

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PROJE NO: 96 / 27

ALKOLİK SIÇANLARIN PANKREASLARI
ÜZERİNDE IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOPİK
ARAŞTIRMALAR

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DOKTORA TEZİ

Nigar VARDI

Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı

T 99395

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali Otlu

MALATYA - 2000

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde yardımlarını esirgemeyen ve içtenlikle desteklerini sürdüren danışmanım Prof. Dr. Ali Otlı'ya, hocalarım Doç. Dr. Mukaddes Eşrefoğlu, Yrd. Doç.Dr. Feral Öztürk'e ve tecrübeleriyle çalışmalarına ışık tutan Doç Dr. Aysel Kükner, Yrd.Doç.Dr. Saim Yoloğlu, Yrd. Doç. Dr. Mücahit Eğri ve Mehmet Gül'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-12
2.1. Alkol	3
2.2. Alkolün Etkileri, Metabolizması ve Atılması	4-12
3. PANKREASIN ANATOMİSİ	13-20
3.1. Pankreasın Bölümleri ve Komşulukları	14-17
3.2. Pankreasın Kanalları	17
3.2.1. Wirsung Kanalı	18
3.2.2. Santroni Kanalı	18
3.3. Pankreasın Periton Durumu	18-19
3.4. Pankreasın Damarları	19
3.4.1. Arterler	19
3.4.2. Venler	19
3.4.3. Lenf Damarları	19
3.4.4. Sinirleri	19-20
4. PANKREASIN EMBRİYOLOJİSİ	21-23
5. PANKREASIN HİSTOLOJİSİ	24-40
5.1. Ekzokrin Pankreas	25-34
5.1.1. Asinus Organizasyonu	25-27
5.1.2. İnterasiner Organizasyon	25-28

5.1.3. Asinus Hücrelerinin Yapısı	28-31
5.1.4. Sentroasiner Hücreler	31-32
5.1.5. Kanalların Düzeni ve Organizasyonu	32-34
5.2. Endokrin Pankreas	34-40
5.1.1. Beta Hücreleri	35-36
5.1.2. Alfa Hücreleri	37-38
5.1.3. Delta Hücreleri	38-39
5.1.4. PP Hücreleri	39-40
6. MATERYAL METOD	41
6.1. Denekler	41
6.2. Deneklerin Ortamı	41
6.3. Diyetin Hazırlanması ve Verilmesi	41-42
6.4. Kan- Alkol Seviyeleri	42
6.5. İstatistik	42
6.6. Uygulanacak Histolojik Yöntemler	43-45
6.6.1. Işık Mikroskopik Yöntemler	43
6.6.2. Elektronmikroskopik Yöntemler	44-45
7. BULGULAR	46-71
7.1. Vucut ve Pankreas Ağırlıkları	46
7.2. Aldıkları Diyet Miktarı	47
7.3. Işık Mikroskopik Bulgular	48-63
7.4. Yarı İnce Kesitler	64-66

7.5. Elektronmikroskopik Bulgular	67-71
8. TARTIŞMA	72-83
9. SUMMARY	84-85
10. ÖZET	85-86
11. KAYNAKLAR	88-95



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde keyif verici ve sakinleştirici olarak kullanılan alkolün tüketiminde; stresli şehir hayatı, yoğun mesailer ve psikolojik sebeplere bağlı olarak artış görülmektedir. Ülkemiz için alkol tüketimindeki artış 1974-1980 yılları arasında %600 olarak bildirilmektedir. Dünya ortalaması ise %125'dir. Devlet İstatistik Enstitüsü'nün verilerine göre Türkiye 1998 yılının ilk sekiz ayında 70 milyon litre içki üreterek bir önceki yıla göre %9'luk artış kaydetmiştir. Türkiye'de içki tüketimine başlama yaşı 12-14'dür (1). Bu nedenle alkol, dünyada ve Türkiye'de insan sağlığını tehdit eden önemli sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir.

Alkol tüketimi ile pankreas hasarı arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından incelemiştir. Marsilya gibi alkol tüketimi fazla olan ülkelere göre, Japonya gibi alkol tüketimi az olan ülkelerde kronik ve kalsifiye pankreatite daha az rastlanıldığı gösterilmiştir (2). Alkol midede parietal hücrelerden gastrik (HCI) asit salgısını stimüle ederek, duodenumdan sekretin ve kolesistokinin (CCK) salgısının artmasına yol açmakta, bu da pankreas'ın ekzokrin salgısını arttırmaktadır. Aynı zamanda Oddi sfinkterinde ödem veya spazm oluşturarak pankreas salgısının kanallarda birikmesine ve kendini sindirmesine, yada safranin reflüxüne neden olmaktadır (3,4). Alkolün, asiner hücrelerdeki lizozomal enzimlerin ve pankreas salgısı içindeki enzimlerin aktivasyonunu başlattığı, ekzokrin salgı içindeki fosfolipaz A'nın safra içindeki lesitini izolesitine çevirdiği ve bunun da hücre membranlarını harap ederek pankreas'ta nekroz yaptığı gözlenmiştir. Ayrıca pankreas kanalları içindeki proteinlerin presipitasyonuna neden olarak, pankreas kanallarının obstrüksiyonu

sonucu kanalların proksimal kısımlarının genişlemesine, asiner hücre atrofisine, fibrosise sebep olmaktadır. Neticede bazı protein tıkaçlarının kalsifikasyonu ile oluşan protein plakları pankreas kanallarında tıkanıklığa sebep olmakta, kanallardaki permeabilite artışı enzimlerin doku içinde ilerlemesine ve doku hasarına yol açmaktadır (3).

Alkol, pankreasın bazı bozuklukları için etiyolojik bir faktör olarak bilinmesine rağmen patogenesisi hakkında bilgiler azdır. Alkolün pankreas üzerindeki etkileri daha çok biyokimyasal ve klinik olarak araştırılmıştır. Az sayıda yapılan histolojik çalışmalarda ise kullanılan deney modellerinin ve diyetlerinin farklılığı, değişik türlerden alınan deney verilerinin uyumsuzluğu ve pankreasın bir bütün olarak ele alınmaması alkolün pankreasta meydana getirdiği mikroskopik değişikliklere ilişkin bilgilerin karışık ve yetersiz olmasına neden olmuştur. Bu çalışmayla; alkolün pankreas'ta meydana getirebileceği değişikliklerin ışık ve elektron mikroskopik düzeyde araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmadan elde edilecek sonuçların alkole bağlı pankreas hastalıklarının aydınlatılmasında ve pankreas konusunda çalışma yapacak diğer araştırmacılara yararlı olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkol

Arapça kökenli olan alkol kelimesi; bir belirtme takısı olan “al” ve kaş boyası anlamına gelen “kol” sözcüklerinden oluşmuştur (1). Alkol çok eski çağlardan beri keyif verici, uyuşturucu, uyku ve sindirim düzenleyici ilaç olarak kullanılmıştır. Günümüzde, keyif verici ve sakinleştirici olarak kullanılan alkolün tüketimi stresli şehir hayatı, yoğun mesailer ve psikolojik sebeblere bağlı olarak gün geçtikçe insan sağlığını tehdit eder ölçüde artmaktadır.

Alkol; meyva suları, yaş ve kurutulmuş meyvalar, patates ve hububat taneleri içinde bulunan şeker ile polisakkaritlerin fermentasyonu yolu ile elde edilir (5,6). Fermentasyon ortamında alkol konsantrasyonu yaklaşık %15-17'ye eriştiğinde fermentasyon durur. Şarap, vermut ve bira doğrudan doğruya fermentasyon suretiyle üretilir. Yüksek konsantrasyonda alkol içeren içkiler ya şaraba saf alkol katılmasıyla yada fermentasyona uğramış sıvının distilasyonu ile hazırlanırlar. Rakı, votka, kanyak ve viski distile edilmiş içkilere örnek teşkil ederler. Rakının distilasyonu ortama anason tohumları katılarak yapılır. Votka ve kanyak gibi distillenmiş içkilere ve vermut ile likör gibi distilenmemiş içkilere genellikle bitkisel kaynaklı aromatik maddeler katılır. Fermentasyon esnasında etil alkolden başka, az sayıda molekülünde 3-8 karbon içeren yüksek alifatik alkoller, çeşitli aldehit türevleri, organik asitler, esterler, ketonlar ve metil alkol de oluşur. Bunların çoğu uçucu maddeler olduğundan distillenmiş içkilere de geçerler. Alkollü içkilerin etkileri esas itibarı ile etanolden ileri gelmekle birlikte bu maddelerin de katkıları vardır. Çeşitli alkollü içkilerin yüzdeleri aşağıda gösterilmiştir (5).

İçki	Alkol Yüzdesi	İçki	Alkol Yüzdesi
Bira	4,5	Vermut	17
Şarap		Tekel kanyacı	41
Sofra	12	Rakı	45
Çerez	15	Viski	50
Likör	23	Votka	4

2.2. Alkolün Etkileri, Metabolizması Ve Atılması

Alkolün yaptığı ilk hasar biyolojik membranlar seviyesindedir. Lipidleri çözme özelliğinden dolayı membranların fiziksel ve kimyasal yapısını bozduğu gösterilmiştir (7). Kronik alkol kullanımı insanlarda beyin parankim hasarı olarak nitelenen serebral küçülmeye (8), timus ve dalak atrofisine, kemik iliğinde olgun granülosit sayısında belirgin bir azalmaya (9), gastrik ödem ve submukozal kanamalara, ince barsaklarda emilim bozukluklarına (10) yol açmaktadır. Kan hücrelerinin yıkımına bağlı olarak salınan aşırı myoglobin dolayısıyla akut böbrek yetmezliklerine varan bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (11). Kanserle ilgili tüm ölümün %10'dan alkolün sorumlu olduğu ve kanser tiplerine ilişkin riskin yaşam boyu hiç alkol almayanlara göre 10 misli daha fazla olduğu açıklanmıştır (1). Alkol karaciğerde parçalandığı için karaciğer hücreleri üzerine toksik etki yapar. Bunun sonucunda yağ birikimine neden olarak yağlı karaciğer sendromuna ve karaciğer sirozuna yol açabilecek alkolik hepatite sebep olur (12). Kronik alkol kullanımı yetişkinlerde thoracic aorta ve karotid arterler çevresindeki beyaz yağ dokusunu esmer yağa çevirebilir ve soğuğa direnç geliştirir. Sıçanlarda brown

adipose tissue (BAT)'ın oksidatif kapasitesini stimüle eder (13). Alkol troid bezinde hiperplaziye, periferel sinir dejenerasyonuna, klitoral bez inflamasyonuna, lenf bezi pigmentasyonuna (14), meme tümörü riskinin artmasına (15) da etken olur.

