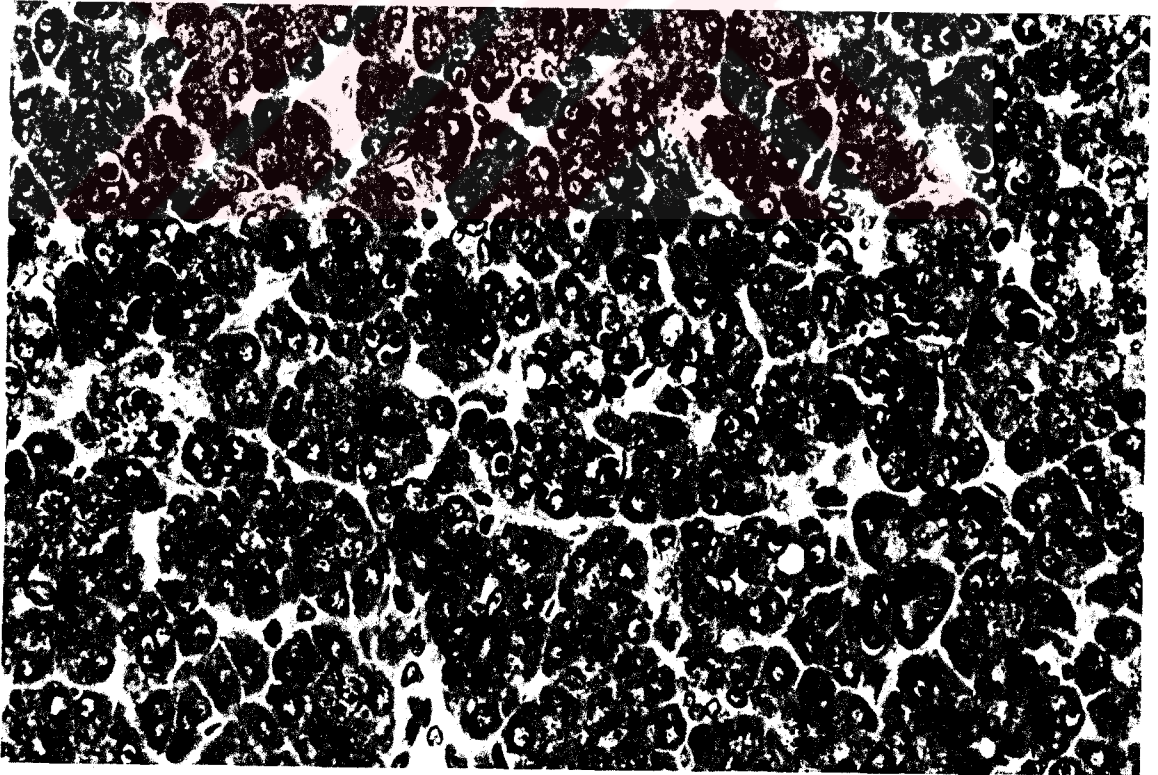
Resim 24: Caerulein+L-Arginin grubu. Ekzokrin ve endokrin pankreas dokusu normal görünümde. Bağ dokusu içinde hafif hücre infiltrasyonu (★). H-E X20.



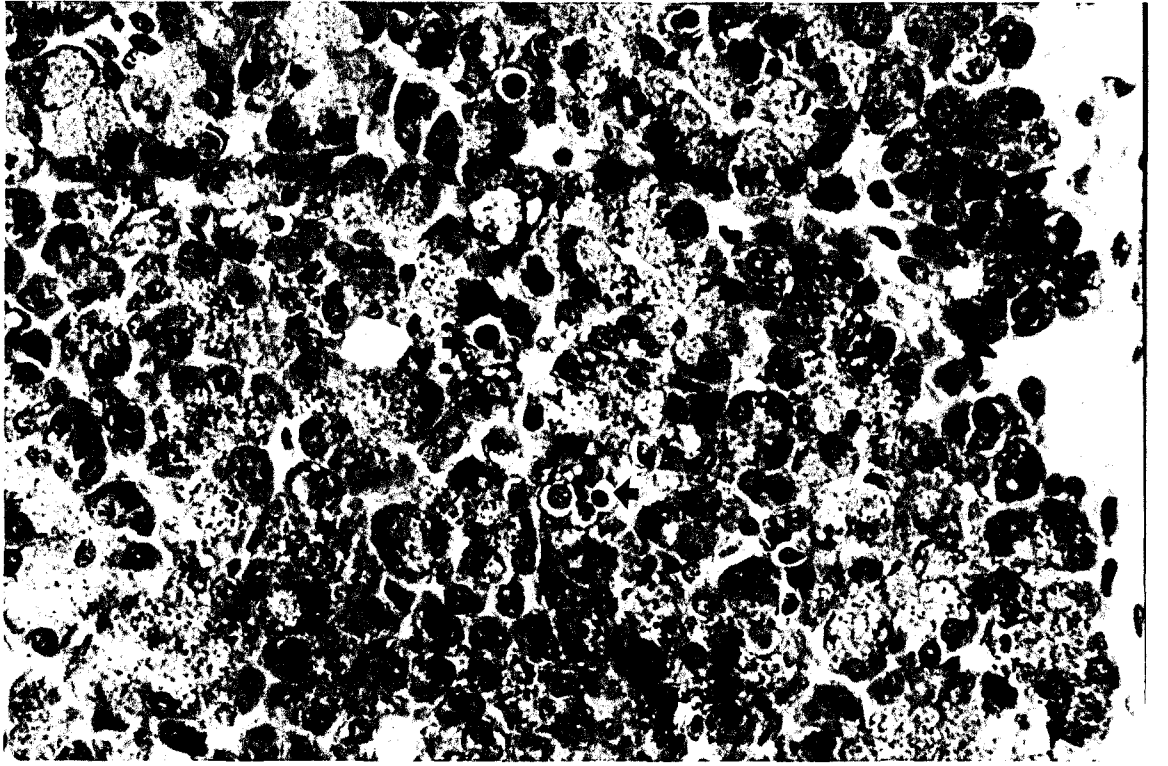
Resim 25: Caerulein+L-Arginin grubu. Intrasisitoplazmik vakuoler yapılar (⇨) ve apoptotik cisimcikler (→). H-E X40.



Resim 26: Caerulein+L-Arginin grubu. Asinus yapısında bozulma (★) ve çok sayıda apoptotik cisimcik (➔). H-E X40.



Resim 27: Caerulein+L-Arginin grubu. Zimojen granül içeriği normal görünümde. Asinularda çok sayıda apoptotik cisimcik (➔). Gomori trikrom X40.



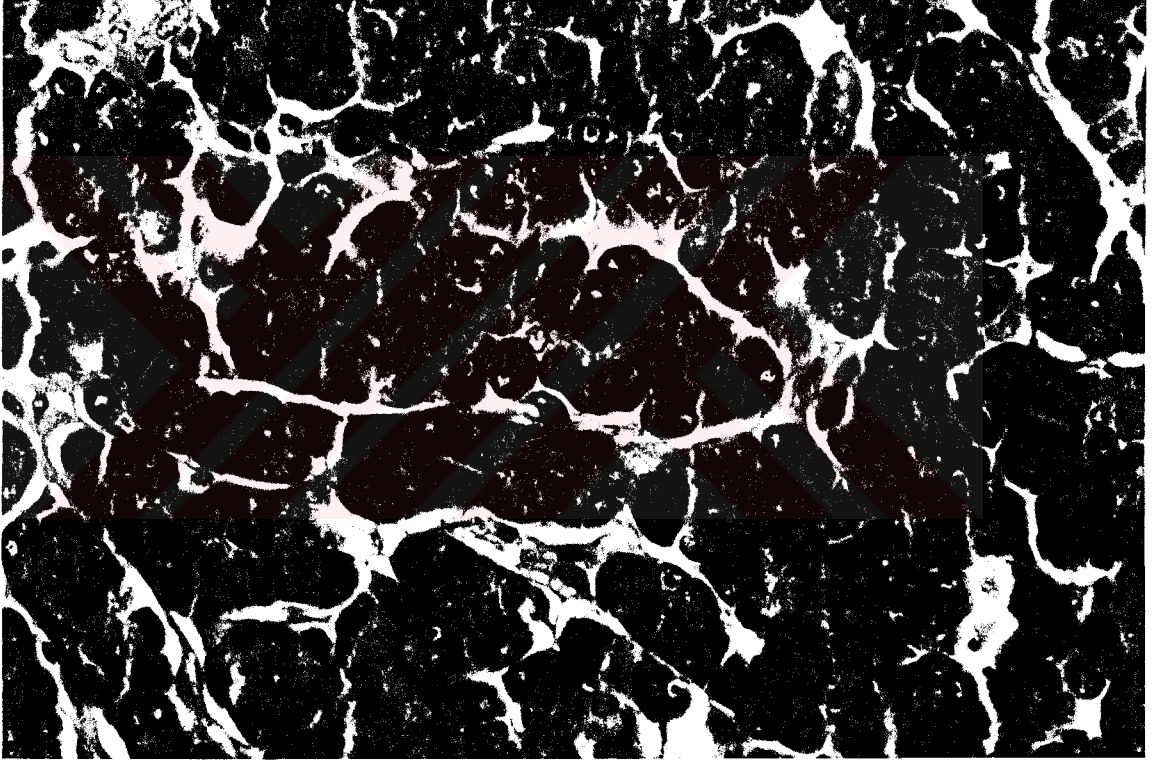
Resim 28: Caerulein+L-Arginin grubu. Zimojen granül içeriğinde yer yer azalma. Asinularda apopitotik cisimcikler (➤). Gomori trikrom X40.



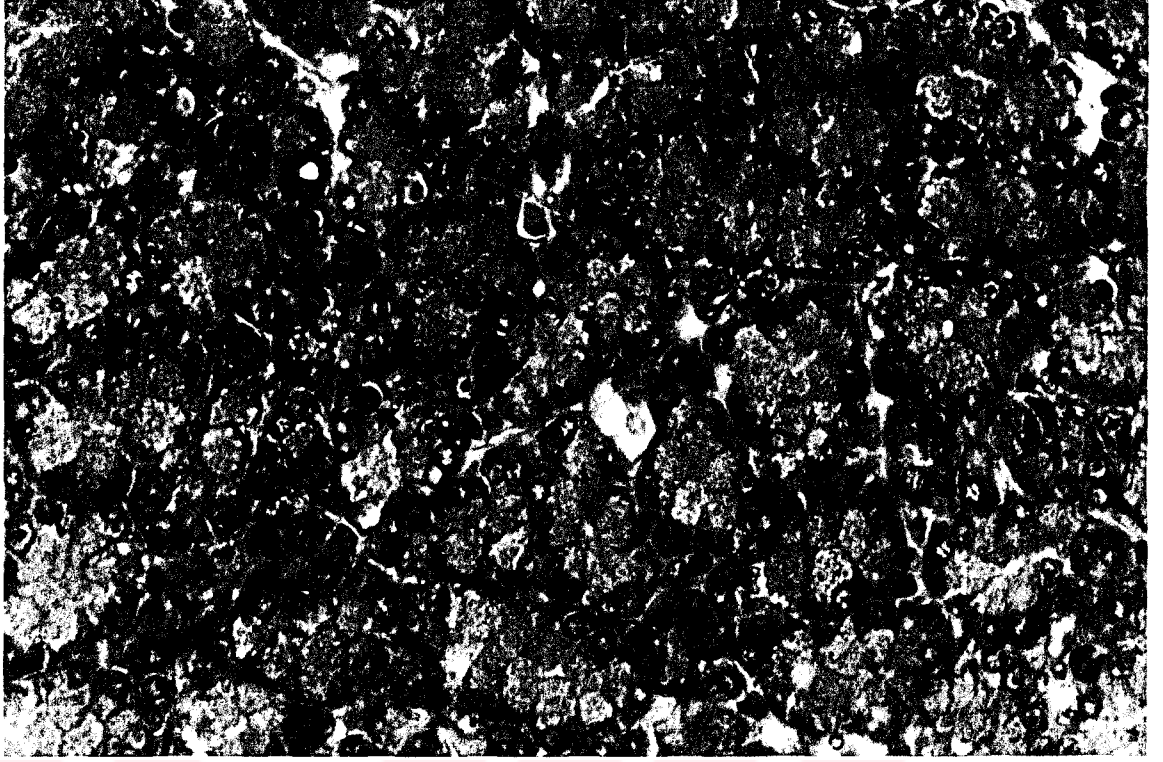
Resim 29: Caerulein+L-Arginin grubu. Asinus lümeninde genişleme (➔) ve bağ dokusu içinde mast hücreleri (➤). PAS X40