Alkol gastro-intestinal sistemde yapısall ve fonksiyonel değişiklikler yapar. Üst gastro-intestinal kanal diğer dokulara göre daha yüksek konsantrasyonda etanole maruz kalır. Bu nedenle kronik alkoliklerde dil, ağız, larinks, farinks ve özafagus kanserleri sık görülmektedir (6). Etanolün büyük bir kısmı mideden absorbe edilir ve midenin antrum bölgesinden gastrin, dolayısıyla HCl salgısını çoğaltır. Özellikle %35 yada daha yüksek etanol konsantrasyonlarının belirgin mukozal hiperemi, nekroz, ( zellikle yüzey epitel hücrelerinde)  dem, mukozal ve submukozal hemoraji yaptığı gözlenmiştir (10). Alkol bu etkisini muhtemelen mukozal bariyeri bozarak yapar (5,16). Mukozal bariyer iki bileşenden oluşmuştur. Birincisi gastrik mukoza duvarını kaplayan mukus tabakası, ikincisi ise yüzey epitellerinin membranlarıdır. Bilindięi gibi epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar lümen içeriğinin mukozal hücrelere ve intersitisyel sıvıya geçişini önler. Bu bariyerin etanolle bozulması sonucu lümen içindeki H^+ iyonları mukozal hücrelere, mukozal hücrelerdeki Na^+ , K^+ iyonları da lümene geçer. Buna ek olarak epitel hücrelerinin şekilleri bozulur. Böylece etanol sadece mukus tabakasının yapısını bozmakla kalmaz, aynı zamanda yüzey hücre membranlarının lipid- protein yapılarını ve hücreler arasındaki bağlantıları da bozar. Sonuç olarak mukoza suda  z nen maddelere ve iyonlara karşı anormal bir geçirgenlik gösterir. Aspirin ve safra tuzlarının da mukozal bariyere benzer etkileri vardır.

Alkolün akut kullanımı yukarıdaki etkileri yaparken, kronik kullanımı bundan oldukça farklı etkiler oluşturur. Kronik alkolizm atrofik gastrite ve gastrik mukozal

atrofiye sebep olur. Kronik alkol alan 70 hastanın %66'sına alınan biyopsileri sonucu atrofik gastrit teşhisi konmuştur. Kronik alkolik hastaların gastro-intestinal sistemle ilgili yaygın semptomları, diare, kilo kaybı ve multi- vitamin eksiklikleridir. Bu şikayetlerin esas nedeni barsak motilitesinin bozulması, barsaklardan elektrolit, su ve başta tiamin olmak üzere vitamin B₁₂ ve folik asit emilimlerinin azalmasıdır. Etanolün barsak mukozasına verdiği zarar alınan alkol miktarına bağlı olarak değişir. Sıçanlarda intra-luminal yoldan yüksek konsantrasyonda (%30) verilen alkolün hemorajik erozyona sebep olduğu bildirilmiştir (16).

Sıçanlar, maymunlar ve insanlarda etanol tüketiminin karaciğerde muhtelif hasarlara yol açtığı kesin olarak gösterilmiştir. Alkoliklerde görülen karaciğer hastalıkları sadece alkolün kendisinden değil, aynı zamanda metabolizması sonucu oluşan ürünlerden de kaynaklanır. Uzun süreli alkol alımı karaciğerde oksidatif hasara yol açar. Alkoliklerde karaciğerde en sık görülen histopatolojik değişiklikler yağlı karaciğer, alkolik hepatit ve sirozdur (6,10). Alkolik hepatitte histolojik olarak, karaciğer hücrelerinin şişmesi, dejenerasyonu, polimorf nükleer lökosit infiltrasyonu sonucu inflamasyon ve fibrosis görülür. Alkolik siroz, karaciğer hastalığının son aşamasıdır. Normal hepatik yapının bozulması, bağ doku hücrelerinin proliferasyonu, rejenesiçanif nodül gelişimi ve fibrozis ile karakterizedir (6).

İnce bağırsakta bakteriyel fermentasyondan kaynaklandığı düşünülen eser miktardaki alkolün dışında, vucuttaki alkolün tamamı dış kaynaklıdır. Ağızdan alınan alkol mide-bağırsak kanalından pasif diffüzyonla hızlı bir şekilde absorbe edilir. Absorbsiyonun hızlı olması; sıvı olmasına, molekül ağırlığının küçük olmasına ve iyonize olmamasına bağlıdır (5,6,16,17). Alındıktan 5 dakika sonra kanda tespit edilir. Aç karnına alındığında içilen miktarın %20'si mideden, geri kalanı ince

bağırsaktan absorbe edilir. İnce bağırsaktaki absorbsiyon hızı mideye göre daha fazladır. Alkol, alınımından yaklaşık 30-40 dakika sonra kanda pik noktaya ulaşır. Mideleri alınmış hastalarda bu süre daha da azalır(20 dak) (5,16,18). Midenin boş olması, sindirilen yiyeceğin çeşidi ve miktarı alkol absorbsiyonunu etkiler. Yüksek protein, yağ ve karbonhidratlı alkol absorbsiyonunu inhibe eder (16). Midenin doluluğu midede absorbsiyonu yavaşlattığı gibi, midenin boşalma süresini uzaması nedeniyle ince bağırsağa geçişi geciktirir. İnce bağırsağa gelen alkolün tümü burada absorbe edilir. Alkol kolona erişemez. Rektal yolla uygulandığında kolon mukozasından kolaylıkla absorbe edilir. Alınan içkide alkol konsantrasyonu yüksekse, konsantrasyon farkının fazlalığı nedeniyle absorbsiyon hızlı olur. Şarap ve bira gibi nispeten düşük alkol içeren içkilerde alkol daha yavaş absorbe edilir. Bununla birlikte içkideki alkol oranı yüksek olursa, pilorspazm gelişir ve alkolün ince bağırsağa geçişi engellendiği için absorbsiyon gecikebilir. Alkol ve alkollü sıvılar koklandığında akciğer alveollerinden az da olsa absorbe edilir (5).

Alkol bağırsaklardan emildikten sonra önce portal dolaşıma daha sonra sistemik dolaşıma geçer. Hızlı bir şekilde kapiller damarlara, ekstrasellüler ve intrasellüler bütün vucut sıvılarına dağılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Böbrek, karaciğer, akciğer ve beyin gibi organlar, hızlı kan akışı nedeni ile kan-alkol düzeyi yüksek organlardır. İskelet kasları içindeki oran ise azdır. Çünkü az sayıda olan iskelet kası kapillerleri, fonksiyonel olarak inaktiftir. Alkolün beyinden damarlar aracılığı ile ilk geçişte oranı %93 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak alkol hücre membranlarından basit diffüzyonla kolaylıkla geçer. Alkol anne sütüne, plasentaya, fetal dolaşıma, amniyonik sıvıya, vitreous humora, serebrospinal sıvıya, safraya, tükürüğe ve ekspirasyon havasına geçer (17). Kana geçen alkolün %90'ını karaciğer

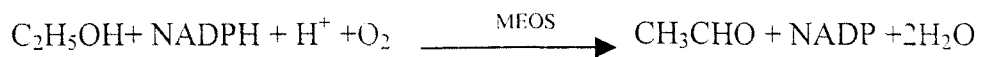
Alkolün karaciğerde metabolizasyonunda üç farklı enzim sistemi görev alır. Bu enzim sistemleri, sitozolde alkol dehidrogenaz (ADH), endoplazmik retikulumda (ER) mikrozomal etanol okside sistem ve peroksizomda katalaz'dır (6,17).

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NAD}^+ \xrightarrow{\text{ADH}} \text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

8

hücrelerinde sitoplazma içinde bulunan ve çinko ihtiva eden bir enzimdir. Yapılan invivo çalışmalar 0.26-2mmol/L arasındaki alkol konsantrasyonunun metabolizmasından büyük ölçüde bu enzim sisteminin sorumlu olduğu gösterilmiştir (5,17,18,19). ADH enzimi büyük oranda karaciğerde bulunmakla birlikte, beyin, beyincik, periferik sinirler, retina, kalp, böbrek ve mide gibi organlarda da az miktarda bulunabilir (19). Erkeklerde alkol metabolizmasının önemli bölümü gastrik alkol dehidrogenaz yoluyla midede gerçekleşir. Kadınlarda midede bu enzim seviyesi düşük olduğundan metabolizasyon daha azdır. Sonuç olarak kadınlar oral alkol dozundan sonra erkeklerden daha yüksek kan- alkol düzeyine sahip olurlar. Fakat intravenöz etanol enjeksiyonunda metabolizasyon açısından bir fark yoktur (18).

Mikrozomal Etanol Oksitleyici Sistem (MEOS): İlk defa Lieber ve De Carli tarafından tanımlanan bu sistemde, karmaşık fonksiyonlu bir oksidaz görev yapar. Karaciğerde alkole ilave olarak birçok ilacın oksitlenmesini sağlayan oksijenaz sistemi (P-450) endoplazmik retikuluma'a yerleşmiştir. Alkolü oksitleyen mikrozomal oksidazlar alkol konsantrasyonu yükseldiğinde devreye girerler (5,6,18,19). Bu enzim sistemi kofaktör olarak NAD yerine NADPH kullanır ve NADPH oksijene ihtiyaç duyar. Oksitlenme redükte NADPH+H⁺'ın . NADP'ye dönüşmesiyle gerçekleşir.



Alkol, sitokrom P-450 redüktaz enzimine bağlanmada ilaçlar ile yarışır. Bu durum kronik alkoliklerde önemli bir sorun teşkil etmektedir. Kronik alkoliklerde alkol,

enzimin aktif merkezini işgal edeceğinden bazı ilaçların (barbitüsünler gibi) dolaşımdaki konsantrasyonlarını toksik seviyeye ulaştırabilir (5,6,18).

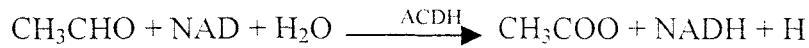
Katalaz: Peroksizomlarda bulunan katalaz ve süperoksit dismutaz adlı enzimler hidrojen peroksit ile birlikte alkol oksidasyonunda rol oynamaktadırlar.



Hidrojen peroksitin üretiminin yetersizliğinden dolayı bu reaksiyonun fizyolojik önemi azdır (6,19).

Asetaldehit, hem etanolün bir metabolitidir hem de çoğu alkollü içkinin bir bileşenidir. Asetaldehit etanolden 10-30 kez daha zehirlidir. Kofaktör olarak NAD'a ihtiyaç gösterir. Asetaldehit sigaranın da bir bileşenidir. Kronik alkoliklerde ağır sigara kullanımı ile birlikte kan asetaldehit seviyesi yükselir ve alkolün toksik etkisinde rol oynayabilir (17).

Asetaldehit; NAD'e bağımlı mitokondriyal bir enzim olan **asetaldehit dehidrogenaz** (ACDH) tarafından okside edilerek asetata çevrilir. Asetaldehidin %90'dan fazlası bu reaksiyona girer. ACDH aktivitesi karaciğerde en yüksektir (5,6,18).

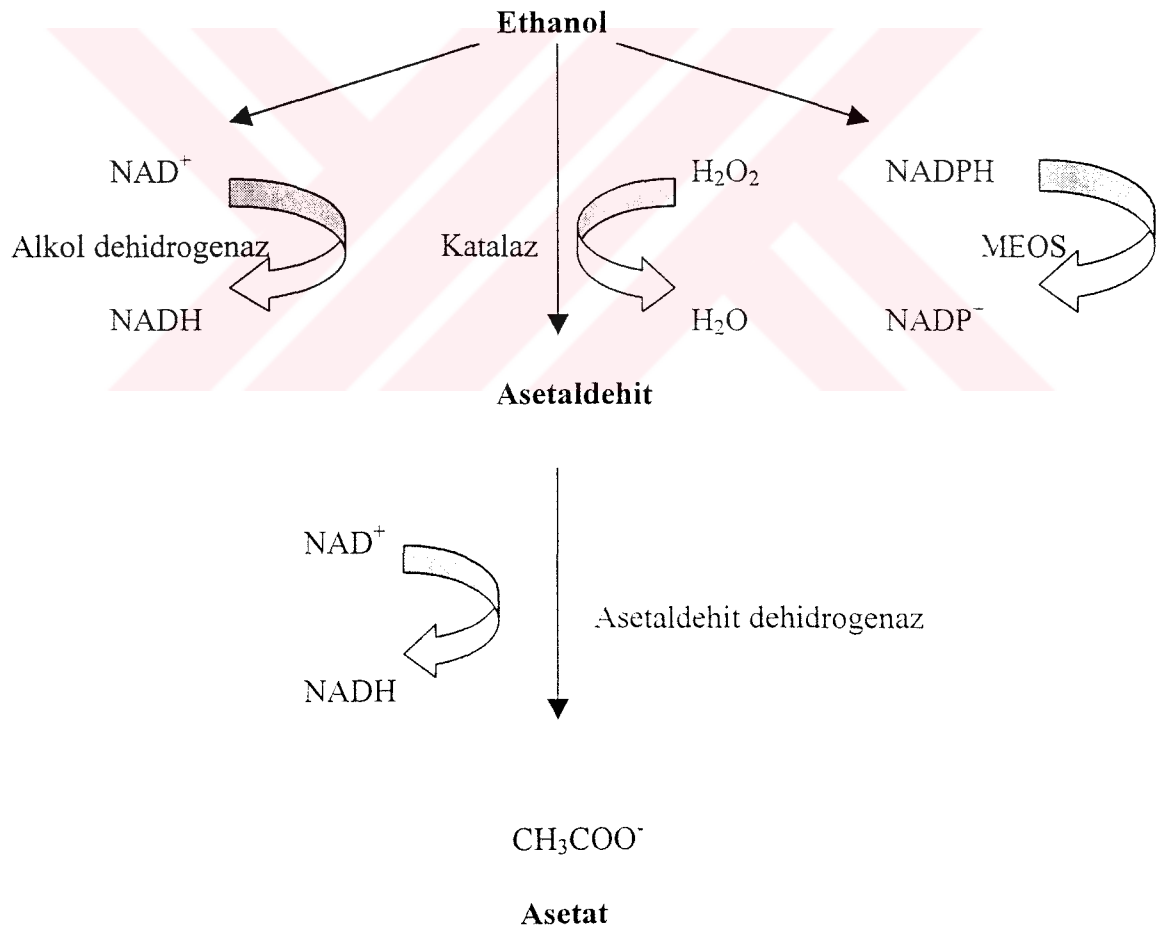


Asetaldehit

Asetat

İkinci basamaktaki dönüşüm hızı, birincinininkinden çok daha fazladır. Bundan dolayı alkol alındıktan sonra vücutta asetaldehit birikmez. Kronik alkoliklerde mitokondrilerin bozulmasına bağlı olarak asetaldehit oksidasyonu yavaşlar. Asetaldehitten oluşan asetat(asetik asit) kısmen metabolize edilerek karbondioksit ve

suya dönüşür (5,18) (Şekil 1). Alkolün asetaldehite dönüşümü alkol konsantrasyonuna bağlı olarak hızlanır. Konsantrasyon 100mg/100ml düzeyine eriştiğinde hız maksimuma erişir. Bundan sonra sabit kalır. Bunun nedeni enzim doygunluğu değil NAD koenziminin NADH'a rejenerasyon hızının kısıtlı olmasıdır. Normal bir insanda saatte ortalama 150mg/dL alkol metabolize edilir. Kronik alkoliklerde bireysel metabolik kapasite 370mg/dL 'ye kadar çıkabilir. 70 kg'lık bir erişkinde saatte yaklaşık 11 gr (13,5ml) alkol yakılır ve her gram başına 7 kalori açığa çıkarır. Bu kalorinin üçte ikisi asetik asit yıkılması sırasında olur. Alkolün kalori değeri karbonhidrat ve proteine göre daha yüksek, fakat yağinkine göre daha düşüktür (5,17).



Şekil 1. Alkolün oksidasyonu (19).

Alkolün oksidasyon hızını; alkollü içeceğin türü, tüketim miktarı, kan alkol seviyesi, vücut ağırlığı, total vücut sıvısı, yaş, diyet, genetik, uyku, ekzersiz, gibi birçok faktör etkileyebilir (6).



3. PANKREAS ANATOMİSİ

Yumuşak, gri-pembe renkte ve dış yüzü hafifce lobullenmiş bir organ olan pankreasın uzunluğu; kadavrada fiksasyondan sonra 12- 15 cm, fiksasyondan önce ölçüldüğünde ise 20 cm olarak bildirilmektedir. Kişiden kişiye değişmekle beraber, ağırlığının yaklaşık 70 ile 100 gr arasında değiştiği, erkeklerde kadınlara göre biraz daha büyük olduğu kaydedilmiştir (20,21,22,23).

Duodenumdan dalağa doğru karın duvarının arkasına transvers olarak uzanan pankreas şekil bakımından kabaca bir çekice benzetilmektedir (21,23).

Pankreas; kaput(baş), kollum(boyun), korpus(gövde), kauda(kuyruk) olmak üzere dört bölüme ayrılır. Sağda yer alan baş kısmı hafifçe sıkıştırılmış bir boyunla sola doğru gövde kısmı ile devam eder, gövde kısmı da solda dar bir kuyruk ile sonlanır (20,22,23).

Kaput pancreatis: Pankreasın en geniş bölümü olup, orta çizginin sağında, duodenum kavisinin içinde yer alır (20,21,22,23).

Kollum pancreatis: Yaklaşık 2 cm uzunluğundadır. Bu kısım sola ve öne çıkıntı yapıp, belirgin bir sınır göstermeksizin korpus pankreatis ile birleşir (20).

Korpus pancreatis: Birinci ve ikinci lumbal vertabralar hizasında, omurgayı önden çaprazlayarak sola, birazda yukarıya doğru uzanır.

Kauda pancreatis: Korpusun devamı şeklinde olup, pankreasın en dar ve ince olan bölümüdür. Sol hipokondrium bölgesinde yer alır. Genellikle dalağın hilusuna kadar uzanır. Bazen dalağa kadar gelemez ve periton yapraklarından yapılmış ligamentum pancreaticolineale denilen bir ligamentle dalak hilusuna tutunur (20,21,23,24).

Pankreas bu şekilde midenin ve karın boşluğunun arkasında, omurganın önünde hemen hemen transvers durumda sağdan sola doğru uzanır. Organın 1/3'ü orta çizginin sağında, 2/3'ü solunda yer alır. Korpus pankreatis omurga ve büyük damarları çaprazlarken, öne doğru bir çıkıntı yapar. Bundan dolayı pankreasın baş ve kuyruk kısımları orta kısımlara göre daha arka planda bulunur (21,23).