7. 4. Caerulein+L- NAME Grubu

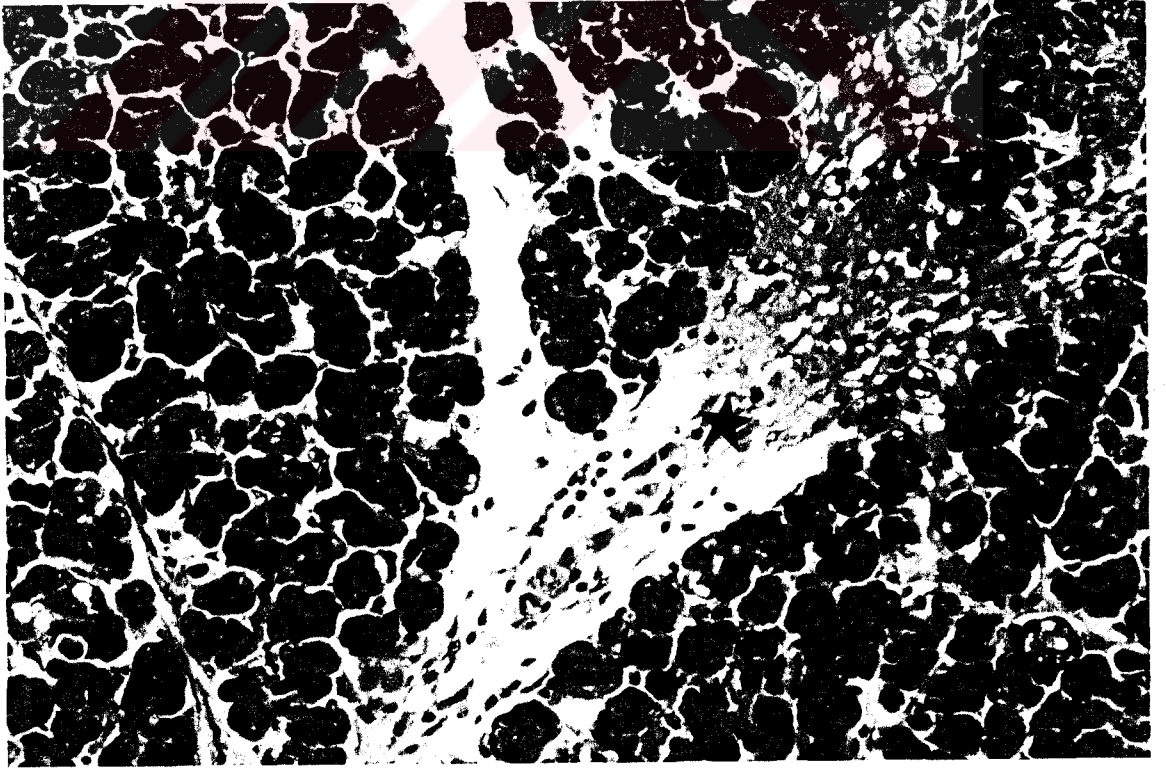
Bu grubun pankreas dokusu genel olarak normal histolojik görünüm sergiliyordu (Resim30-32). Ancak apoptotik cisimcikler (Resim 31), hafif bağ dokusu ödemi ve hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Asiner hücrelerde nadiren intrasitoplazmik vakuoler yapılar izlendi (Resim 32). Birkaç kesitte normal görünümlü asinuslar arasında küçük nekroz alanları gözlemlendi (Resim 33,34). Bazı alanlarda zimojen granül yoğunluğu kontrol grubuna yakındı ancak yer yer zimojen granüllerde belirgin azalma görüldü (Resim 35,36). Yer yer asinus lümeninde genişleme ve intrasitoplazmik vakuoller gözlemlendi. Bağ dokusunda nadir mast hücresi izlendi (Resim 37,38).



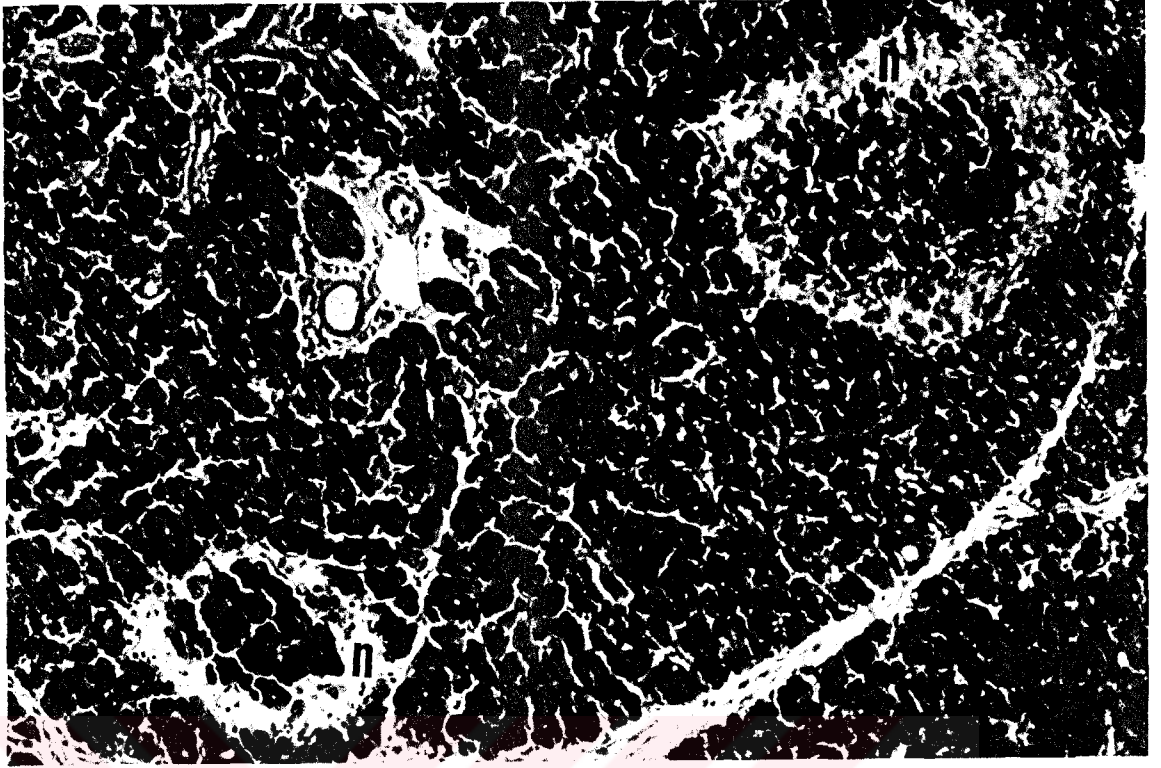
Resim 30: Caerulein+L- NAME grubu. Parankima normal histolojik görünümde. H-E X40.



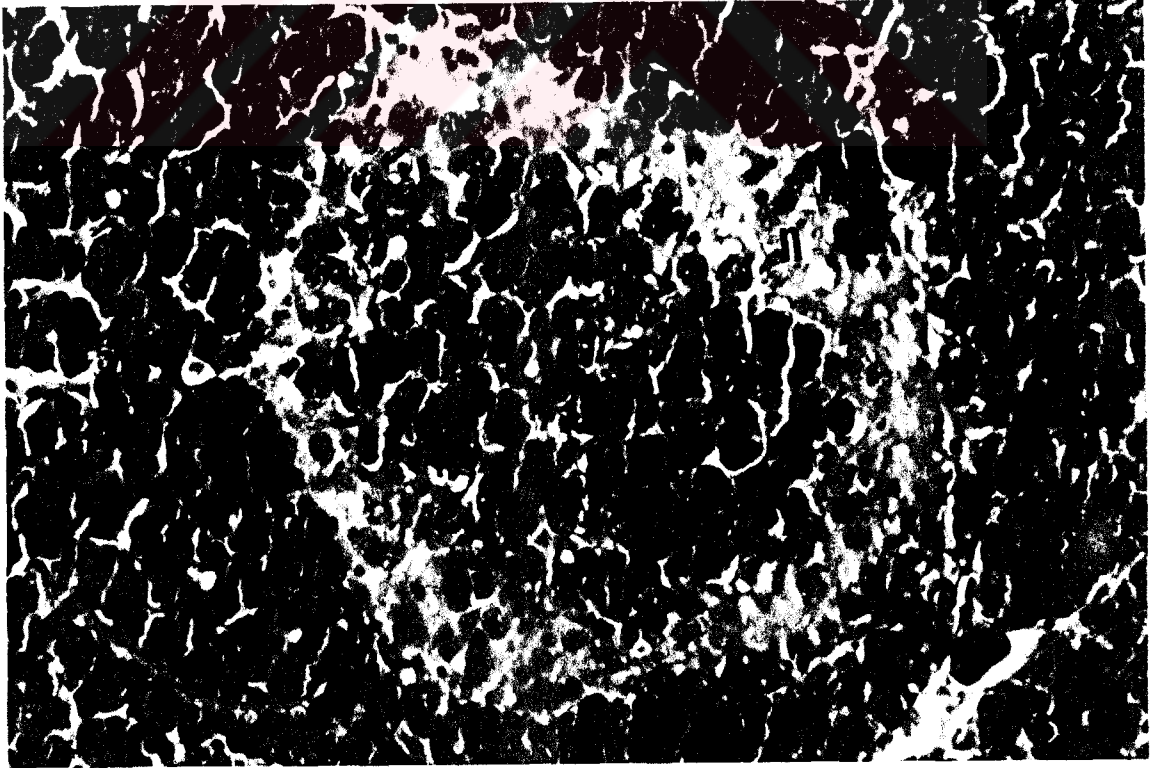
Resim 31: Caerulein+L-NAME grubu. Normal histolojik görünüm sergileyen parankimada apoptotik cisimcik (→). H-E X40.



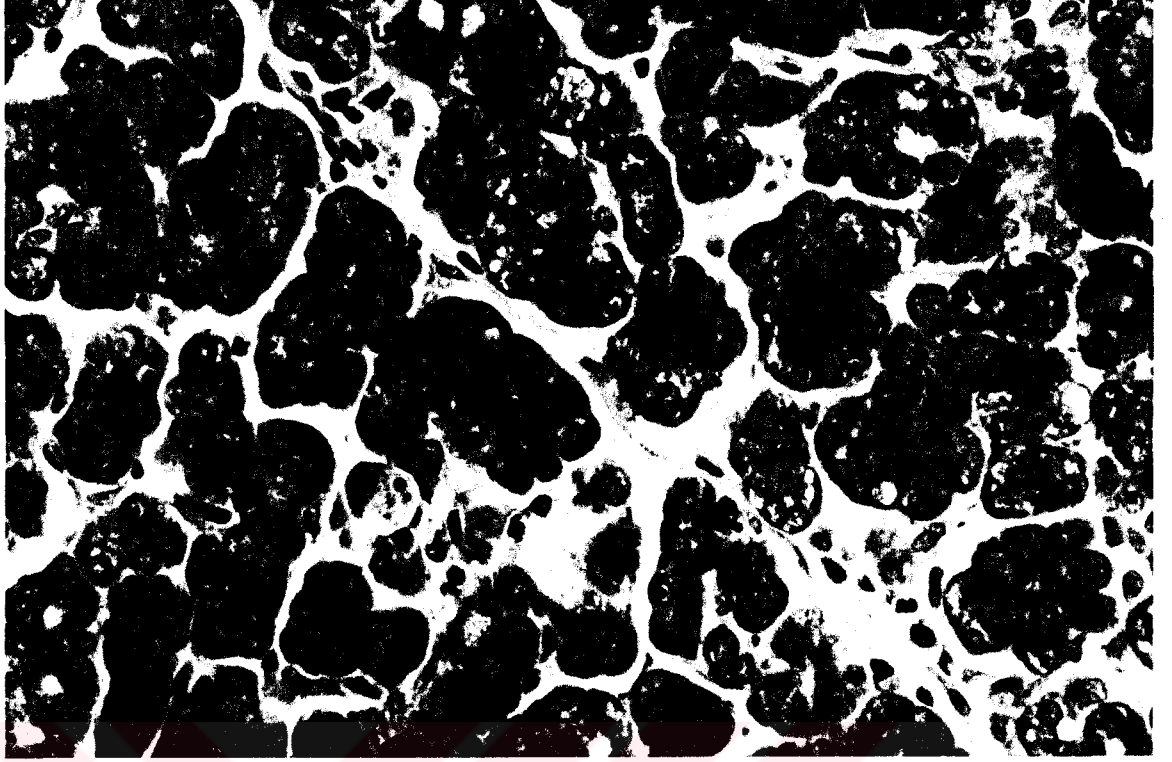
Resim 32: Caerulein+L-NAME grubu. İnterlobüler ve intralobüler alanda ödem, hafif hücre infiltrasyonu (★) ve intrasitoplazmik vakuoler yapılar (→). H-E X20.



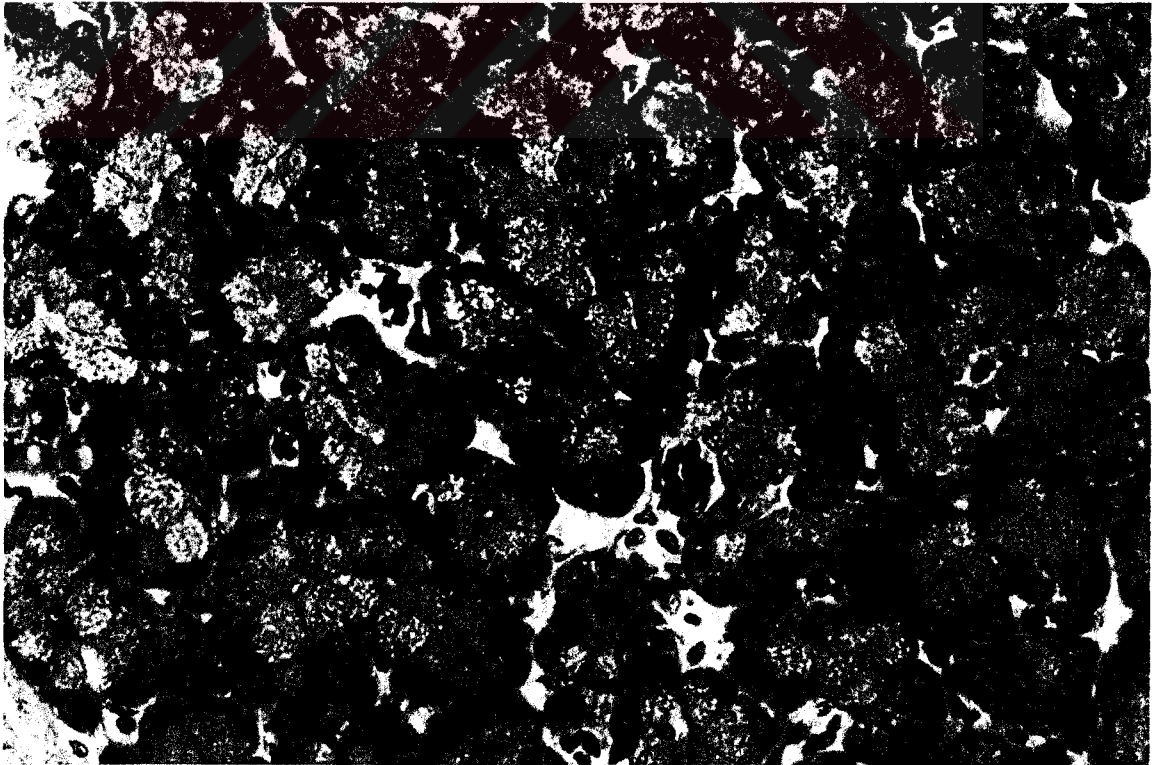
Resim 33: Caerulein+L-NAME grubu. Ekzokrin pankreas dokusu genel olarak normal (★) görünmekle birlikte birlikte birlikte iki alanda nekroz (n). H-E X10.



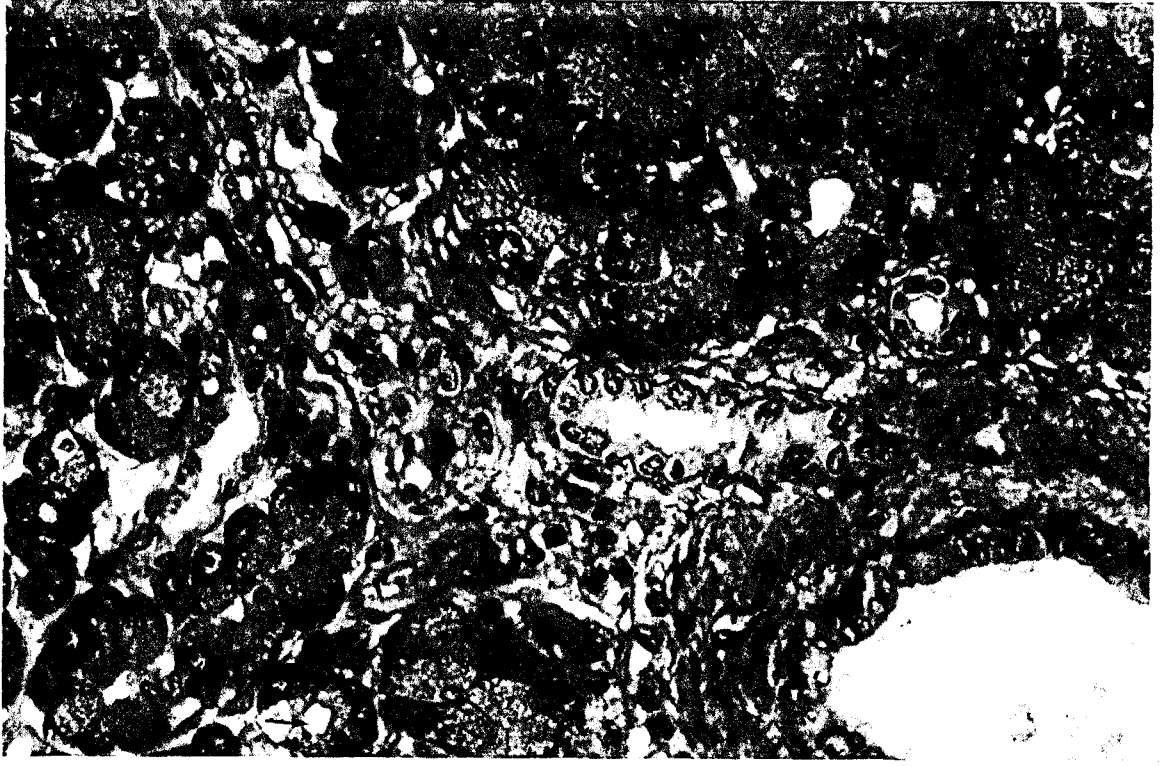
Resim 34: Caerulein+L-NAME grubu. Nispeten normal görünümlü asinuslar arasında nekroz alanı (n). H-E X20.



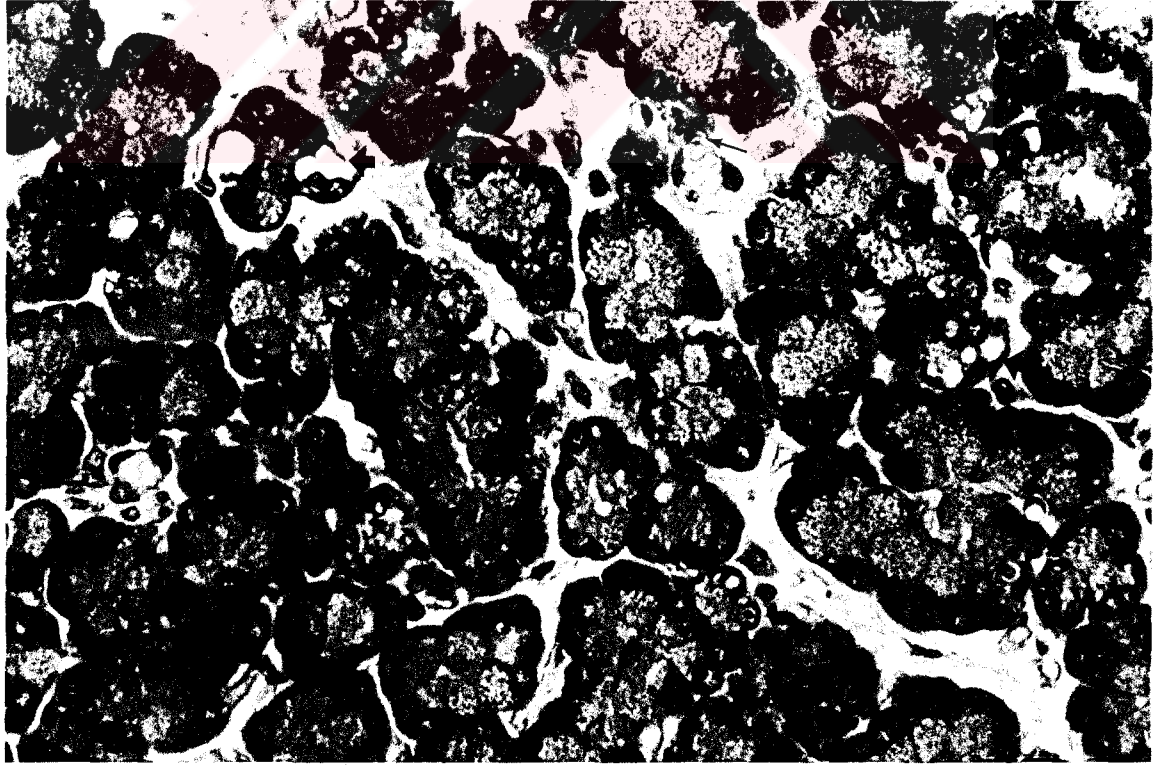
Resim 35: Caerulein+L-NAME grubu. Asiner hücrelerin apikal sitoplazmalarında normal yoğunlukta zimojen granüller. Gomori trikrom X40.



Resim 36: Caerulein+L-NAME grubu. Asiner hücrelerin apikal sitoplazmalarında seyrek zimojen granüller. Gomori trikrom X40.



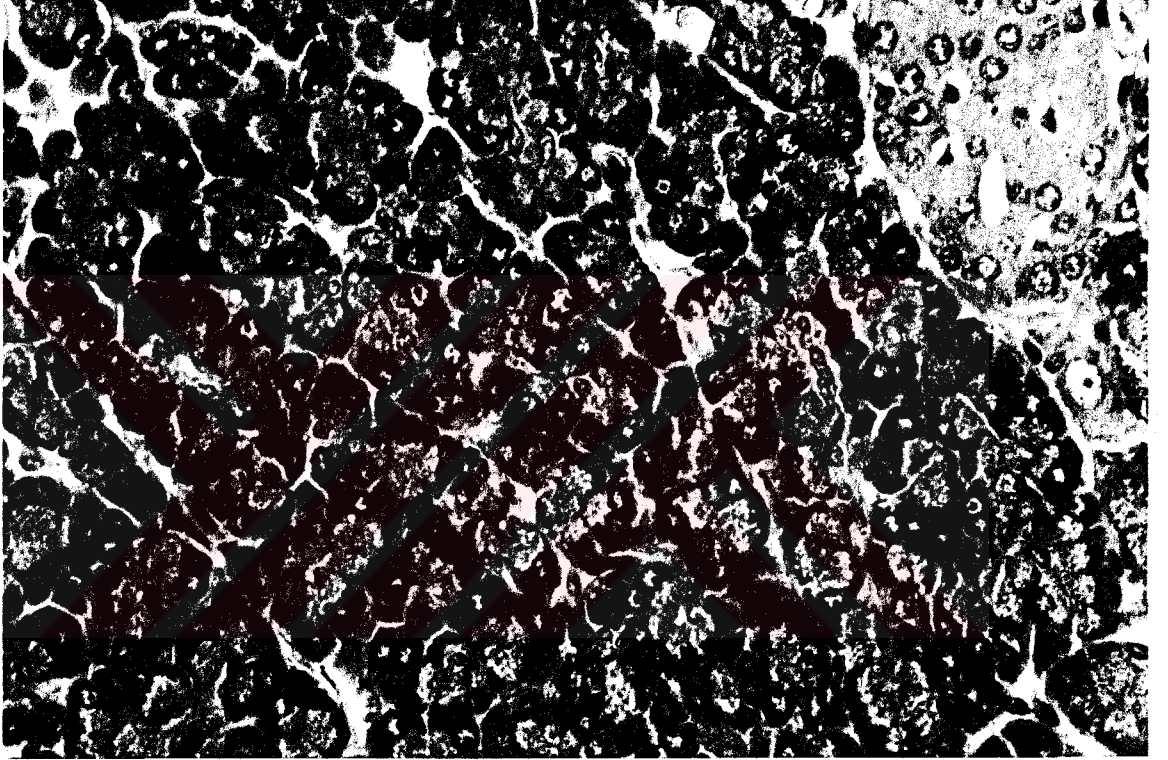
Resim 37: Caerulein+L-NAME grubu. Asinus lümeninde genişleme (→) ve bağ dokusunda mast hücresi (→). PAS X40.



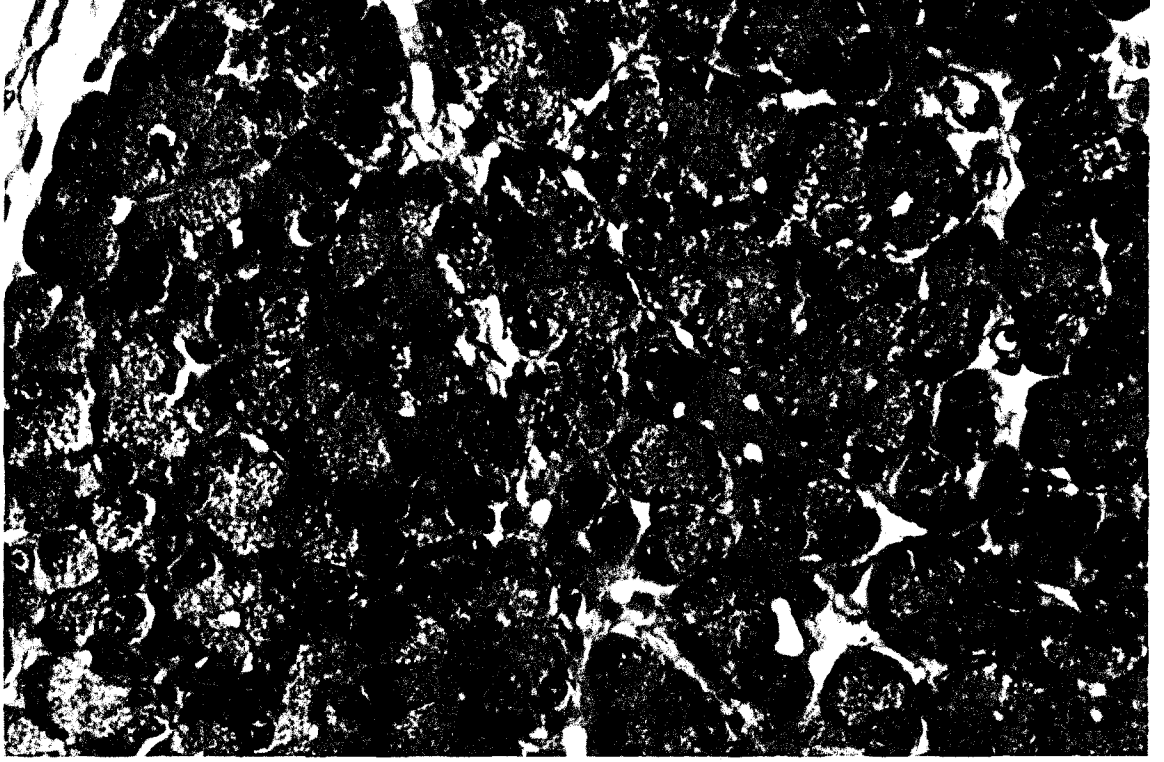
Resim 38: Caerulein+L-NAME grubu. Asiner hücrelerin sitoplazmalarında vakuoler yapılar (→) ve intersellüler bağ dokusu içinde mast hücresi (→). PAS X40.