Pankreas; omentum minus, mide ve kolon transversum'un arkasına doğru, karın arka duvarında bulunduğundan, karın boşluğu açılır açılmaz hemen görülmez. Pankreas'ı görmek için üç yol vardır. Birinci yol, mideyi aşağı çekip küçük kurvatura hizasında omentum minusu kesmektir. İkinci yol, mide ile kolon transversum arasındaki omentum majusun ön iki yaprağını (ligamentum gastrocolicum) kesmektir. Üçüncü yol, mide ile kolon transversumu yukarı kaldırıp mesokolon transversumu kesmektir (21,23).

3.1. Pankreasın Bölümleri ve Komşulukları

Kaput pankreatis: Bu kısım, duodenumun ikinci bölümüne pankreas kanalı ve damarlar vasıtasıyla bağlı olduğu gibi, bütün duodenum kavisine de periton ve bağ dokusu ile yapışmıştır (21,22,23).

Kaput pankreatisin sol alt kısmından, orta çizgiye doğru uzanan bir çıkıntı bulunur. Bu çıkıntıya "prossesus uncinatus" denir (20,21,22,23). Bu kısım bazen pankreas'tan tamamen ayrılmış küçük bir lob şeklinde de olabilir. Bu gibi loblara "pankreas aksesorium" (Winslow) denilir. Pros. uncinatus ile pankreas gövdesi arasında bulunan çentiğe "insusura pankreatis" denilir. Bu çentikten arteria ve vena mesenterika süperior geçer.

Kaput pankreatisin çevresi, duodenum kavisinin konkavlığına uyacak şekilde olup, periton ve bağ dokusuyla duodenuma yapışıktır. Bu yapışma bölgesinde, duodenumun oturacağı sıg bir oluk görülür. Bu olukta a. pancreaticoduodenalis süperior ve inferior birleşerek pankreas'ın ön yüzüne dağılan dalları verirler (21,22).

Pankreas başının, ön yüzünün sağ ve yukarı kısmı genellikle peritonsuzdur ve transvers kolonun başlangıç kısmına gevşek bağ dokusuyla yapışmıştır. Bu sahanın aşağısında kalan kısım jejenum ve transvers mesokolon ile ilişkilidir ve peritonla örtülüdür. Ön yüzün yukarısında, a. gastroduodenalis uç dallara ayrılır.

Kaput pankreasın arka yüzünün çok önemli komşulukları vardır. Sağ kenarı yakınında duktus koleduktus (safra kanalı) bulunur (20,21,23). Safra kanalının solunda Vena porta hepatisin başlangıcı bulunur. Burada V. porta hepatis, lig. hepatoduodenaleye girmeden önce, pankreastan sadece ince bir bağ dokusu ile ayrılmıştır (23). V. porta hepatisin solunda da a. mesenterika süperior bulunur. Bundan başka aortadan çıkan ve sağ böbreğe giden a. renalis dextra da pankreas başının arka yüzüyle komşuluk yapar. Bu damarların arkasında daha derin planda v. cava inferior bulunur (20,21,23).

Kollum pankreatis: Ön yüzü, midenin pilorisine bitişiktir ve peritonla örtülüdür (20,23). Arka yüzü, v. mesenterika süperior ve bunun devamı olan V. porta hepatis ile komşuluk yapar (20,22,23). Bu damarları ön taraftan kollum pankreatis, arka taraftan ise pros. unsinatus kuşatır. Arka yüzünde v. linealis ve porta hepatis birleşir.

Korpus pankreatis: Pankreasın gövdesi şekil bakımından prizmaya benzer. Üç yüzeyi ve üç kenarı vardır. Yüzleri; fasies anterior(ön yüz), fasies inferior(alt yüz),

fasies posterior(arka yüz). Kenarları; margo anterior(ön kenar), margo süperior(üst kenar), margo inferior(arka kenar).

Fasies anterior: Öne ve yukarı bakar. Midenin arka yüzü ile komşu olup, peritonla örtülüdür (20,21,22,23). Omentum majusun arka inen yaprağı tenia mesocolicaya ulaştığında, ön yüz transvers mezocolonun üst yüzeyi ile birleşmiş olur (20,22).

Fasies inferior: Aşağıya ve biraz öne doğru bakar. Dar bir şerit şeklindedir. Bu parietal peritonla örtülü olup, alt kısmı jejunum halkaları ile komşudur.

Fasies posterior: Karnın arka duvarına ve buradaki organlara bağ dokusu vasıtasıyla yapışık olduğundan peritonsuzdur. Bu yüz sağdan sola doğru sırasıyla aorta, a. mesenterica süperiorun başlangıcı, sol a. renalis, diafragmanın sol krusu, sol böbrek üstü bezi ve sol böbrek ile komşudur. Soldan sağa seyreden dalak damarları ile de yakın ilişkilidir. Bunlardan a. linealis üst kenara yakın, v. linealis ise daha aşağı bir oluktan geçer (20,21,22,23). Margo anterior, fasies anterior ile fasies inferiorun oluşturduğu kenara denilir (20,21). Mesokolon transversumun yapıştığı bu kenarın sağ tarafı körleşmiş olup yassıdır, kuyruğa yakın sol tarafı ise keskindir (20). Margo süperior; sağdan sola ve birazda yukarıya doğru uzanır. Bu kenardan köken alan küçük bir çıkıntı vardır. Buna "tüber omentale" denir. Üst kenar trunkus koeliakus ve a.linealis'in başlangıcı ile komşudur.

Margo inferior; alt ve arka yüzleri birbirinden ayırır. Sağ alt kısımdan süperior mesenterik damarlar çıkar.

Kauda pankreatis: Gövdenin sol tarafa doğru devamıdır. Bazen yassı ve ince, bazen de kalın ve körleşmiş olabilir. Kauda pankreatis genellikle dalağın hilusunda sona erer. Bazı durumlarda dalağa kadar gitmez ve 3-4 cm kadar uzağında sonlanır.

Böyle durumlarda kauda pancreatis, periton yapraklarından oluşan "ligamentum pankreatikolineale" vasıtasıyla dalağa bağlanır. Bu ligamentin iki tabakası ile dalak damarları arasında kauda pancreatis dalak hilusuna doğru uzanır.

3.2. Pankreasın Kanalları

İki kanalı vardır. Biri ana kanal diğeri aksesör kanalıdır.

3.2.1. Ana Kanal (Duktus Pankreatikus-Wirsung Kanalı)

Ana kanal pankreasın kuyruğundan başlar ve bezin içine sağa doğru seyrederek pankreasın başına kadar gelir. Duktus pankreatikus seyri esnasında pankreasın arka yüzüne daha yakın olarak bulunur ve bir çok yan dallar verir. Baş kısmına gelince; kanal aşağıya doğru bükülerek yoluna devam eder ve burada bazen bezin içinde bazen de arka yüzünde ductus choleductus ile biraraya gelir. Bu iki kanal birlikte seyrederek, duodenum duvarına sokulurlar ve burada 15 mm kadar oblik bir şekilde aşağıya uzandıktan sonra, bazen birleşerek, bazen de ayrı ayrı iki delikle duodenumun ikinci parçası üzerindeki papilla duodeni majöre açılırlar (20,21,22,23).

Duodenum duvarında seyrederken bu iki kanal mukozada uzunlamasına seyreden bir kabartı meydana getirir. Buna "plika longitudinalis duodeni" denir. Duktus pankreatikusun son bölümünü düz kas liflerinden oluşan bir sfinkter sarar (22,23).

Duktus koleduktus ve duktus pankreatikusun duodenuma açılış tarzı çok değişkendir: 1) Genellikle bu iki kanal duodenumun dışında veya duvarında birleşerek "ampulla hepatopankreatika" denilen bir genişlemeyi yaparlar. Bu ampulla papilla duodeni majöre açılır. Ampulla hepatopankretikanın etrafında

hepatopankreatik şifinkter de denilen **Oddi Şifinkteri** yer alır. Bu şifinkter duodenum içine akan, safra ve pankretik sıvı akışını kontrol eder (22). 2) Bu iki kanal birleşmeden değişik yükseklikte ampulla hepatopankreatika'ya açılırlar. 3) Ampulla oluşmaz ve her iki kanal ayrı ayrı deliklerle doğrudan papilla duodeni majör üzerine açılırlar (23).

3.2.2. Duktus Pankreatikus Aksesorius (Santorini Kanalı)

Bu kanal pankreasın başında bulunur ve proximal ucu büyük kanalla birleşir. Distal ucu genellikle kapanır (20,21,22,23). Fakat insanların %9'unda tamamen ayrı bir kanal olarak papilla duodeni majör'ün 2 cm yukarısında "papilla duodeni minör" denilen küçük bir mukoza kabartısına açılır (22).

3.3. Pankreasın Periton Durumu

Pankreasın ön yüzünün büyük bir kısmı peritonla örtülüdür. Sadece pankreas başının sağ ve yukarı kısmı peritonsuzdur. Burada kolon transversum pankreas başına gevşek bağ dokusu vasıtasıyla yapışmıştır. Pankreasın arka yüzü erişkinlerde peritonsuzdur. Fakat embriyonel dönemde pankreas intraperitoneal bir organ olup her tarafı peritonla örtülüdür. Embriyolojik gelişimi sırasında mide ve duodenum sağa döndüğü zaman, pankreas da bu harekete katılır. Bu dönme esnasında dorsal mezenterin sağ yaprağı arkaya gelir ve karının arka duvarındaki parietal peritona yapışır. Sonra bu periton yaprakları özelliklerini kaybederek ve bağ dokusuna dönüşürler. Bu şekilde pankreasın arka yüzü peritonsuz kalır ve burada bulunan organlara yapışır. Pankreas gibi önce intraperitoneal olup daha sonra karın arka duvarına yapışması suretiyle peritonunu kaybeden organlara sekonder retroperitoneal

organlar denir (23). Retroperitoneal bir organ olan pankreasın kuyruğu peritonla çevrenmiştir.