7. 5. Caerulein+ Pentoxifylline Grubu

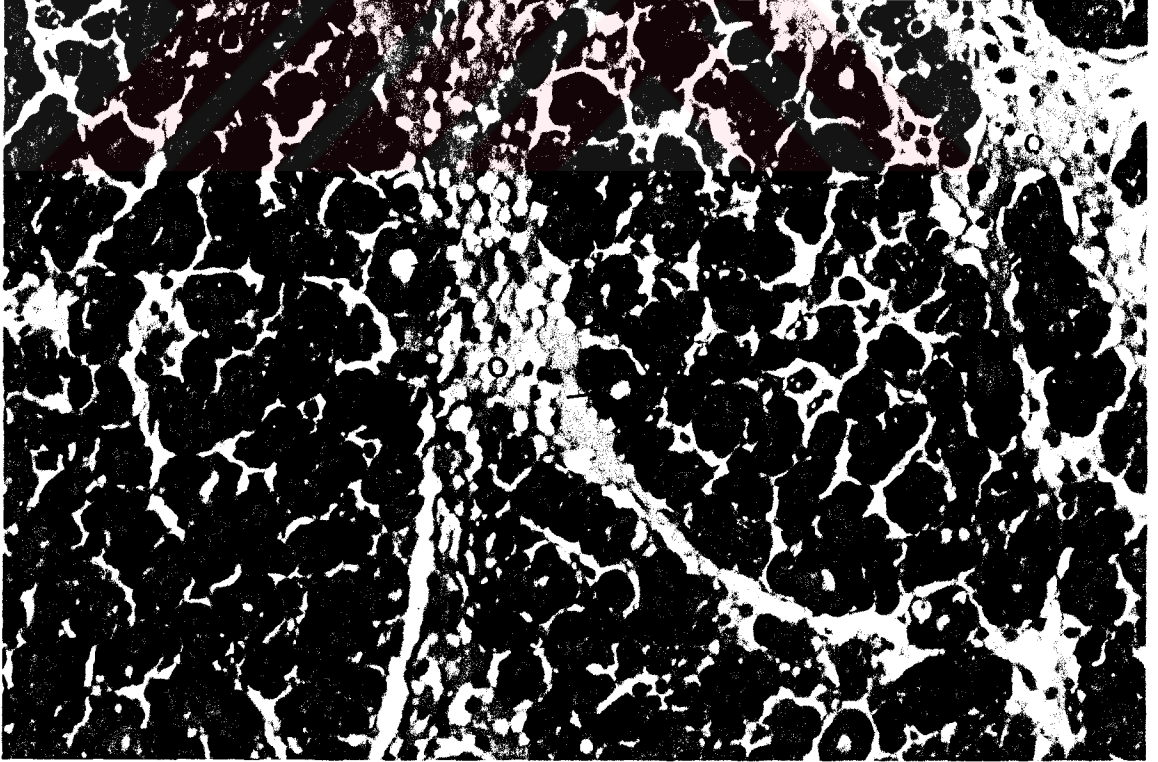
Bu grupta caerulein grubunda saptadığımız histopatolojik değişikliklerin belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Hücre dejenerasyonu yoktu. İnterlobüler ve intralobüler alanda hafif hücre infiltrasyonu izlendi. Yer yer apoptotik cisimcikler (Resim 39-41) ve asinus lümenlerinde genişleme izlendi. (Resim 40, 41). Bu grupta da caerulein grubunda olduğu gibi, zimojen granüllerde azalma gözlemlendi (Resim 42). İntralobüler ve interlobüler bağ dokusunda caerulein grubuna oranla daha az sayıda mast hücresi gözlemlendi (Resim 43).



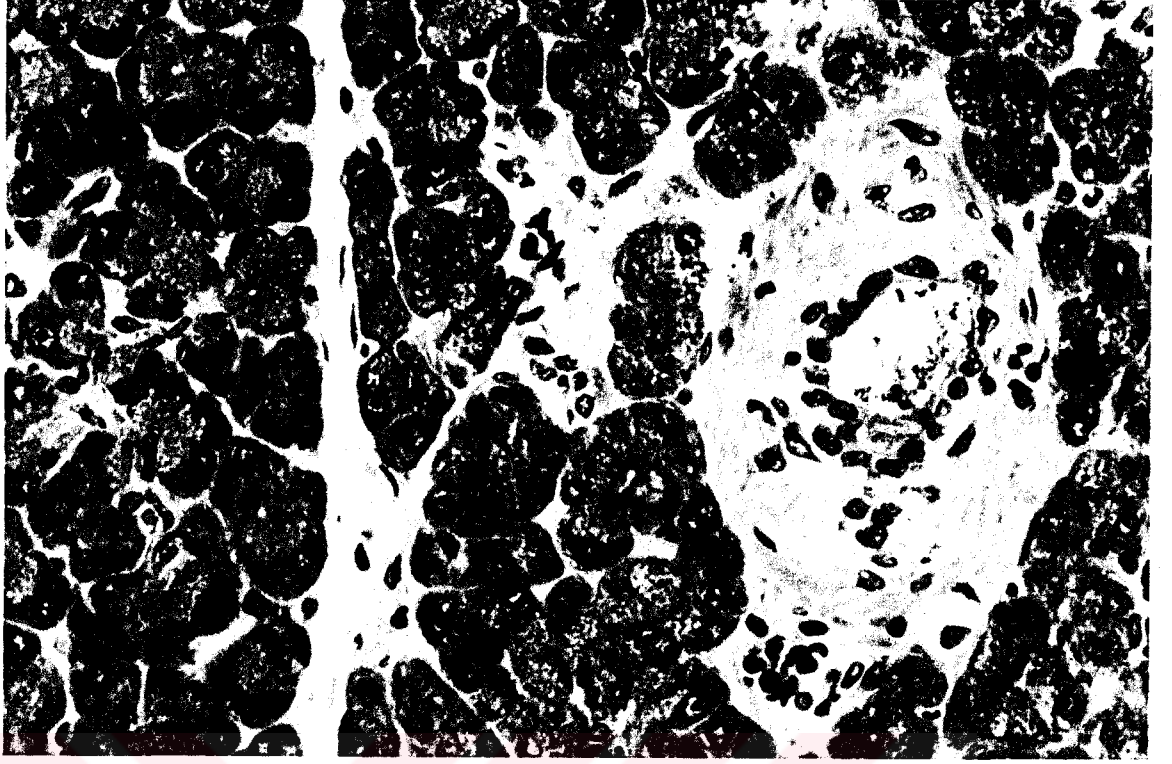
Resim 39: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Ekzokrin ve endokrin pankreas normal histolojik görünümde. H-E X40.



Resim 40: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Parankima normal histolojik görünümde. Birkaç asinus lümeninde hafif genişleme (→) ve bir apoptotik cisimcik (➤). H-E X40.



Resim 41: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Interlobüler ve intralobüler bağ dokusunda ödem ve hafif hücre infiltrasyonu (o), asinus lümeninde genişleme (→), apoptotik cisimcik (➤). H-E X20.

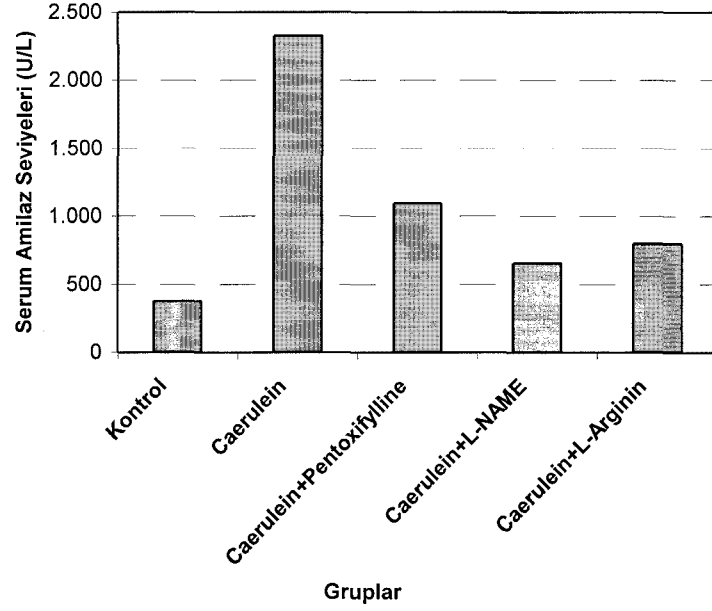


Resim 42: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Zimojen granüllerde azalma. Gomori trikrom X40.

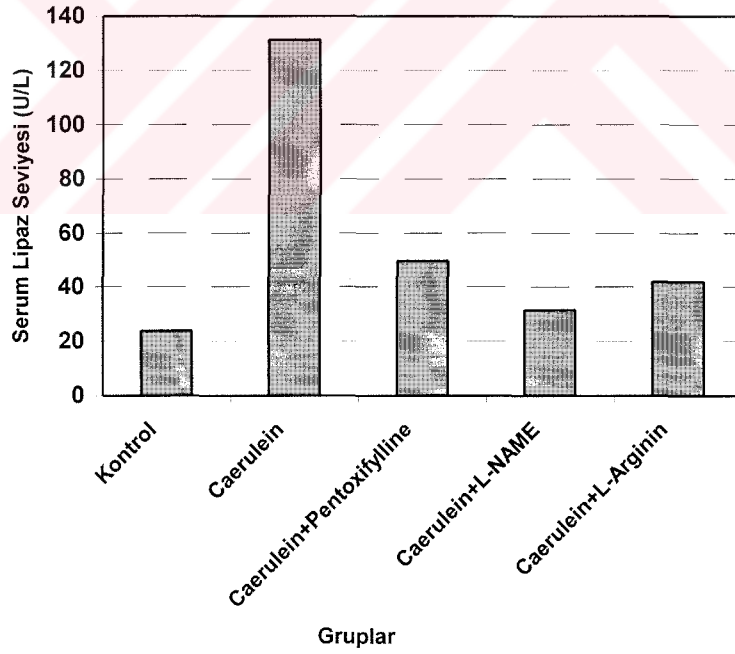


Resim 43: Caerulein+Pentoxifylline grubu. Bağ dokusunda mast hücresi (→). PAS X40.

7. 6. Serum Amilaz ve Lipaz Değerleri



Şekil 4. Serum amilaz ortalama değer grafiği.



Şekil 5. Serum lipaz ortalama değer grafiği.

Tablo 1. Kontrol ve diğer gruplar arası serum amilaz ve lipaz seviyelerinin karşılaştırılması (0.05 yanılma düzeyinde Mann-Whitney U Testi).

Gruplar		Caerulein	Caerulein + L-Arginin	Caerulein + L-NAME	Caerulein + Pentoxifylline
Kontrol	Amilaz	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
	Lipaz	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05

Tablo 2. Caerulein ve diğer gruplar arası serum amilaz ve lipaz seviyelerinin karşılaştırılması (0.05 yanılma düzeyinde Mann-Whitney U Testi).

Gruplar		Caerulein + L-Arginin	Caerulein + L-NAME	Caerulein + Pentoxifylline
Caerulein	Amilaz	p<0.05	p<0.05	p<0.05
	Lipaz	p<0.05	p<0.05	p<0.05

8. TARTIŞMA

Akut pankreatit, herhangi bir etiyolojik sebeple inaktif durumdaki sindirim enzimlerinin erken aktive olarak pankreas ve çevre dokuları sindirmesi ve buna bağlı yaygın bir enflamasyonun gelişmesi ile karakterize, organizmada çeşitli komplikasyonlara yol açan klinik bir tablodur (60). Pankreatit gelişimine neden olan başlıca etkenin asiner hücrelerde tripsinojenin aktif tripsine erken aktivasyonu olduğu düşünülmektedir (45,99). Bu erken enzimatik dönüşüm sonucunda ekzokrin pankreas kendi kendini sindirir (45). Geçerli güncel tedavi pankreatik ekzokrin sekresyonun baskılanmasına yönelik girişimlerdir (60).

Caerulein, deneysel akut pankreatit modellerinde pankreasın hiperstimülasyonu için oldukça yaygın olarak kullanılan bir ajandır (20,21,23, 24). Bir kolesistokininin analogu olan caeruleinin yüksek dozlarda ekzokrin pankreasın hiperstimülasyonu yolu ile tripsinojenin erken aktivasyonu sonucunda akut ödematöz pankreatit oluşturduğu bilinmektedir (14-18,20-22).

Caerulein ile oluşturulmuş deneysel akut pankreatit modellerinde pankreasta izlenen histopatolojik değişikliklerin başlıcaları asiner hücre vakuolizasyonu, ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, nekroz, apoptoz ve fibrozisdir (14,16,18-20,25,26,28,29,45,47,100-103). Çalışmamızda 100 µg/kg caerulein uygulamasından 12 saat sonra sıçan pankreasında benzer histopatolojik bulgular saptadık. Ekzokrin pankreas kontrol ve SF gruplarından oldukça farklı görünümdeydi. Asiner hücrelerde belirgin vakuolizasyon, dejenerasyon, çok sayıda değişik büyüklükte apoptotik cisimcik, intersellüler ödem, nekroz alanları, yoğun hücre infiltrasyonu, konjesyon, kanama alanları izlendi. Nadiren yağ nekrozu ve fibrozis gözlemlendi. Bu histopatolojik bulgularla uyguladığımız dozda ve sürede caeruleinin akut ödematöz pankreatit oluşumuna yol açtığı düşünüldü. Bu hasarın biyokimyasal göstergesi olarak, bu grupta serum amilaz ve lipaz enzim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptandı

Çeşitli dozlarda ve sürelerde cerulein (8 µg/kg, 20µ/kg, 40 µg/kg, 50 µg/kg 80 µg/kg, 5.5-7.5 mg/kg) uygulamasının kısa süre içinde doza paralel olarak artan interstisyel ödem, fibrozis, nötrofil, mononükleer hücre infiltrasyonu ve sitoplazmik vakuolizasyonla karakterize hafif ödematöz pankreatit oluşturduğu

deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (20,27,100). Hafif ödematöz akut pankreatitte interstisyel ödem, interstisyel hiperemi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu belirgindir. Yer yer küçük yağ nekroz alanları görülebilir ancak parankima nekrozu ve hemoraji belirgin değildir (27). Çalışmamızda asiner hücre vakuolizasyonu, interstisyel ödem, hücre infiltrasyonu belirgindi. Yer yer küçük nekroz alanları ve hemorajik alanlar gözlemlendi. Nadir yağ nekrozu izlendi. Belirgin fibrosiz saptanmadı.

Akut pankreatitin erken bulgularından biri pankreatik asiner hücrelerde sitoplazmik vakuollerin görülmesidir. Bu vakuoller morfolojik görünümüne, içeriklerine ve pH'larına göre sınıflandırılırlar (104). Beş saat süreyle 10 µg/kg/saat caerulein uygulamasının asiner hücrelerin %25-50'sinde vakuolizasyona yol açtığı gösterilmiştir (26). Caerulein ile oluşturulmuş akut pankreatit modellerinde vakuollerin çoğu otofajik orijinli olup membran ve çeşitli organel parçaları içerirler (104). Caerulein infüzyonundan kısa süre sonra Golgi çevresinde ortaya çıkan büyük vakuollerin ilerleyen dönemde birbirleriyle ve otofajik vakuollerle birleşerek daha da büyüyüp sitoplazmaya dağıldığı gözlemlenmiştir. Sekretuar granüllerin ve yoğunlaşmakta olan vakuollerin erken birleşmesiyle asiner hücrelerin sitoplazmalarında geniş vakuoller ortaya çıkar. Bu vakuoller sindirim enzimleri ve lizozomal hidrolazları içerirler (21,105,106). Aynı vakuolde iki tip enzimin birlikte bulunması sindirim enzimlerinin lizozomal hidrolazlarla intrasellüler olarak aktive olmasına yol açar. Bu durum akut pankreatitin gelişiminde önemli bir olaydır (105,106). Bu değişimler sonucunda, büyük ölçüde hücre solunumunda azalmaya bağlı olarak protein sentezi gittikçe azalır (106).

Farelerde caerulein ile oluşturulmuş akut pankreatitte asiner hücrelerde apoptoz görülmüştür (107). Akut ödematöz pankreatitte akut nekrotizan pankreatite oranla asiner hücre apoptoz oranı yüksek bulunmuştur. Apoptoz oranında hastalığın şiddeti ile birlikte artış gözlemlenmiştir. Bu durum apoptozun pankreas hasarına karşı gelişen olumlu bir cevap olduğunu düşündürmektedir (108). Çalışmamızda cerulein uygulaması ile oluşturduğumuz ödematöz pankreatitte asiner hücrelerde çok sayıda değişik büyüklükte apoptotik cisimcikler izledik.

Akut pankreatitte asiner hücrelerin bazılarında çok sayıda zimojen granül bulunurken bazılarında hemen hemen hiç bulunmadığı gösterilmiştir (23,24).

Biz de çalışmamızda bu grupta ekzokrin pankreasın bazı alanlarında zimojen granül yoğunluğunu normal bazı alanlarında azalmış olarak gözlemledik.

Caerulein hiperstimülasyonu ile oluşturulmuş deneysel akut pankreatitte elektron mikroskopik düzeyde mitokondrial şişme ve krista hasarı (19,20,23), Golgi apparatusunda hipertrofi ve sisternalarında dilatasyon (17,21,23), agranüler endoplazmik retikulum'da fokal degranülasyon (17), yoğunlaşmış vakuollerin sayısında ve füzyonunda artış (17,21) izlenir.

Caeruleinle oluşturulmuş akut pankreatit modellerinde serum amilaz ve/veya lipaz seviyeleri kontrol grubuna oranla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (14,16,20,26,-28,30,32,45,100,109-112). Serum amilaz miktarının gittikçe artarak normalin on katı seviyesine ulaştığı gösterilmiştir (106). Serum lipaz aktivitesinde ise kontrol grubuna oranla 12 kat artış saptanmıştır (20). Çalışmamızda caerulein grubunda izlediğimiz belirgin histopatolojik değişikliklere ek olarak serum amilaz ve lipaz seviyelerinde kontrol grubundakine oranla istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptadık.

Normal metabolizma veya patolojik yollarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır. Patolojik durumlarda serbest radikaller göreceli olarak fazla miktarda oluşurlar ve oksidasyon dengesini değiştirirler. Bu değişim sonucunda hücre ve doku fonksiyonları zarar görür. Oksidatif stresin pek çok hastalıkla birlikte akut pankreatitin patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1,21,25,29-34,60). SOR'nin akut pankreatitin erken dönemlerinde olduğu gösterilmiştir. SOR, membranda peroksidatif reaksiyonlara yol açarak hücre membranını hasarlayan ve geri dönüşümsüz olarak hücre hasarına yol açan oldukça reaktif moleküllerdir (21). Pankreas interstisyumunu infiltre eden aktive olmuş nötrofiller ve monositler dokuyu hasarlayan oksijen radikallerinin kaynağı olabilirler (29). SOR doku hasarında önemli rolleri olan mediyatörler olmakla beraber, tek başına ekstrasellüler SOR oluşumu akut pankreatitteki tipik enzimatik ve morfolojik değişikliklerden sorumlu değildir. Bu olayda başka faktörlerin de gerekli olduğu düşünülmektedir. Akut pankreatitin seyri sırasında pankreatik dokuda ortaya çıkan hasarla ilgili olarak ileri sürülen patolojik mekanizmalar şunlardır:

- Akut pankreatitin erken dönemindeki inflamatuvar olaylar asiner hücrelerde apoptoza ve SOR üretimine neden olabilir.

- NO'in oksidasyon ürünü olan peroksinitrit ve superoksit asiner hücre hasarına ve ölümüne neden olabilir.

- Araşidonik asidin serbest radikaller ile katalizlenmesi ile oluşan biyoaktif prostaglandin benzeri bileşikler güçlü vazokonstrüktör etkileri ile iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturarak pankreatik fonksiyonların kaybına neden olabilir.

- Serbest radikaller pankreatik dokuda antioksidanların kaybına yol açarak iskemi-reperfüzyona bağlı asiner hücre hasarına katkıda bulunabilirler.

Pankreatik asiner hücreler SOR vasıtası ile olan ataklara karşı oldukça duyarlıdır. Serbest radikaller asiner hücreler üzerine direkt toksik etki gösterebilirler. Akut pankreatit olgularında artmış oksidatif stres için muhtemel mekanizmlar şunlardır:

- Azalmış pankreatik doku antioksidan aktivitesi,
- Prostaglandin biyosentezi süresince serbest radikal oluşumu,
- Pankreatik enzimlerin otooksidasyonu,
- Tekrarlayan iskemi-reperfüzyona bağlı doku hasarıdır (1).

Bir kolesistokinin analogu olan caerulein asiner hücrelerde kolesistokinin reseptörlerini aktive eder. SOR sinyal iletiminde çok önemli rol oynadıklarından dolayı kolesistokinin reseptörlerinin hiperstimülasyonu çok miktarda SOR'nin 20 dakika gibi kısa bir sürede üretimi ile sonuçlanır. Bu durum hücre iskelet fonksiyonunda değişikliklere yol açabilir. Hücre iskeletinin bozulması sindirim enzimlerinin intrasellüler transportundaki bozulmayı açıklamaktadır. Bu durum enzimlerin erken intrasellüler aktivasyonuna neden olur. Asiner hücrelerde aktive olmuş proteazlar ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaza çevirerek SOR için ilave kaynak oluştururlar. İntrasellüler olarak oluşan bu SOR, sindirim enzimleri ile birlikte sellüler permeabilityyi artırarak aktive olmuş pankreatik enzim ve SOR'nin indüklediği kemotaktik faktörlerin interstisyel ve vasküler mesafeye geçişini sağlarlar. Caerulein etkisi ile asiner hücrelerde üretilip salınan platelet aktive edici faktör ve NO ilave inflamatuvar mediyatörler olarak mikrosirkülasyonun bozulmasına katkıda bulunurlar (30).

Coşkun ve arkadaşlarının çalışmasında (21) H₂O₂'in intraduktal perfüzyonunun asiner hücrelerde belirgin intrasitoplazmik vakuolizasyon, hücre nükleuslarında piknoz, periferik kromatin yoğunlaşması ve fokal parankimal nekroza yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgular akut pankreatitin değişik formlarında izlenmektedir.

Nitrik oksit fizyolojik bir serbest radikal olup başlıca damar endotelinde, fagositlerde ve beyinde yapılır (57,58) Dokularda L-argininin nitrik oksit sentaz enzimi ile okside olması sonucunda oluşur (39,43,58,59) L-arjininden NO oluşumu, NOS inhibitörleri olan N-monometil-L-arjinin, N-nitro-L-arjinin metil ester, N-nitro-L-arjinin, N-amino-L-arjinin ve N-iminoetil-L-ornitin gibi ajanlar tarafından kompetatif olarak inhibe edilebilir (36,42).

Akut pankreatitte NO'in rolü ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda bu molekülün pankreatik kan akımını ve endotelden bradikinin bağımlı NO oluşumunu arttırarak yararlı olabildikleri (1,23,24,58,62,63,113), bazı çalışmalarda ise NO'in pankreatik oksidatif stresi arttırarak zararlı etki gösterdiği ileri sürülmektedir (1,20,27,30,31,58,64,65). Weindenbach ve ark. (61) ise caerulein ile oluşturdukları pankreatit modelinde pankreasta izlenen değişiklikler üzerine L-arginin veya NO donörlerinin yararlı etkisini gösterememişlerdir (61).

Akut pankreatit gelişiminde NO'in rol oynadığı düşünülmektedir (20). Akut pankreatitin seyri sırasında çok sayıda lökositin aktive olması IL-6, IL-8, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile sonuçlanır. Pek çok doku ve organın bu proinflamatuvar sitokinlere maruz kalması iNOS artışıyla çok miktarda NO üretimine yol açar (65). Bir serbest radikal olan NO inflamatuvar cevapta aktive olmuş nötrofil ve makrofajların yol açtığı sitotoksititeye aracılık etmektedir (20). Akut inflamatuvar olaylar sırasında iNOS aracılığıyla oluşturulan çok miktardaki NO'in akut pankreatitte ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerden sorumlu olduğu bilinmektedir (23,24). NO'in cNOS veya iNOS aktivitesi aracılığıyla asiner hücreler veya pankreatik sinirler tarafından endojen olarak üretilebildiği bilinmektedir (30). NO akut deneysel pankreatitte izlenen oksidatif strese de katkıda bulunmaktadır (20). NO'in süperoksitle reaksiyona girmesi sonucunda oluşan peroksinitrit güçlü bir oksidant ve sitotoksik ajan olarak hücre hasarda rol oynayabilir. NO konsantrasyonundaki artış pankreas veya diğer organlarda oluşan hasarla bağlantılı bulunmuştur (27,65). Bununla birlikte NO'in inflamatuvar ödem oluşumunda ve vasküler permeabilite değişikliklerindeki rolü tartışmalıdır. Endojen NO'in muhtemelen vasküler permeabiliteyi ve protein kaçışını arttırarak pankreas ödemi gelişmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca NO'in akut pankreatitin lokal ve sistemik komplikasyonlarında rol oynadığı gösterilmiştir. Nitekim, yüksek dozlarda arginin ciddi pankreatik asiner hücre

nekrozuna neden olmaktadır. Arginin'in pankreas hasarına yol açan bu etkisi yeterince açıklanamamıştır (58). NO'in akut pankreatitin gelişiminde ve ilerlemesinde olumlu etkiler gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (1,23,24,58,62,63,113). Endojen ve ekzojen NO'in deneysel akut pankreatitin orta derecede veya şiddetli formlarının gelişimini önlediği rapor edilmiştir. NO'in bu yararlı etkileri platelet adezyon ve agregasyonunu inhibe etme ve lökosit-bağımlı inflamatuvar olayı değiştirme yeteneğine bağlı olabilir. NO, pankreatik sirkülasyonun düzenlenmesinde, kapiller bütünlüğün sağlanmasında ve lökosit adezyonunun inhibisyonunda rol almaktadır. NO vasküler düz kas hücre gevşemesi yoluyla pankreatik kan akımını arttırmaktadır. NO'in akut ödematöz ve nekrotizan pankreatitte pankreatik mikrosirkülasyonu ve oksijenizasyonu düzelterek, lökosit adezyonunu azaltarak yaralı etki gösterdiği düşünülmektedir (58).

Çalışmamızda caerulein ile oluşturduğumuz akut pankreatitte NO substratı olan L-arginin uygulamasının yararlı etkilerini saptadık. Bu grupta hücre dejenerasyonu, vakuolizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve intersellüler ödem caerulein grubuna oranla belirgin derecede azalmıştı. Asiner hücre nekrozu izlenmedi. Ekzokrin pankreasta çok sayıda apoptotik cisim görüldü. Bulgularımız NO'in akut pankreatitteki olumlu koruyucu veya tedavi edici etkilerinin olduğunu savunan çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu. Ayrıca, L-arginin uygulamasının olumlu sonuç vermesi, NO'in akut pankreatitin patogenezinde ileri sürüldüğü kadar önemli rol oynamadığını düşündürülebilir. Ancak yüksek dozlarda arginin'in ciddi pankreatik asiner hücre nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir (58). Mizunuma (114) ve Takacs ve ark. (58) tek doz 500 mg/100 g intraperitoneal L-arginin uygulamasının asiner hücrelerde ciddi hasar oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Arginin'in pankreas hasarına yol açan bu etkisi yeterince açıklanamamıştır (58). Bununla birlikte NO'in salınan miktarına bağlı olarak biyolojik serbest radikal süpürücü ve SOR inaktivatörü olarak veya süperoksit anyonu ile birleşip peroksinitrat oluşturarak bir toksik SOR olarak fonksiyon yapabileceği düşünülebilir. Hücresel antioksidanlar düşük seviyede ise veya SOR üretim oranı endojen antioksidan mekanizmaların kapasitesini aşarsa oksidatif stres gelişir. SOR üretiminin fazla olduğu bölgeye göre ekstrasellüler veya intrasellüler hasar ortaya çıkar (30).

NOS aktivitesi L-arginin'in yapısal analogu olan L-NAME ile spesifik olarak inhibe edilebilir (58). Ancak L-NAME ve L-arginin analoglarının akut pankreatitteki rolleri ile ilgili olarak yapılan çalışmaların sonuçları da oldukça çelişkilidir. Bazı çalışmalar L-NAME tedavisinin akut pankreati olumsuz yönde etkilediğini, bazı çalışmalar ise L-NAME'in oksidatif stresi, mikrosirkülatuar değişiklikleri, lökosit adezyonunu ve pankreatik ödemi azaltarak akut pankreatitte yararlı etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir (1,23,24,27,58,65). Weindenbach ve ark. (113) caerulein ile oluşturdukları pankreatit modelinde pankreasta izlenen değişiklikler üzerine NOS inhibitörlerinin zararlı etkilerini gösterememişlerdir.