3.4. Pankreasın Damarları

3.4.1. Arterler:

Pankreasın arterleri, pancreaticoduodenal arter ve splenik arterden köken alırlar. Pankreas başının ön kısmı anterio-süperior ve anterio-inferior, pankreas başının arka kısmı ise posterio-süperior ve posterio-inferior pankreatikoduodenal arterlerin dallarıyla kanlanır. Pankreas splenik arterden de dallar alır. Bu dallar; dorsal pankreatik arter, inferior pankreatik arter, pankreatik magna arteri ve kaudal pankreatik arterlerdir. Genellikle pankreas başının önünde süperior mezenterik arterler ve gastroduodenal arterler bir şant yaparlar (22).

3.4.2. Venler:

Arterlerle birlikte uzanır ve aynı ismi taşırlar. Pankreas venlerinin çoğu v. splenikaya olmak üzere v. porta ve v. mesenterika süperiora açılırlar (21,23).

3.4.3. Lenf Damarları:

Asinuslar çevresinde başlayan lenf kapillerleri; kan damarları ile birlikte uzanır ve çoğu nodi lenfatisi pankreatika splenisiye açılırlar. Buradan çıkan lenf damarları da nodi lenfatisi koliaka, nodi lenfatisi hepatisi ve nodi lenfatisi mesenterika süperiora açılır (22,23).

3.4.4. Sinirleri:

Pankreasın sinirleri vagus ve splanknik sinirden gelir. Sempatik (postganglionik) ve parasempatik (preganglionik) lifleri plexus coeliacusdan ayrılarak plexus splenicus içinde beze gelir (21,22,23).

Postganglionik olan sempatik lifleri n.splankustan, preganglionik olan parasempatik lifleri ise n. vagustan gelir (21,23). Bu lifler bezin içine girer ve asinuslar arasına gelip, bez hücrelerine kadar sokulurlar (21).

Pankreastan kaynaklanan ağrı duyusu impulsları n. splanknikuslar içinde medulla spinalise gider (22,23).

N. vagus kan damarlarını ve boşaltma kanalları genişletip, sekresyonu artırır; sempatik sinirler ise bunun tersi etki ile, salgıyı azaltır. Parasempatik etki, β hücrelerini uyarak insülin salgılatırken, sempatik etki α hücrelerini uyarak glukagon salgılatır (21).



4. PANKREASIN EMBRİYOLOJİSİ

Pankreas endodermden ve splanknik mezodermden gelişir. Pankreasın asinusları, kanalları endodermden, bağ doku kılıfı, interlobuler septaları ve kan damarları ise pankreası çevreleyen splanknik mezodermden oluşur (24).

Embriyonel dönemin 4. haftasında embriyo yaklaşık 4 mm iken pankreas dorsal ve ventral iki taslak halinde ortaya çıkar (24,25,26,27,28).

Ventral pankreatik taslak proksimal karaciğer divertikülünün evaginasyonu sonucu şekillenir. Dorsal pankreatik taslak ise ventral taslak ve karaciğer divertikülünün tam karşısındaki duodenumun proksimal bölümünün evaginasyonu sonucunda oluşur (28).

Dorsal tomurcuk daha çabuk büyür ve 6. haftada bu tomurcuktan gelişen epitelyal kordonlar dorsal mesenterin tabakaları arasına uzanan nodüler bir yapı biçimine dönüşür. Ventral pankreatik tomurcuk daha yavaş olarak ventral mesenterin tabakaları arasına büyür (24,26,29).

7. haftada pankreasın köken aldığı bağırsak parçası sağa dönerek "C" şeklini alır, böylelikle ventral pankreas tomurcuğu da dorsale taşınmış olur. Sonuçta ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun hemen altında ve arkasında yer alır (24,27,29,30).

3.ayda dorsal ve ventral taslaklar birbirleriyle birleşir. Dorsal tomurcuktan pankreasın kuyruk, gövde ve başın bir kısmıyla, aksesör pankreatik kanal oluşur. Ventral tomurcuktan ise prosesus unsinatus, pankreas başının inferior parçası ve ana pankreas kanalı gelişir (24,25,27,28,30). Başlangıçta her iki pankreas taslağının kendilerine özgü boşaltma kanalları varken, daha sonra dorsal taslağınki: "duktus pankreatikus minör", ventral taslağınki ise "duktus pankreatikus majör" olarak gelişir. Dorsal ve ventral taslaklar birleşince kanalları da birbirleriyle anastomozlaşır

(24,27,28,29,30). Dorsal pankreas'ın kanalı, barsak ile olan bağlantısını kaybeder ve bu anostomozdan sonraki kısım atrofiye olur ya da aksesuar (Santoni) pankreas kanalı adı verilen küçük bir kanal halinde kalır. Bu kanal ana kanalın 2 cm üstünden "minör duodenal papilla" yoluyla duodenuma açılır. Ventral taslaktan gelişen ana pankreas kanalı (Wirsung) "major duodenal papilla" ile duodenuma açılır (24,27,29,30). Ana pankreas kanalı gelişimi bakımından 3 kısım gösterir: 1) Dorsal pankreas taslağın boşaltma kanalından oluşan kısım. 2) Her iki taslağın boşaltma kanalları arasındaki birleşme sonucu oluşan kısım. 3) Ventral taslağın boşaltma kanalından oluşan kısım (24,29). Olguların %9-10'nunuda kanal sistemi hiç birleşmediği ve ayrı ayrı duodenuma açıldığı bildirilmektedir (24,30).

Fötal 3. ayda farklılaşmamış tek sıra hücrelerden oluşan tomurcuklar şeklinde tubul sistemi daha sonra zimogen granüller içeren asiner hücrelere farklılaşır. Asinusün ortasında kalan lümen, tübül sistemi ile ilişkilidir. Primitif tübül sistemini oluşturan bu farklılaşmamış kanal hücreleri, asinulardan başka hücrelere de farklılaşma potansiyeline sahiptir (24,25,26,27,29,31).

Yine 3.ay içinde pankreatik adacıkları oluşturacak hücreler dorsal pankreasın kanallarından ayrılarak kordoncuklar yapar ve bu kordoncuklar arasında kapiller damarların filizlenmesiyle Langerhans adacıkları ortaya çıkar (29,31). Şekillenen primer adacıklar spesifik granüller içerirler. İnsülin ve birçok pankreatik enzim sıçan embriyosunda primordial pankreas içerisinde erken dönemlerde tespit edilebilir. Fötal gelişimin son 6 ayı süresince primer adacıklar dejenerasyona uğrar ve sekonder jenerasyon adacıklar yine kanal hücrelerinden orijin alarak gelişir. Hem primer hem de sekonder adacıklar asiner hücrelerden değil, kanal hücrelerinden köken alırlar (31). Başlangıçta bu adacıklar kanallara bağlıdır. Zamanla bu bağlılık ortadan kalkar

ve Langerhans adacıkları ekzokrin pankreas içine dağılır. Ventral taslaktan oluşan pankreas kısmının endokrin parankimayı yapabilme yeteneği yoktur. Bu nedenle bütün endokrin parankima dorsal pankreas taslağına aittir (29). Bazı kaynaklara (32) göre de, ventral pankreatik tomurcuktan da pankreatik polipeptid üreten hücrelerden zengin adacıklar gelişir. Pankreatik adacıklar gelişiminin erken dönemlerinde buraya göç eden nöral krest hücrelerinden köken alıyor olabilir (26). Pankreas adacıklarının gelişiminde nöral krest hücrelerinin rolü halen tartışmalıdır. Langerhans adacıklarının 7,5 aylık anensefalik fötüsde bulunmuş, ancak bu fetüsdeki pankreatik adacıkların normale göre daha küçük olduğu gözlenmiştir. Fötal hipofizekte mi yapılan sıçanlarda da Langerhans adacıkları tespit edilmiştir. Bu sitolojik çalışmalar; Langerhans adacıklarının gelişiminin, beynin oluşmaması ve fötal gelişim gecikmeleriyle etkilenmediğini göstermiştir (33).

İnsülin sekresyonu fötal hayatın erken dönemlerinde 10. haftada başlar (24). Somatostatin salgılayacak olan hücreler, insan embriyosunda 8. haftada, sıçan embriyosunda ise koitustan 15 gün sonra tespit edilmiştir (33). Glukagon ve somatostatin salgılayan hücreler, insülin salgılayan hücrelerden önce farklılaşmasına rağmen, glukagon 15. haftada fetal plazmada tespit edilmiştir. Fötal yaşın artmasıyla total pankreatik insülin ve glukagon miktarı artar (24).

5. PANKREAS HİSTOLOJİSİ

Pankreas sindirim sisteminin büyük bir bezidir (34). Bezın hem ekzokrin hemde endokrin fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlar birbirinden ayrı hücre grupları tarafından yerine getirilir. Pankreasın büyük bir bölümünü ekzokrin pankreas oluşturur, endokrin adacıklar ekzokrin kısım içine gömülüdür (20,25,26,33,35). Ekzokrin bölüm; karbonhidrat, protein ve yağların sindirimini sağlayan, günde yaklaşık 1200 ml sindirim enzimi salgılar. Bu salgı duodenuma bir kanal sistemi ile dökülür (25,35). Endokrin bölüm Langerhans adacıkları tarafından oluşturulur. Bu adacıkların hücreleri karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen pankreatik hormonlar salgılar. Adacıklar kanal sistemine sahip değildir. Ürettikleri hormonlar diğer endokrin bezlerde olduğu gibi direkt olarak dolaşıma verilir (25,26,35,36).

Diğer abdominal organların aksine, pankreasda organı iyi koruyacak bir kapsül yoktur (25). Kapsül görevini ince bir bağ dokusu tabakası ve bulunduğu yerde peritonun mezotel hücreleri üstlenmiştir (20,36). Kapsülün ince olması, pankreası invaziv hastalıklara karşı savunmasız duruma getirir. Organ desteğini kapsülden çok, pankreasın gövdesi ve başına doğru uzanan büyük interlobüler kanalları çevreleyen yoğun bağ dokusundan alır (26).