NOS'ın farmakolojik yolla inhibisyonun akut pankreatitin laboratuvar ve histopatolojik parametrelerini olumsuz yönde etkilediği rapor edilmiştir (23,24,62,63,115-117). Nishino ve ark. (115) L-NAME uygulamasının akut pankreatitte interstisyel ödemi, hemorajiyi, asiner hücre nekrozunu ve mikrovasküler trombozu belirgin şekilde artırdığını göstermişlerdir. Öte yandan NOS inhibisyonunun ödematöz pankreatitteki mikrosirkülatuar değişiklikleri ve lökosit adezyonunu azalttığı gösterilmiştir (64,118,119). Pankreas ödemi akut pankreatitin farklı modellerinde yaygın olarak gözlenen bir özelliktir. Orta derecede şiddetli veya şiddetli pankreatitlerde L-NAME'nin pankreatik su içeriğini azalttığı bildirilmiştir (58,119).

Çalışmamızda caerulein ile oluşturduğumuz akut pankreatitte L-NAME uygulamasının histopatolojik bulgularda düzelme oluşturduğunu saptadık. Bu grupta asiner hücre vakuolizasyonu ve dejenerasyonu, intersellüler ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu caerulein grubuna oranla azalmıştı. Ancak caerulein+L-arginin grubunda, histopatolojik bulgulardaki düzelme bu gruba oranla nispeten daha iyiydi. Çalışmamızın sonuçları L-arginin ve L-NAME'in akut pankreatitteki yararlı etkilerini savunan çalışmalarla uyumluydu. Ancak bir NO substratı olan L-arginin ile NO oluşumunu NOS inhibisyonu yoluyla baskılayan L-NAME'in birbirine zıt etki oluşturması beklenir. NO'nin dokudaki miktarına bağlı olarak birbirine zıt, olumlu veya olumsuz fizyolojik ve patofizyolojik etkiler gösterdiği bilinmektedir. Uyguladığımız doz ve sürede NO'nin akut pankreatite yararlı koruyucu ve tedavi edici etkiler gösterdiğini saptadık. Uyguladığımız dozda L-NAME'in NO oluşumunu bir ölçüde azalttığı ancak yine de doku NO seviyesinin yararlı etkiler gösterecek seviyede kaldığı

düşünülebilir. Nitekim caerulein+L-NAME uyguladığımız grubun histopatolojik parametreleri caerulein+L-arginin uyguladığımız gruba oranla nisbeten kötü, caerulein grubuna oranla oldukça iyiydi.

NO donörleri veya inhibitörlerinin amilaz sekresyonunu değiştirmediğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte (62,119) uygulanan L-NAME dozuna bağlı olarak serum amilaz seviyesinin artabileceğini veya azalabileceğini rapor eden çalışmalarda bulunmaktadır (120). Um ve ark. (64) L-NAME verilmesinden sonra amilaz sekresyonunun azaldığını göstermişlerdir. Bu grupta histopatolojik bulgularda da düzelme göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda caerulein+L-arginin ve caerulein+L-NAME uyguladığımız gruplarda serum amilaz ve lipaz seviyelerinde caerulein grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı decede düşüş saptadık. Bu grupların serum amilaz ve lipaz seviyeleri ile kontrol grubunun serum amilaz ve lipaz seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Pentoxifylline nötrofil agregasyonunu, trombüs oluşumunu azaltan, PMNL'lerin hareketini ve kemotaksisini arttıran bir metilksantin türevidir (52). Pentoxifylline periferel vasküler hastalıkların, serebrovasküler hastalıkların ve bölgesel mikrosirkülasyon bozukluğu olan diğer durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Eritrositlerin şekil değiştirebilmesini kolaylaştırarak, kan vizkozitesini azaltarak, platelet agregasyonunu ve trombus oluşumunu azaltarak etki gösterir (121,122). Pentoxifylline endotel hücrelerine tutunan lökosit sayısını azaltmaktadır. Ayrıca nötrofillerin endotele tutunmaları ve transendotelial güçlerini de inhibe eder. Bu etksi ile pentoxifylline önemli bir antiinflamatuvar ve immun düzenleyici ajan olarak kabul edilebilir (53,123).

12 mg/kg tek doz pentoxifylline uygulamasının caerulein ile oluşturulmuş akut pankreatitin histopatolojik bulgularında belirgin düzelme oluşturduğu gösterilmiştir. Pentoxyfilline'nin serbest radikal süpürücü olarak da rol oynayabileceği rapor edilmiştir. Pentoxifylline aktive olmuş lökositlerden NO oluşumunu inhibe ediyor olabilir, öte yandan lökosit infiltrasyonunu engelleyerek en azından kısmen NO üretiminin supresyonundan sorumlu olan interferon - 'nın lökositlerden salınımını engelliyor olabilir. Pentoxyfillin'in akut pankreatitteki yararlı etkileri belkide bir metilksantin türevi olan bu ajanın platelet agregasyonunu ve trombus oluşumunu azaltması ve kan vizkozitesini düşürmesi yoluyla mikrovasküler akımı düzeltme özelliğine bağlıdır. Pentoxifylline'in ciddi akut pankreatitte yaralı etkisi görülmediğinden dolayı bu

ajanın antiinflamatuvar ve mikrovasküler akım düzeltici etkilerinin asiner nekroz ve hemoraji gibi ağır pankreas hasarı için yeterli olmadığı düşünülebilir (20). Nitekim caerulein ile oluşturulmuş ciddi akut pankreatit modelinde 60 mg/kg pentoxifylline'in 2.5 saatten daha uzun süre intraduktal infüzyon yolu ile uygulamasının yararlı etkisi görülmemiştir. Tedavi sonrası nekroz, ödem, inflamasyon ve hemoraji gibi histolojik bulgularda ve serum enzim düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (124). Bu nedenle pentoxifylline orta derecede şiddetli ödematöz pankreatitin ciddi pankreatite dönüşümünü engelleyen etkili bir ajan olarak düşünülebilir (20). Biz de çalışmamızda tek doz 12 mg/kg pentoxifylline uygulamasının akut pankreatitin histopatolojik bulgularında önemli derecede düzelmeye oluşturduğunu saptadık. Bu grupta serum amilaz ve lipaz seviyeleri ortalama değeri caerulein grubuna oranla düşük saptandı ve istatistiksel olarak da fark vardı.

Çalışmamızda kontrol ve SF gruplarında intralobuler veya interlobuler yerleşimli az sayıda mast hücresi bulunurken akut pankreatit grubunda intrasitoplazmik granülleri PAS+ boyanan çok sayıda mast hücresi gözlemlendi. Caerulein ile oluşturulmuş akut pankreatitte mast hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle mast hücre aktivitesinin akut pankreatitin başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı düşünülmüştür (125). Nitekim çalışmamızda histopatolojik bulguların nispeten düzeldiği caerulein+L-arginin ve caerulein+L-NAME grubunda mast hücre yoğunluğu kontrol grubuna benzerlik gösteriyordu.

Çalışmamızın dikkat çekici bir sonucu da caerulein grubunda izlediğimiz nekrozun caerulein+L-arginin, caerulein+L-NAME ve caerulein+pentoxifylline gruplarında diğer histopatolojik bulgulardaki düzelmeye birlikte azalmasına rağmen apoptozun bu gruplarda görülmeye devam etmesiydi. Caerulein ile oluşturulmuş akut pankreatitte asiner hücrelerde apoptoz görülürken (107), kanal epitel hücrelerinde ve endokrin hücrelerde apoptoz görülmediği rapor edilmiştir (126). Akut ödematöz pankreatitte akut nekrotizan pankreatite oranla asiner hücre apoptoz oranı yüksek bulunmuştur. Apoptoz oranında, hastalığın şiddeti ile orantılı artış gözlenmiştir. Bu durum apoptozun pankreas hasarına karşı gelişen olumlu bir cevap olduğunu düşündürmektedir (108). İnsanlarda ciddi nekrotizan pankreatitte nekrotik doku çevresinde veya normal doku ile nekrotik doku arasında oldukça çok miktarda apoptotik hücre izlenmiştir. Orta

derecede parankimal nekrozu olan hastalardaki apopitoz oranı (%17) massif nekrozu olan hastalardaki apopitoz oranından (%5) daha yüksek bulunmuştur. Parankimada yerleşim yerleri farklı olan apopitotik ve nekrotik hücrelerin farklı rol oynadıkları ve apopitozun zararlı olmadığı düşünülebilir (101). İnflamatuvar hücre birikimi, proinflamatuvar mediatörlerin salınımı, nekroz ve apopitoz arasındaki denge gibi sekonder olayların hastalığın ağırlık derecesini etkilediğine inanılmaktadır (45). Biz de çalışmamızda histopatolojik bulguları nispeten düzelmiş olan caerulein+L-arginin, caerulein+L-NAME ve caerulein+pentoxifylline gruplarında çok sayıda apopitotik cisim gözlemlediğimiz için nekrozdan farklı olarak apopitozun caerulein'e karşı gelişen, dokuyu korumaya yönelik olumlu bir reaksiyon olduğu düşüncesine katılıyoruz.

Çalışmamızda caerulein grubunda asiner hücrelerin bazal sitoplazmalarından apikale doğru uzanan yoğun filamantöz ağsı yapılar izlendi. Bu özellik, caerulein+L-arginin ve caerulein+L-NAME caerulein+pentoxifylline gruplarında belirgin değildi. Yüksek dozlarda caerulein uygulaması asiner hücre iskeletinde bozulmaya sebep olur. Böylece sindirim enzimlerinin intrasellüler transportu aksar. Bazolateral sekresyonla aktif pankreas enzimleri interstisyel veya perivasküler mesafeye taşınırlar (109). Apikal sitoplazmada mikrovilluslara doğru uzanan aktin ağının ve apikal intermediate filament bandını yıkılması hücrenin sekretuvar aktivitesinde değişikliğe neden olurken (110,127), mikrotübül ve mikrofilamentlerin parçalanması proteinlerin hatalı sentezine ve vakuol oluşumuna neden olur (109,127). Kanımızca asiner hücrelerin sitoplazmasında izlediğimiz filamentöz ağsı yapı caerulein etkisi ile kısmen parçalanmış olan hücre iskeletinin ve/veya atipik reorganizasyonunun ışık mikroskopik göstergesi olabilir. Ancak konu ile ilgili elektron mikroskopik inceleme gerektiği düşüncesindeyiz.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda NO ve pentoxifylline uygulamasının caerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatitin histopatolojik ve biyokimyasal bulgularında belirgin düzelme oluşturduğu saptandı. Bu nedenle bu iki terapötik ajanın akut pankreatitin tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varıldı. Farklı dozlarda NO ve L-NAME uygulanarak, bu ajanların akut pankreatitin patogenezinde ve tedavilerindeki rolleri ile ilgili yeni yol gösterici sonuçlara ulaşılabileceği düşüncesindeyiz.



10. ÖZET

Akut pankreatit ödem, asiner hücre hasarı, hemoraji ve pankreas inflamasyonu ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Bir kolesistokinin analogu olan caeruleinin yüksek dozları ile pankreasın stimülasyonu akut ödematöz pankreatite neden olur. Nitrik oksit birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte yer alan biyolojik bir mediyatördür. Akut pankreatitin oluşumunda ve iyileşmesi sürecinde nitrik oksitin önemli etkileri olabilir. Pentoxifylline reolojik etkileri ve sitokin yapımını inhibe etme yolu ile antiinflamatuvar özellik gösteren metilksantin türevi bir ilaçtır. Çalışmamızda caerulein ile oluşturulmuş akut pankreatitte NO ve pentoxifylline'in etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada Sprague Dawley cinsi 42 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rasgele 6 farklı gruba ayrıldı: 1-Kontrol grubu. 2- 0.5 ml %0.9 NaCl uygulanan grup. 3- Caerulein grubu: Toplam 100 µg/kg caerulein. 4- Caerulein+L-arginin grubu: 100 µg/kg caerulein+160 mg/kg L-arginin. 5- Caerulein+L-NAME grubu: 100 µg/kg caerulein+20 mg/kg L-NAME. 6- Caerulein+Pentoxifylline grubu: 100 µg/kg caerulein+12 mg/kg pentoxifylline. Sıçanların hepsi ilk doz caerulein uygulamasından 12 saat sonra dekapite edilerek pankreasları çıkartıldı. Doku örnekleri %10'luk nötral tamponlu formaldehit ve Bouin solüsyonlarında tespit edilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan hazırlanan kesitlere Hematoksilen-eosin, Gomori trikrom ve Periodic acid Schiff boyamaları yapıldı.

Caerulein grubunda belirgin interstisyel ödem, inflamatuvar infiltrasyon, sitoplazmik vakuolizasyon, dejenerasyon ve apoptoz gözlemlendi. L- arginin ve pentoxifylline ile bu histolojik değişikliklerde belirgin düzelme sağlandı.

Caerulein ile oluşturulmuş akut pankreatitin tedavisinde L-arginin ve pentoxifylline'in yararlı etkilerinin olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Nitrik oksit, pentoxifylline, akut pankreatit, sıçan, mikroskop

11. SUMMARY

Acute pancreatitis is an inflammatory disease characterised by pancreatic tissue oedema, aciner cell damage, haemorrhage and inflammation of the pancreas. Supramaximal stimulation of the pancreas a cholecystokinin analog; caerulein causes acute oedematous pancreatitis. Nitric oxide (NO) is a biological mediator that has been implicated in many physiological and pathophysiological processes. It may have a significant influence on the course of acute pancreatitis and the recovery process. Pentoxifylline, a methylxanthine derivative with rheologic and marked anti-inflammatory properties, inhibits the production of proinflammatory cytokines. The aim of the study was to investigate the effects of NO and pentoxifylline of caerulein-induced acute pancreatitis.

In this study, 42 adult male Sprague Dawley rats, were randomly assigned to 6 groups as follows: 1- Control group. 2- Vehicle group: The rats from this group received %0.9 NaCl at a dose of 0.5 ml. 3- Caerulein grup: The rats received caerulein at a dose of 100 µg/kg 4- Caerulein+L-Arginin group: The rats received caerulein at a dose of 100 µg/kg and L-Arginin at a dose of 160 mg/kg. 5- Caerulein+L- NAME group: The rats received caerulein at a dose of 100 µg/kg and L- NAME at a dose of 20 mg/kg. 6- Pentoxifylline groups: The rats received caerulein at a dose of 100 µg/kg and pentoxifylline at a dose of 12 mg/kg. All rats were decapitated 12 hours after the last injection of caerulein and their pancreas were removed. Tissue samples were fixed in %10 notral buffered formalin and/or Bouin fixatives, and were embedded in paraffin. Sections were stained with Hematoxylin-eosin, Gomori's trichrome and Periodic acid Schiff.

Prominent interstitial oedema, inflammatory infiltration, cytoplasmic vacuolation, degeneration and apoptosis were observed in caerulein group. Treatment with L-arginin and pentoxifylline markedly reduced these histological alterations.

We conclude that, L-arginin and pentoxifylline may have beneficial effects in the treatment of caerulein-induced acute pancreatitis.

Key words: Nitric oxide, pentoxifylline, acute pancreatitis, rat, microscopy

12. KAYNAKLAR

- 1- Baykal, Y., Gök, F.: Pankreatik inflamasyonda oksidatif stres. *Sendrom* 14, (8), 71-78, 2002
- 2- Soykan, İ., Dökmeci, A., Çetinkaya, H., Beyler, A.R., Örmeci, N., Baştemir, M., Idilman, R., Bahar, K., Karayalçın, S., Yurdaydın, C., Uzunalimoğlu, Ö.: Akut pankreatit: etiyopatogenetik ve klinik araştırma. *Turk J Gastroenterol* 6, 231-233, 1995
- 3- Karaayvaz, M., Doğru, O., Kama, N.A.: Akut pankreatit. *Gastroenteroloji* 4, (8), 150-155, 1993
- 4- Rahman, S.H., Ammori, B.J., Larvin, M., McMahon, M.J.: Increased nitric oxide excretion in patients with severe acute pancreatitis: evidence of an endotoxin mediated inflammatory response?. *Gut* 52, 270-274, 2003
- 5- Dervişoğlu, A., Ertürk S., Yavuz, N., Yüceyar, S., Atay, F., saner, H.: Akut pankreatit tedavisinde süperoksit dismutaz ve prostaglandin E'nin etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 12, 186-191, 1998
- 6- Akın, M. L., Erenoğlu, C., Batkın, A.: Akut pankreatit patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü, E vitamininin olası terapötik etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 11, 132-136, 1997
- 7- Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T.: *Pathologic Basis of Disease*, 6ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 902-929, 1999
- 8- Rode, J.: *The exocrine pancreas*. Edited by: McGee, J.O'D., Isaacson, P.G., Wright, N.A.: Oxford Textbook of Pathology. Oxford: Oxford University Press, Volume 2a, pp. 1429-1448, 1992
- 9- Kissane, J.M., Lacy, P.E.: *Pancreas and diabetes mellitus*. Edited by: Kissane, J.M.: *Anderson's Pathology*, 9ed. Philadelphia: Mosby Company, Volume two, pp.1347-1372, 1990
- 10- Barlas, O., Dinç, İ., Gürakar, M., Ogan, H.: *İç Hastalıkları Kitabı Gastroenteroloji*, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, s. 226-235, 1982
- 11- <http://www.books.md/C/dic/caerulein.php> 10.11.2003
- 12- <http://www.online-medical-dictionary.org/?q=Caerulein> 10.11.2003
- 13- <http://www.icd9cm.chrisenders.com/index>. 10.11.2003

- 14- Menteş, A., Aydede, H., Bayol, Ü., Yılmaz, F.: Bile duct response to repeated caerulein induced pancreatitis in the rat. *Turk J Med Sci* 32, 457-462, 2002
- 15- Schild, L., Matthias, R., Stanarius, A., Wolf, G., Augustin, W., Halangk, W.: Induction of permeability transition in pancreatic mitochondria by cerulein in rats. *Mol Cell Biochem* 195, (1-2), 191-197, 1999
- 16- Kitano, Y., Yokoyama, K., Matsumoto K., Makino, I., Tanaka, H.: Amelioration of cerulein-induced acute pankreatitis by 2,2'-dipyridyl in rats. *Hokkaido Igaku Zasshi* 77, (2), 161- 167, 2002 (abstract)
- 17- DiMagno. MJ., Williams, JA., Hao, Y., Ernst, SA., Owyang, C.: Endothelial nitric oxide synthase is protective in the initiation of caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 12 [Epub ahead of print] 2004
- 18- Reid, L.E., Walker, N.I.: Acinar cellapoptosis and the origin of tubular complexes in caerulein-induced pancreatitis. *Int J Exp Pathol* 80, (4), 205-215, 1999
- 19- Jin, C., Li, J.C.: Create the mouse mode of severe acute pancreatitis induced by caerulein plus lipopolysaccharide and study on iys pathogenesis. *Shi Yan Sheng Xue Bao* 36, (2), 91-98, 2003 (abstract)
- 20- Gomez-Cambroner, L., Camps, B., de La Asuncion J.G., Cerda, M., Pellin, A., Pallardo, F.V., Calvete, J., Sweiry, J.H., Mann, G.E., Vina, J., Sastre, J.: Pentoxifylline ameliorates cerulein-induced pancreatitis in rats: role of glutathione and nitric oxide. : *J Pharmacol Exp Ther* 293, 2, 670-6. 2000
- 21- Coşkun, T., Korkusuz, P., Kaya, Y., Örs, Ü., Aker, Y., Kiliç, K.: Free oxygen radical-induced acute pancreatitis. A light and electron microscopic study. *Hepato-gastroenterology* 50, 43-48, 2003
- 22- Bhatia, M., Brady, M., Kang, Y.K., Costello, E., Newton, D.J., Christmas, S.E., Neoptolemos, J.P., Slavin, J.: MCP-1 but not CINC synthesis is increased in rat pancreatic acini in response to cerulein hyperstimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282, 77-85, 2002
- 23- Andrzejewska, A., Jurkowska, G., Augustynowicz, A.: The influence of nitric oxide synthesis modulation on the pancreatic acinar cells in caerulein-induced acute pancreatitis. An ultrastructural and morphometric study. *Pol J Pathol* 53, (4), 215-221, 2002

- 24- Andrzejewska, A., Jurkowska, G.: Nitric oxide protects the ultrastructure of pancreatic acinar cells in the course of caerulein-induced acute pancreatitis. *Int J Exp Path* 80, 317-324, 1999
- 25- Jaworek, J., Leja-Szpak, A., Bonior, J., Nawrot, K., Tomaszewska, R., Stachura, J., Sendur, R., Pawlik, W., Brzozowski, T., Konturek, S.J.: Protective effect of melatonin and precursor L-tryptophan on acute pancreatitis induced by caerulein overstimulation or ischemia/reperfusion. *Journal Pineal Research* 34, 40-52, 2003
- 26- Warzecha, Z., Dembinski, A., Konturek, P.C., Ceranowicz, P., konturek, S.J., Tomaszewska, R., Schuppan, D., Stachura, J., Nakamura, T.: Hepatocyte growth factor attenuates pancreatic damage in caerulein-induced pancreatitis in rats. *European Journal of Pharmacology* 430, 113-121, 2001
- 27- Ding, S.P., Li, J.C., Jin, C.: A mouse model of severe acute pancreatitis induced with caerulein and lipopolysaccharide. *World J Gastroenterol* 9, (3), 584-589, 2003
- 28- Kikuchi, Y., Shimosegawa, T., Moriizumi, S., Kimura, K., Satoh, A., Masaru, K., Kato, Ichiro., Epstein, C.J., Toyota, T.: Transgenic copper/zinc-superoxide dismutase ameliorates caerulein-induced pancreatitis in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 233, 177-181, 1997
- 29- Swery, J.H., Shibuya, I., Asada, N., Niwa, K., Doolabh, K., Habara, Y., Kanna, T., Mann, G.E.: Acute oxidative stress modulates secretion and repetitive Ca^{2+} spiking in rat exocrine pancreas. *Biochimica et Biophysica Acta* 1454, 19-30, 1999
- 30- Dabrowski, A., Konturek, S.J., Konturek, J.W., Gabryelewicz, A.: Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis. *European journal of Pharmacology* 377, 1-11, 1999
- 31- Norman, J.: The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *The American Journal of Surgery* 175, 76-83, 1998
- 32- Park, B.K., Chung, J.B., Lee, J.H., Suh, J.H., Park, S.W., Song, S.Y., Kim, H., Kim, K.H., Kang, J.K.: Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World j Gastroenterol* 9, (10), 2266-2269, 2003
- 33- Coşkun, T., Bozoklu, S., Özenç, A., Özdemir, A.: Effect of hydrogen peroxide on permeability of the main pancreatic duct and morphology of the pancreas. *The American Journal of Surgery* 176, 53-58, 1998

- 34- Urunuela, A., Sevillano, S., Mano, A.M., Manso, M.A., Orfao, A., Dios, I.: Time-course of oxygen free radical production in acinar cells during acute pancreatitis induced by pancreatic duct obstruction. *Biochimica et Biophysica Acta* 1588, 159-164, 2002
- 35- Aydın, A., Sayal, A., Işimer, A.: Aydın Kitabı. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. Ankara: GATA Basımevi, Sayı:20, 2001
- 36- Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. baskı. Ankara: Hacettepe Taş Yayınları, I. Cilt, s. 469-470, II. cilt, s. 1533-1536, 2000
- 37- Dökmeci, İ.: Farmakoloji Temel Kavramlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, s. 306-323, 2000
- 38- Çakmakçı, M.: Zehirli molekülden haberci maddelerin kraliçeliğine nitrik oksit. *Bilim Teknik*, Eylül, 2-7, 1998
- 39- Yılmaz, N., Solmaz, S., Kaya, M.: Nitrik oksit'in insan organizmasındaki önemi. *Arşiv* 10, 178-188, 2001
- 40- Yurdakul, Z.: <http://www.biyokimya.8m.net/oksijen.html> 28.08.2003
- 41- Çekmen, M.B., Turgut, M., Türköz, Y., Aygün, D., Gözükara, E.M.: Nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS)'ın fizyolojik ve patolojik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Pediatri* 10, (4), 226-235, 2001
- 42- Atalık, K.E., Doğan, N.: Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri. *Genel Tıp Dergisi* 7,(3), 167-169, 1997
- 43- Moncada, S., Higgs, A.: The L-arginine-nitric oxide pathway. Epstein, FH(ed). Mechanisms of Disease. *N Eng J Med* 1993; 329, (27):2002-2012
- 44- Gümrükçüoğlu, A: http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.htm 28.08.2003
- 45- Frossard, J.L., Rubbia-Brant, L., Wallig, M.A., Benathan, M., Ott, T., Morel, P., Hadengue, A., Suter, S., Willecke, K., Chanson, M.: Severe acute pancreatitis and reduced acinar cell apoptosis in the exocrine pancreas of mice deficient for the Cx32 gene. *Gastroenterology* 124, 481-493, 2003
- 46- Geçioğlu, A., Pusane, A., Perek, S.: Gastroenteroloji. İstanbul: Formül Matbaası, s. 192-199, 1983
- 47- Mitchell, R.M.S., Byrne, M.F., Baillie, J.: Pancreatitis. *Lancet* 361, 1447-1455, 2003
- 48- Aykan, T.B., Tüzüner, N., Sav, A., Ince, Ü.: Kısa Patoloji, 2.Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evi, s. 543-545, 1987

- 49- Efe, S.: İç Hastalıklar Tedavi Yıllığı, 6.Baskı. İstanbul: Uycan Yayınları, s. 160-163, 1992
- 50- Kuroki, T., Etou, K., Uchimura, H.: Ceruletide, an analog of cholecystokinin octapeptide: new perspectives on its efficacy. *CNS Drug Reviews* 5, (2), 145-164, 1999
- 51- Sigma-Aldrich Co., Taufkirchen, Germany. 889, 2002-2003
- 52- Samlaska, MAJ.C.P., Winfield, E.A.: Petoxifylline: *Journal of the American Academy of Dermatology* 30, 603-621, 1994
- 53- Schandene, L., Vandebussche, P., Crusiaux, A., Alegre, M.L., Abramowicz, D., Dupont, E., Content, J., Goldman, M.: Differential effects of pentoxifylline on the production of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) by monocytes and T cells. *Immunology* 76, (1), 30-34, 1992
- 54- Neuner, P., Klosner, G., Schauer, E., Pourmojib, M., Macheiner, W., Grunwald, C., Knobler, R., Schwarz, A., Luger, T.A., Schwarz, T.: Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology* 83, (2), 262-267, 1994
- 55- D'Hellencourt, C.L., Diaw, L., Cornillet, P., Guenounou, M.: Differential regulation of TNF alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF beta, and IL-10 by pentoxifylline. *Int J Immunopharmacol* 18, (12), 739-748, 1996
- 56- Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ed. New York: McGraw-Hill, 628, 1990
- 57- Şimşek, F.: Serbest oksijen radikalleri, antioksidantlar ve lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Pediatri* 8, 42-47, 1999
- 58- Takacs, T., Czako, L., Morschl, E., Laszlo, F., Tiszlavicz, L., Rakonczay, Z., Lonovics, J.: The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 25, (3), 272-282, 2002
- 59- Anggard, E.: Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *The Lancet* 343, (8907), 1119-1206, 1994
- 60- Akın, M.L., Karakaya, M., Beyaz, S., Yıldırım, Ş., Batkın, A.: Deneysel akut pankreatitte oktreotidin etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 12, 14-17, 1998
- 61- Weidenbach, H., Lerch, M.M., Gress, T.M., Pfaff, D., Turi, s., Adler, G.: Vasoactive mediators and the progression from oedematous to necrotising experimental acute pancreatitis. *Gut* 37, (3), 434-440, 1995