Kapsülden organ içine uzanan septalar, organı lob ve lobüllere ayırır. Bu septalar içinde kan damarları, lenfatikler, sinirler ve interlobüler kanallar bulunur (25). Septaların bağ dokusundan ayrılan ince retiküler lifleri asinusların çevresine uzanır (26). Makroskopik olarak da, pankreasın bu lobülleşmiş hali izlenebilir (25,26,33,35).

5.1. Ekzokrin Pankreas

Pankreas'ın ekzokrin kısmı bileşik tubulo asiner yada tubulo alveolar bez yapısındadır (26,36). Ekzokrin bölüm piramidal şeklinde salgı hücrelerinin tüp ya da balon şeklinde düzenlenmesiyle oluşan asinuslar, bu asinuslar içinde başlayıp devam eden interkalat kanallar ve bu kanalların açıldığı büyük interlobüler kanallardan oluşmuştur (20,25,26,33,35,36).

Pankreatik asinide iki tip hücre vardır. 1) Pankreas'ın gerçek asinus hücreleri 2) Direkt olarak kanalla ilişkili sentro asiner hücreler. Sentro asiner hücreler çoğunlukla asinus lümeni ile asiner hücreler arasına yerleşir.

Pankreasın ekzokrin bölümü elektron mikroskopik çalışmalarda beş bölüme ayrılarak incelenmiştir: 1) İnter asiner organizasyon 2) Asinus organizasyonu 3) Asinus hücrelerinin ince yapısı 4) Sentro asiner hücrelerin ince yapısı 5) İnterkalat ve inter lobüler kanalların organizasyonu ve ince yapısı.

5.1.1. Asinus Organizasyonu

Her asinus lümen etrafında tek sıra olarak dizilmiş 5-8 kadar piramit şekilli asiner hücreden yada hem asiner hücrelerden hem de sentro asiner hücrelerden meydana gelmiştir. Pankreatik asini diğer bez asinilerin bazı özellikleri bakımından farklıdır. Bu özelliklerden bir tanesi de kanal sisteminin başlangıç kısmının asinus içinden başlamasıdır. Asinus içindeki bu kanal hücrelerine "sentro asiner" hücreler denir (26,33,35,37,38).

Asinusların merkezde yer alan lümenlerinin biçimleri ve büyüklükleri çok farklıdır. Bu farklılık ya kesit alınma açılara yada organın fizyolojik durumuna bağlıdır (26,37,38). Bez dinlenme durumunda olduğunda lümen küçük, aktif

olduğunda ise büyüktür (26,33). Aktif durumda 3 katı büyüklüğe sahiptir. Dinlenme durumunda lümen normal yada daha küçük bir çapa ulaşır. Çoğunlukla lümen sentralde görülür, genellikle zimogen granüllerin içeriğine benzeyen homojen ve açık yoğunlukta bir sekresyon ürünü ile doludur (37,38).

Temel olarak aynı asinus içindeki asiner ve sentro asiner hücreler belirgin ozmiyofilik plazma membranları ve hafif yoğunlukta intersellüler boşlukla birbirinden ayrılırlar. Plazma membranları yaklaşık $70\text{\AA}$ ve intersellüler aralık $130\text{\AA}$ 'dur. Intersellüler aralığın her iki yanında plazma membranları uzun bir mesafe düz ve birbirine paralel seyrederek. Bununla birlikte hücre sınırlarında bazen düzensizlikler göze çarpar. Bu düzensizliklerin görüldüğü yerlerde bile iki plazma membranı arasındaki uzaklık korunur. Hücre sınırlarındaki bu girinti ve çıkıntılar bitişik iki asiner hücre arasında çok nadir görülür. Asiner hücrelerde seyrek olarak görülmesine rağmen, bazen bazal plazmadan kaynaklanan düzensizlikler de görülebilir. Bu gibi durumlar da bazal plazmanın kıvrıldığı ve hücre içine doğru invaginasyonlar gösterdiği görülmüştür (38). Fakat sentro asiner hücreler arasında, onların asiner ve sentro asiner hücrelerle olan komşuluklarında bu düzensizliklere yaygın olarak rastlanır. Çünkü sentro asiner hücrelerin plazma membranları genellikle kıvrımlıdır ve inter asiner aralığa testere dişi şeklinde uzanırlar (37).

Her asinus ince retiküler bağ doku ve bir bazal membran üzerine oturmuştur. Bazal membran yaklaşık $150-500\text{\AA}$ 'dur ve asiner hücrenin bazal plazma membranına yakın olarak seyrederek. Bazal membran, plazma membranının düzensizliklerine uymadan kesintisiz ve düz olarak seyrederek. Daha sonra aynı asinusa ait bitişik iki hücre arasındaki intersellüler aralığa değişmeksizin direkt olarak geçer. Asinusun interkalat duktusla birleştiği yerde, asinusa ait bazal membran kanal

hücrelerinin periferine doğru geçer (37,38). Diğer ekzokrin bezlerde görülen ve çoğunlukla bez hücresi ile bazal membran arasına oturan yassı myoepitel hücreleri pankreasta bulunmaz (20,26,36).

Lümeni sınırlayan birbirine yakın hücre yüzeyleri ve intersellüler sınırlar terminal bar ile tespit edilir. Terminal bar güçlü ve osmiyofilik bir bant olarak izlenir. Bu bölgede hücrelerin plazma membranları kalınlaşır ve intersellüler boşluğu sınırlar (37,38).

5.1.2. İnter Asiner Organizasyon

Asiner boşluğun biçimi, düzeni ve genişliği lobulün bir bölgesinden diğerine göre değişir. Her biri bir asinusa ait iki bazal membran görülür. Her bazal membran 500Å kalınlığındadır. Bazal membran kesintisiz olarak devam eder. İki bazal membran arasında uzanan interasiner aralık çok dardır (7000 Å). Düşük yoğunlukta, belli yapı göstermeyen bir madde içerir. Bazı yerlerde; bazal membran tarafından sınırlandırılan boşluk dilate olabilir. İnterasiner boşlukta fibrillere fibroblastlara ve burayı baştan başa geçen bazal membranlı kapillere rastlanabilir. Fibrillerin organizasyonu düzenli değildir. Ancak biriktiği zaman göze çarpan kollajenler ve az sayıda retiküler lifler göze çarpar. Fibroblastlar uzun ve yıldız biçimli uzantılara sahiptir. Mitokondrileri yassı veya yuvarlaktır. Bu mitokondriler çok sayıda küçük elektron yoğun partiküller ve çeşitli sayıda partiküller içerir. Ekzokrin asini çeşitli şekillerde endokrin ünitelerle ilişkilidir. Ancak iki bezsel öge kendilerine ait plazma membranları ve aralarındaki 130Å 'luk interasiner boşlukla ayrılırlar. Bu boşlukta bulunan kapiller damarlar çok incedir. Yanlız endotel hücrelerinin perinükleer kısmı büyük miktarlarda sitoplazma içerir. İç ve dış membranların birleşmesine bağlı olarak kapiller endoteli sitoplazmik kesintiler içerir. Tek bir membran olarak bu

noktalarda ortalama 50Å kalınlığındadır. Damarlardaki aralıkların uzunluğu ortalama 400Å dur. Endotel hücrelerinin sitoplazmasında yuvarlak mitokondriler, yaklaşık 150Å çapında gruplar oluşturmuş partiküller ve gruplar şeklinde veziküller bulunur. Endotel hücrelerinin vezikülleri karakteristiktir. Yuvarlak, açık renkte içeriği vardır ve ince bir membranla sınırlandırılmıştır. Veziküllerin çapı ortalama 800Å dur. Kapiller endoteli, asinusu çevreleyen bazal membranla hemen hemen aynı kalınlıkta ve yoğunlukta devamlı bir bazal membranla kuşatılmıştır (37).

5.1.3. Asinus Hücrelerinin Yapısı

Pankreatik asiner hücrelerin yapısı genellikle tükrük bezinin seröz hücreleri ve mide bezlerinin pepsinojenik hücreleri diğer seröz hücrelerin yapısına benzer (25).

Asiner hücrelerin bazal bölümü homojen bir görünüme sahip olmasına rağmen, apikal kısım salgı granülleriyle doludur. Histolojik kesitlerde, hücrelerin bazal bölümü buradaki ribonükleoproteinlerin yüksek konsantrasyonundan dolayı hematoksilin ve bazik boyalarla yoğun olarak boyanır. Apikal sitoplazma zimogen granül olarak isimlendirilen farklı sekresyon fazındaki pankreatik enzim prekürsörlerini içeren salgı granülleriyle doludur. Apikal sitoplazma eozinle boyanır (20,25,26,27,33,35).

Asiner hücreler retiküler bağ doku ve ince bir bazal membran üzerine otururlar. Plazma membranları yaklaşık 60Å dur. Membranı, apikal membran dışında çoğunlukla düzdür.

Işık mikroskopunda asiner hücreler incelendiğinde: komşu hücrelerin intersellüler aralığa yakın apikal uçları arasında terminal bar izlenir. Terminal bar

ortak hücre sınırında kısa bir mesafe uzanır. Bu bölgelerde, hücrelerin plazma membranları kalınlaşır ve intersellüler aralık biraz genişler (37,38).

EM' ta terminal bar'ın zonula okludensler yanında zonula adherensi, dezmozomları (hücreler arası boşluğa, lümendeki materyalin girişini önlemek için), ve gap junctionlar (hücreleri metabolik ve elektriksel bağlantısı için) da içerdiği görülür (26,35). Bu oluşumun aşağısında kalan lateral kenarlar, tükrük bezinin salgı hücreleri tarafından sergilenen geniş lateral kıvrıntıların hiçbirini göstermez, düz olarak devam eder (26,38).

Bazal ve lateral plazma membranları çoğunlukla düz olduğu halde apikal kısımlarda plazma membranı, bir miktar sitoplazma ile parmak biçiminde dışa doğru çıkıntılaştırmış mikrovilluslara sahiptir (25,26,35,37,38). Ortalama çapları $0.08 \mu\text{m}$ dur. Maksimum genişlikleri $0,5 \mu\text{m}$ dur. Mikrovillusların iç yapısı düzenlidir. Villusların uzunlamasına kesitlerinde uç kısımdan bazale doğru uzanan ve apikal sitoplazmada kaybolan longitudinal filamanlar (aktin) izlenir. Bu filamanlar bir terminal bardan diğerine uzanan hücre yüzeyine yakın fibriller bir bölge olan terminal web'e tutunurlar. Bu filamanlar transvers kesitte konsantrik olarak düzenlenmiş noktalar olarak görülür (38).

Pankreatik asiner hücrelerin sitoplazmasında, en çok görülen organel granüllü endoplazmik retikulumdur (25,26,33,35,37,38). Birbiriyle anastomozlaşan kesecik, kanalcık ve yassılaştırmış sisternalar sisteminden oluşmuştur. Bu yapıları oluşturan membranlar yaklaşık 500Å dur. Bu kanalcık ve keseciğin sitosole bakan yüzüne çok sayıda ribozom tutunmuştur (25,37). Ribozomlar yuvarlak, düzensiz ve üçgen şeklinde olabilir. Ribozom taşıyan membranlar arasındaki uzaklık 500Å dur. Ribozom içermeyen kenarlar birbirine çok yakındır ve çift membran olarak

görülürler ER' u oluşturan kanalcık ve kesecikler hücre yüzeyine paralel ve üniform şekilde yerleşirler. ER' un membran yüzeyi yaklaşık 800 μm 'dir. Morfometrik çalışmalar E.R.'unun hücre hacminin yaklaşık %20' sini kapladığını göstermiştir. Kesecik ve kanalcıklar birbirlerine paralel şekilde yerleşmiş olabileceği gibi belli bir düzen göstermeksizin sitosol içine dağılmış olabilir. Düzenli sıralanma hücrenin bazal kısmında yaygındır ve bu düzen çoğunlukla gelişimini tamamlamış ER keseciklerinde görülür. ER' un gelişigüzel sıralanması daha çok apikal kısımda göze çarpar. Yinede bu organelin düzenlenmesi, uzunluğu hücreden hücreye farklılıklar gösterir. ER'un membranları arasındaki bölgede mitokondri ve zimogen granüller vardır. Ribozom içermeyen granülsüz ER' da bu boşluklar düşük yoğunlukta bir madde ile doludur (37).

Golgi kompleksi lameller şeklinde dizilmiş düz yüzeyli membranların, vakuol ve veziküllerin oluşturduğu bir ağ görünümündedir (37,38). Golgiyi oluşturan membranlar yaklaşık 70A° kalınlığındadır (37). Golgi kompleksi genellikle supranükleer bölgede yerleşim gösterir. Konveks yüzü çoğunlukla ER' dan gelen veziküllerle ilişkili olmasına rağmen, konkav yüz homojen içerikli yoğunlaştırıcı vakuollerle ilişkilidir. Başlangıçta vakuollerdeki maddeler dağınıktır. Yoğunluk yükseldikçe maddeler vakuolün sentral kısma doğru toplanır ve salgı granüllerine son şekli verilmiş olur (38).

Çekirdekleri genellikle yuvarlak ve bazal bölüme doğru ekzantrik olarak yerleşim gösterirler (25,33,37,38). Nükleus kromatini genellikle dağınık olmasına rağmen, kromatin çekirdeğin periferik bölümlerinde birikir. Çekirdek çevresinde bulunan ribozomlar bazen ER ile devam eder. Bir veya iki çekirdekçik, çekirdek sınırına yakın olarak lokalize olmuştur (25,37).

Asinus hücresinde mitokondri çok sayıdadır. Yuvarlak, oval veya çubuk şeklinde olabilir. Çoğunlukla bazal sitoplazmada dikey olarak uzanır. Bundan dolayı bazal kısım boyuna bir çizgilenme gösterir (25,26,37). Mitokondrilerin kristalları iyi gelişmiştir ve çok sayıda matriks granüllerine sahiptir (33). Mitokondrilerin dış membranı 160Å° ve iç membranı yaklaşık 180Å° kalınlığındadır. Kristallar arasını dolduran ince granüllü ve düzgün dağılımlı maddeler mitokondriye yüksek bir yoğunluk kazandırır. Asinus hücresinin hemen hemen her yerinde mitokondriler görüldüğü halde, zimogen granüllerin en çok bulunduğu apikal kısımda sayıları en azdır (37).

Zimogen granüller genellikle apikal sitoplazmada yoğunlaşmışlardır. Kesitlerde değişik şekil ve büyüklükte görülürler. Büyüklükleri 0,4µm'dan 0,8µm 'a kadar değişir. İçerikleri homojen olup, kalınlığı yaklaşık 60Å°olan tek ve ayırıcı bir membranla çevrilidir (25,26,30,37).

5.1.4. Sentro Asiner Hücreler

Pankreatik asiniler; interkalat kanalların asiniler içinden başlaması özelliği ile diğer glandüler asinilerden ayrılır. Asinus lümeni içinde rastlanan bu kanal hücrelerine "sentro-asiner hücreler" denir. Normal bir lümen gibi görünmesine rağmen asiner lümen, asiner hücrelerle tıkanmıştır (20,25,33,35). Bu hücreler ışık mikroskopta soluk boyanmalarıyla, EM' da organellerinin azlığı ile kolayca ayrılabilir (33,37,39).

E.M. incelemelerde göze çarpan en önemli organeli, hücrenin merkezinde gruplar halinde toplanan çok miktardaki mitokondrilerdir. Periferik bölgeler mitokondriden yoksundur. Mitokondriler yuvarlak ve çubuk şeklindedir. Çubuk

şeklinde olanların kristalları düzenli şekilde transversal organize olmuştur. Buna karşılık oval veya yuvarlak olanlarda kristallarda belirgin bir düzen yoktur. Mitokondriler asiner hücrelere göre daha küçüktür. Transvers çapları yaklaşık 0,20µm'dir (37). Mitokondri sayısının bol olması iyon transportunun aktif olduğu anlamına gelir (26). Golgi apparatusu birkaç kese, vakuol ve vezikülden oluşmuştur. Vakuol asiner hücrelerinkine benzemekle birlikte, veziküllerin sayısı fazladır (37,38). Nükleus yuvarlak veya oval şekillidir. Nükleolemma ileri derecede kıvrıntılara sahiptir. Plazma membranları da girintili çıkıntılı görülür. Apikal plazma membranında mikrovilluslara rastlanır. Mikrovillus yapıları asiner hücrelerinkine benzemekle birlikte, sayıları daha az, genişlikleri daha fazladır (0,13µm) (39). ER dağınıktır. Ara sıra düzenli üzerine ribozom tutunmuş sisternalara rastlanır. Serbest ribozomların sayısı azdır. Ayrıca sentro-asiner hücrelerde partikül içeren ve içermeyen elektron yoğun cisimciklere rastlanır (37).

Sentro-asiner hücrelerin fonksiyonunun; ekzositoz sırasında zimogen granüllerin içeriklerinin suda erimesinden ve pankreatik sıvının alkalizasyonunun başlatılmasından sorumlu olduğu zannedilmektedir (26).

5.1.5. Kanalların Düzeni ve Organizasyonu

Pankreasta kanallar sistemini interkalat ve interlobüler kanallar oluşturur. Asinuslar interkalat kanallarla, onlarda intralobuler kanallarla devam eder. Pankreasta diğer bezlerde görülen salgı kanalı bulunmaz (25,36,37,39). Kanalların büyüklükleri ve bulundukları yerin farklı olması dışında çoğu özellikleri benzer olduğundan, kanalları oluşturan hücreleri birbirinden ayırmak zordur (37).

Tüm duktuslar soluk boyanan epitellerle döşelidir. İnterkalat kanallar asinus içinde başlayıp lobül içinde seyrederek. Diğer bezlerdeki interkalat kanallardan daha uzundur. Epitelleri tek katlı yassı yada kübiktir. Tüm hücreleri bir bazal membran üzerine otururlar. Onun etrafında ince bir bağ doku ve retiküler lifler yer alır. Bazal membran 200-400Å° kalınlığındadır (26,39).

Hücrelerin temel özellikleri EM olarak görülür. Sitoplazma düşük yoğunlukta ve az miktardadır. Plazmalemmmanın lateral kenarları kıvrıntılıdır. Bazaldeki membranlar çoğunlukla düz olarak seyrederek. Buna rağmen bazalde de kıvrımlara rastlanabilir. Ayrıca bazal kısımda endotel hücrelerinde görülen piknotik veziküllerle hemen hemen aynı büyüklükte veziküllere rastlanır (39).

İnterkalat kanal hücrelerinin apikal yüzeyinin lümene doğru yarım daire şeklinde çıkıntılar olduğu görülür. Bu apikal çıkıntılar ince granüllü küçük veziküller ve ribozom içerir. Lobül içindeki kanallar büyüdükçe bu oluşumlar daha çok göze çarpar. Küçük kanalların apikal plazma membranında mikrovilliler izlenir. Büyük kanallarda mikrovilli tarzında evaginasyonlara daha çok lateral kenarlarda rastlanır (37,39).

Kanal hücrelerinin sitoplazması genellikle boş görülür. Basit birkaç granüllü ER kesesi göze çarpar. Serbest ribozomlar ER'luma bağlı olanlardan daha çok izlenir. Sento-asiner, interkalat ve interlobüler kanal hücreleri ultrastrüktürel benzerliklere sahiptir. Bu hücreler arasında dikkati çeken en önemli fark, gittikçe artan sayıda ve büyüklükte apikal çıkıntılarının olmasıdır. Bu oluşumların mevcudiyeti hücrelerin salgılama aktivitesinin bir göstergesi olabilir (39). Pankreasın kanallar sisteminde bütün geçişler kademelidir. Asinustan interkalat kanallara sentro-asiner hücrelerle geçilir. İnterkalat kanallarda epitel yassı- kübik olarak görülür. Buradan

interlobüler kanallara geçiş süreci de yavaş yavaştır. İnterlobüler kanallara gelince epitel prizmatikleşmeye başlar. İnterlobüler kanallar lobüller arasındaki bağ dokuda bulunur. Bu kanal hücreleri arasında arjentaffin hücreleri ve goblet hücreleri de izlenir (25,26,33).