- 62- Werner, J., Fernandez-del C.C., Rivera, J.A., Kollias, N., Lewandrowski, K.B., Rattner, D.W., Warshaw, A.L.: On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis. *Gut* 43, (3), 401-407, 1998
- 63- Liu, X., Nakano, I., Yamaguchi, H., Ito, T., Goto, M., Koyanagi, S., Kinjoh, M., Nawata, H.: Protective effect of nitric oxide on development of acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 40, (10), 2162-2169, 1995
- 64- Um, S.H., Kwon, Y.D., Kim, C.D., Lee, H.S., Jeon, Y.T., Chun, H.J., Lee, S.W., Choi, J.H., Ryu, H.S., Hyun, J.H.: The role of nitric oxide in experimental cerulein induced pankreatitis. *Journal of Korean Medical Science* 18, (4), 520-526, 2003
- 65- Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Dugo, L., Serraino, I., Centorrino, T., Ciccolo, A., Van de Loo, F.A.J., Britti, D., Caputi, A.P., Thiemermann, C.: Inducible nitric oxide synthase-deficient mice exhibit resistance to the acute pancreatitis induced by cerulein. *Shock* 17, (5), 416-422, 2002
- 66- Nur, İ.H., Yoldaş, A.: Pankreas'ın Morfolojik gelişimi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 6,(1-2), 148-156, 2000
- 67- Petorak, İ.: Medikal Embriyoloji, 2.Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım, s.202-203, 1986
- 68- Kayalı, H., Şatıroğlu, G., Taşyürekli, M.: İnsan Embriyolojisi, 6.Baskı. İstanbul: Evrim Basım Yayım Dağıtım, s.183-185, 1989
- 69- Moore, K.L., Persaud, T.V.N.: The Developing Human, 6ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 280-283, 2002
- 70- Slack, J.M.: Developmental biology of the pancreas. *Development* 121, (6), 1569-80, 1995
- 71- Edlund, H.: Transcribing pancreas. *Diabetes* 47, (12), 1817-1823, 1998
- 72- Arıncı, K., Elhan, A.: Anatomi 1. cilt. Ankara: Güneş Kitapevi, s. 261-265, 2001
- 73- Şeftalioğlu, A.: İnsan Embriyolojisi, 3.Baskı. Ankara: Tıp&Teknik Yayıncılık, s. 302-306, 1998
- 74- Sadler, T.W. (Çeviri Editörü: Başaklar, C.): Lagman's Medikal Embriyoloji. Ankara: Palme Yayıncılık, s. 245-247, 1993
- 75- Edlund, H.: Developmental biology of the pancreas. *Diabetes* 50, (1), 5-9, 2001

- 76- Gray, H.: Anatomy of the Human Body. <http://www.bartleby.com/107/251.html> 03.12.2003
- 77- Kim, S.K., MacDonald, R.J.: Signaling and transcriptional control of pancreatic organogenesis. *Current Opinion in Genetics & Development* 12, 540-547, 2002
- 78- Kim, S.K., Hebrok, M.: Intercellular signals regulating pancreas development and function. *Genes&Development* 15, 111-127, 2001
- 79- Cumhur, M., Yener, N., Tuncel, M.: Temel Anatomi. Ankara: Metu Press, pp. 248-250, 2001
- 80- Snell, R.S.: Clinical Anatomy for Medical Students 1ed. Boston: Little, Brown and company, pp. 216-222, 1995
- 81- Demirkalem, P.: Pankreas Anatomisi ve embriyolojisi Shackelford III / Chapter 1 <http://www.geocities.com/pakizedemirkalem/shac3cl.htm> 12.08.2003
- 82- McHenry, C.R., Strain, J.W.: Anatomy and Embryology of the Pancreas. Edited By: Clark, O.H., Duh, Q.Y.: Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 549-555, 1997
- 83- Rogers, A.W.: Textbook of Anatomy. Edinburgh-UK: Churchill Livingstone, pp. 504-505, 1992
- 84- Paker, Ş.: Histoloji, 11.Baskı. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, s. 374-377, 1993
- 85- Cormack, D.H.: Ham's Histology, 9ed. London: J.B. Lippincott Company, pp. 518-520, 1987
- 86- Junquera, L.C., Carneiro, J.: Basic Histology, 10ed. New York: Lange Medical Books McGraw-Hill, pp. 328-331, 2003
- 87- Saraç, N.: Sindirim sistemi. Editör: Tekelioğlu, M.: Özel Histoloji. Ankara: Antıp A.Ş., s. 86-88, 2002
- 88- Siebert, R., Stirling, J.: Special tissues, cell organelles and inclusions. <http://home.primus.com.au/rovellis/ST%5CPANCREAS.htm> 19.03.2003
- 89- Guyton, A.C., Hall, J.E.: (Türkçe çeviri editörü. Çavuşoğlu, H.) Tıbbi Fizyoloji, 10.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti., s. 746-749, 2001
- 90- Leeson, T., Leeson, R., Paparo, A.A.: Textbook of Histology, 5ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 357-364, 1985
- 91- Gartner, I.P., Haiatt, J.L.: Color Textbook of Histology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 341-346, 1997

- 92- Ramsingh, A.I.:Frontiers in Bioscience 2, e53-62. August 15, 1997
<http://www.bioscience.org/1997/v2/e/ramsingh/4.htm> 12.08.2003
- 93- Ross, M.H., Kaye, G.I., Pawlina, W.: Histology A Text and Atlas, 4ed. Philadelphia: Williams&Wilkins, pp. 551-559, 2003
- 94- Ganong, W.F. Review of Medical Physiology, 8ed. USA: Connecticut, pp. 312-329, 1997
- 95- Bancroft, J.D., Stevens, A., Turner, D.R.: Theory and Practice of Histological Techniques. USA: Churchill Livingstone, 1990
- 96- Kiernan, J.A.: Histological and Histochemical Methods Theory and Practice. Oxford: Pergaman Press, 1981
- 97- Probhet, E.B., Mills, B., Arrington, J.B., Sobin, L.H.: Laboratory Method in Histotechnology. Washington: American Registry of Pathology, 1992
- 98- Presnell, J.K., Schreibman, M.P.: Humason's Animal Tissue, 5ed. London: Baltimore, 1997
- 99- Saluja, A.K., Donovan, E.A., Yamanaka, K., Yamaguchi, Y., Hofbauer, B., Steer, M.L.: Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 113, 304-310, 1997
- 100- Zhou, Z.G., Chen, Y.D., Sun, W., Chen, Z.: Pancreatic microcirculatory impairment in experimental acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 8, (5), 933-936, 2002
- 101- Haraguchi, Y.: Apoptosis in severe necrotizing pancreatitis. *Abstracts* 7, (2), 289, 2003
- 102- Yoo, B.M., Hahm, K.M., Koh, K.H., Kim, J.H., Cho, S.W., Oh, T.Y., Ahn, B.O., Cho, H.: Role of oxidative stress and effect of antioxidant on cerulein-induced pancreatic fibrosis. *Pancreatology* 2, 217-361, 2002
- 103- Ethridge, R.T., Hashimoto, K., Chung, D.H., Ehlers, R.A., Rajaraman, S., Evers, B.M.: Selective inhibition of NF- κ B attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 195, (4), 497-505, 2002
- 104- Otani, T., Chepilko, S.M., Grendell, J.H., Gorelick, F.S.: Codistribution of TAP and the granule membrane protein GRAMP-92 in rat caerulein-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 275, (38), 999-1009, 1998
- 105- Watanabe, O., baccino, F.M., Steer, M.L., Meldolesi, J.: Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early

- morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 246, 457-467, 1984
- 106- Lampel, M., Kern, H.F.: Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *J Clin Invest* 86, (5), 1649-1657
- 107- Yuan, Y., Gong, Z., Lou, K., Tu, S., Di, Z., Xu, J.: Effects and mechanisms of somatostatin analogs on apoptosis of pancreatic acinar cells in acute pancreatitis in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 26, (6), 683-688, 2001
- 108- Jin, C., Ni, Q., Zhang Q.: Apoptosis of pancreatic acinar and expression of TNF-alpha mRNA, IL-10 mRNA in rats with acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 39, (8), 626-628, 2001(abstract)
- 109- Kusama, K., Nozu, F., Awai, T., Tanaka, S., Honma, I., Tsunoda, Y., Mitamura, K.: Deactivation of ROCK-II by Y-27632 enhances basolateral pancreatic enzyme secretion and acute pancreatitis induced by CCK analogues. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 305, 339-344, 2003
- 110- O'Konski, M.S., Pandol, S.J.: Effects of caerulein on the apical cytoskeleton of the pancreatic acinar cell. *J Clin Invest* 86, (5), 1649-1657, 1990
- 111- Moridani, M.Y., Bromberg, I.L.: Lipase and pancreatic amylase versus total amylase as biomarkers of pancreatitis: an analytical investigation. *Clinical Biochemistry* 36, 31-33, 2003
- 112- Yamano, M., Umeda, M., Miyata, K., Yamada, T.: Protective effects of a PAF receptor antagonist and a neutrophil elastase inhibitor on multiple organ failure induced by cerulein plus lipopolysaccharide in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 358, 253-263, 1998
- 113- Uhlmann, D., Ludwig, S., Geissler, F., Tannapfel, A., Hauss, J., Witzigmann, H.: Importance of microcirculatory disturbances in the pathogenesis of pancreatitis. *Zentralbl Chir* 126, (11), 873-878, 2001
- 114- Mizunuma, T., Kawamura, S., Kishino, Y.: Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *Nutrition* 114, 467-471, 1984
- 115- Nishino, T., Watanabe, S., Oyama, H., Fukuya, Y., Hayashi, N., Kobayashi, M.: An endothelial nitric oxide synthase inhibitor aggregates CDL-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 19, 390-400, 1999

- 116- Jurkowska, G., Rydzewska, G., Gabryelewicz, A., Dzieciol, J.: The role of nitric oxide in cerulein-induced acute pancreatitis and the recovery process after inflammatory damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11, (9), 1019-1026, 1999
- 117- Vaquero, E., Molero, X., Puig-Divi, V., Malagelada, J.R.: Contrasting effects of circulating nitric oxide and nitrenergic transmission on exocrine pancreatic secretion in rats. *Gut* 43, 684-691, 1998
- 118- Dabrowski, A., Gabryelewicz, A.: Nitric oxide contributes to multiorgan oxidative stress in acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 29, (10), 943-948, 1994
- 119- Abe, T., Shimosegawa, T., Satoh, A., Abe, R., Kikuchi, Y., Koizumi, M., Toyota, T.: Nitric oxide modulates pancreatic edema formation in rat cerulein-induced pancreatitis. *J Gastroenterol* 30, (5), 636-642, 1995
- 120- Molero, X., Guarnier, F., salas, A., Mourelle, M., Puig, V., Malagelada, J.R.: Nitric oxide modulates pancreatic basal secretion and response to cerulein in the rat: effects in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 108, (6), 1855-1862, 1995
- 121- Ward, A., Clissold, S.P.: Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 34, (1), 50-97, 1987
- 122- Frampton, J.E., Brogden, R.N.: Pentoxifylline (oxpentoxifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging* 7, (6), 480-503, 1995
- 123- Wang, L., Lin, Y., Zhou, D., Chen, H.: Effects of pentoxifylline on leukocyte adhering to endothelial cell. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Bao* 27, (2), 163-166, 1996 (abstract)
- 124- Bassi, D.G., Foitzik, T., Rattner, D.W., Lewadrowski, K., Warshaw, A.L., fernandez-del, C.C.: Failure of pentoxifylline to ameliorate severe acute pancreatitis in the rat: results of a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 22, (12), 1960-1963, 1994
- 125- Yonetici, N., Oruc, N., Ozutemiz, A.O., Celik, H.A., Yuce, G.: Effects of mast-cell stabilization in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *International of pancreatology* 29, (3), 163-171, 2001

- 126- Kimura, K., Shimosegawa, T., Abe, R., Masamune, A., Satoh, A., Takasu, A., Koizumi, M., Toyota, T.: Low doses of lipopolysaccharide upregulate acinar cell apoptosis in cerulein pancreatitis. *Pancreas* 17, (2), 120-126, 1998
- 127- Weber, I.A., Schnekenburger, J., Buchwalow, I., Lerch, M.M.: Acute pancreatitis: Basic and clinical aspects. *Pancreatology* 1, 129-199, 2001



13. ÖZGEÇMİŞ

Adı: MEHMET
Soyadı: GÜL
Doğum Tarihi: 01.01.1971

Okuduğu Okullar

Mütercim Asım İlkokulu. Gaziantep 1977 – 1982 Mezuniyet

Merkez Ortaokulu. Gaziantep 1982 – 1985 Mezuniyet

Mimar Sinan Lisesi. Gaziantep 1985 – 1988 Mezuniyet

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Tıbbi Laboratuvar Bölümü. Trabzon 1989-1990

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi
Laboratuvar Bölümü. Ankara 1990-1991 Mezuniyet

İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü. Malatya
1992-1996 Mezuniyet

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı. Malatya 1997-2000 Mezuniyet

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı Doktora Programı. 2000 – 2001

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Embriyoloji ve Histoloji
Anabilim Dalı Doktora Programı. Malatya 2001-

Çalıştığı Kurum

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Embriyoloji ve Histoloji Anabilim Dalı
Laboratuvarı.

Adres: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Embriyoloji ve Histoloji Anabilim
Dalı Laboratuvarı 44280 MALATYA

Tif: 0 422 3410660 (1307)
0 533 7362632