İnterlobüler kanallar iki ana pankreas kanalına açılırlar. Bunlardan büyük olanı Wirsung kanalıdır. Bezin kuyruk kısmından başlar. Kendisine katılan intralobüler kanallarla yavaş yavaş büyüyüp bezin baş kısmına doğru ilerler ve burada koleduktus kanalına paralel uzanır. Ya onunla beraber yada tek başına Vater Ampullasına açılır. Bu kanalların açılıp kapanması Oddi Sfinkteri ile kontrol edilir. Aksesör kanal olan Santroni 6 cm uzunluktadır. Wirsung kanalının üst kısmına uzanır. Kanallar elastik fibrilleri de içeren orta yoğunlukta bir bağ dokusu ile sarılmıştır. Bu bağ doku içinde arterler, venler, lenf damarları, sempatik ganglion hücreleri ve myelinsiz sinir lifleri bulunur (25,33).

5.2. Endokrin Pankreas

Pankreasın endokrin bölümü olan Langerhans adacıkları organın her tarafına düzensiz olarak dağılmıştır. Genellikle yuvarlak veya oval 76x175 mm çapında hücre topluluklarıdır. Adacıklar ince retiküler liflerle ekzokrin kısımdan ayrılır (20,26,33). Adacıklar yüksek bir kapillar desteğine sahiptir. Asiner kısım ise aksine kan desteği yönünden oldukça fakirdir (25). Langerhans adacıkları pankreasın kuyruk kısmında baş ve gövdeye göre daha bol bulunurlar. Bunlar pankreas ağırlığının %1-2'sini oluşturur. İnsanda 1-2 milyon adacık bulunur (25,32).

Adacığı oluşturan hücrelerin büyüklükleri, şekli, nükleuslarının görünümü ve sitoplazmik yapıları birbirine çok benzer. Rutin H&E boyamalarıyla Langerhans

adacıkları asiner hücrelerden ayırt edilebilir. Ancak adacıktaki hücreler birbirlerinin aynısı gibi görülürler. Işık mikroskopik olarak hücreleri birbirinden ayırt etmek için özel boyama yöntemlerine yada immunohistokimyasal yöntemlere ihtiyaç vardır. E.M olarak ta hücreler salgı granüllerinin yoğunluklarına, şekline ve büyüklüklerine göre ayırt edilebilir. Özel boyama yöntemleri ve immunohistokimyasal yöntemlerle dört farklı hormon salgılayan dört tip hücre tarif edilmiştir (26,35,36). Bunlar insülin salgılayan (beta) hücreleri, glukagon salgılayan (alfa) hücreleri, somatostatin salgılayan (delta hücreleri) ve pankreatik polipeptid salgılayan (PP) hücreleridir (26,36). Adacık popülasyonunu %70'si beta, %20'si alfa, %5'ini de diğer hücreler oluşturur (25,26,33,36).

5.2.1. Beta Hücreleri

Adada en fazla bulunan hücrelerdir. Çoğunlukla adacığın merkezine yerleşirler. Işık mikroskopik olarak ayırt edilebilmesi için özel boya yapmak gerekir. Aldehit fuksin metodu ile parlak kırmızıya, Gomori ile maviye boyanır.

Beta hücreleri polihedral şekillidir. E.M.'da yuvarlak veya oval, düzgün konturlu bir çekirdeğe sahiptir. Nükleer matriks az yoğundur. Nükleolus iyi gelişmiştir. GER sisternaları yassılaşmıştır ve bazıları yüzeye paralel sıralar halinde uzanır. Mitokondriler ince çubuklar şeklindedirler. Oldukça yoğun olan mitokondri matriksi çok sayıda ince kristaya sahiptir. Golgi genellikle geniştir ve çekirdeğin üstünde yer alır. Lizozomlar küçüktür (40). Ortalama 300 nm çapında, poligonal veya üçgen şeklinde granüllere sahiptir. Granüllerin merkezi kristal benzeri bir yapı gösterir (25,26,33,40). Granüllerin şekli türden türe değişir. Beta hücresindeki insülin molekülleri polimerler oluşturur ve çinko ile de birleşir. Granül şeklindeki farklılıklar

muhtemelen polimerlerin ve insülinin çinko ile yaptığı agregatların büyüklük farklılığından gelir.

Beta hücreleri insülin salgılar. İnsülin glikozu glikojene çevirerek glikojenin karaciğerde depo edilmesini sağlar (26,33,36). İnsülin disülfid köprüleri ile birbirine bağlanmış iki amino asit zincirinden oluşan bir polipeptiddir. İnsülin beta hücrelerinin GER'inde sentezlendikten sonra golgi kompleksine taşınır; burada zarla çevrili granüller olarak paketlenir (32). Golgi kompleksinden ayrılan granüllerin materyal yoğunluğu düşüktür ve sınırlayıcı membran salgı materyalini sıkıca kuşatır. Golgi kompleksinden uzaklaştıkça salgı materyali yoğunlaşmaya ve kendisini çevreleyen membrandan ayrılmaya başlar (40). Sonuç olarak olgunlaşmış salgı materyali granülün merkezinde toplanır ve etrafındaki membranla arasında elektron yoğun, geniş bir şeffaf bölge oluşur (40,41). Beta hücrelerinin bütün olarak granülleri 443.27 nm, granül merkezi ise 265.30 nm'dir. Bu granüller mikrotübüllerin katıldığı bir olayla hücre zarına hareket eder ve granül membranı hücre membranı ile kaynaşır. Daha sonra ekzositoz ile dışarı atılan insülin dolaşıma ulaşmak için beta hücresi ve komşu kapılların bazal membranları ile fenestralı kapiller endoteli geçer (40). İnsanda dolaşımdaki insülinin yarılanma ömrü 5 dakika kadardır. Vucuttaki hemen hemen bütün dokular insülini metabolize edebilir. Bununla birlikte salgılanan insülinin %80'i normal olarak karaciğer ve böbreklerde yıkılır (32). Sağ vagusun dalları (parasempatik) pankreas adacıklarını innerve eder ve insülin sekresyonunu uyarır. Asetilkolin insülin sekresyonunu uyarırken, atropin bu cevabı bloke eder. Pankreasa giden sempatik sinirlerin uyarılması da insülin sekresyonunu inhibe eder (23,32).

5.2.2. Alfa Hücreleri

Alfa hücreleri adacığın periferine lokalize olma eğilimindedirler. Fakat bazen adacığın içinde de kapıllar boyunca rastlanır (33). Aldehit fiksasyonu ve alkol fiksasyonundan sonra granülleri görülebilir. Oysa beta hücrelerinin granülleri alkolde erir. Her ikisinin de görülmesi isteniyorsa Zenker formalin veya Bouin solüsyonu tercih edilmelidir (25). Oranj G ve Mallory Azanla parlak oranj ve kırmızıya boyanırlar. Gümüşleme metoduyla siyah olarak izlenir. Gomoriyle kırmızıya boyanır. Aldehit Fuksin ile boyanmazlar (20,36).

Alfa hücreleri polihedral şekillidir. EM' da nükleusları yuvarlak olarak görülür. Nükleus membranı kıvrımlıdır. Bazen çekirdekte çentiklenme ve lobülleme de görülür (25,26,40). Çekirdek matriksi oldukça elektron yoğundur. Sıklıkla iki çekirdekçik vardır. Çok sayıdaki poliribozomdan dolayı sitoplazma da oldukça yoğundur. GER yuvarlak veya düzensiz veziküllerden ve birbirine paralel görülen yassılaştırmış sisternalardan oluşmuştur. Küçük olan ER sisternalara, diğer organeller ve salgı granülleri arasında da rastlanır. Ovoid veya çubuk şeklindeki mitokondriler büyüktür. Mitokondri matriksi bol ve elektron yoğundur. Kristalar ince ve az sayıdadır. Golgi keseciklerinin lümenleri oldukça genişlemiştir (40). Beta hücrelerindeki gibi alfa hücrelerinde de granüller golgi kompleksinden uzaklaştıkça yoğunlaşır ve elektron yoğun bir merkez haline gelir. Bu elektron yoğun merkezin etrafı daha az yoğunlukta bir halo ile çevrilir (26,33,36,40,41). Alfa ve beta hücre granüllerinin bütün olarak çapları arasındaki farklılık yüksek derecede önemlidir ($p<0,001$). Beta hücrelerinin granüllerinin merkezinde görülen kristal benzeri yapılar, alfa hücre granüllerinde bulunmaz. Lizozom ve lipofuksin cisimlerine de çok seyrek rastlanır (40).

Alfa hücreleri, glukagon salgılar. Glukagon 3485 molekül ağırlıklı lineer bir peptiddir. Glukagon glikojen yıkımına neden olur ve böylece kan glikozunu artırır. Glukagonun dolaşımdaki yarı ömrü 5-10 dakikadır. Bu hormon birçok dokuda yıkılırsa da özellikle karaciğerde yıkılmaktadır. Sempatik etki, alfa hücrelerini uyarak glukagon salgılatır. Çeşitli streslerin ve muhtemelen egzersiz ve enfeksiyonun stimülatör etkileri vardır. Bu da kısmen sempatik sinir sistemi yoluyla sağlanmaktadır (32).

5.2.3. Delta Hücreleri

Delta hücreleri, genellikle alfa hücrelerine yakın olarak yerleşirler. Gümüş nitsüanla arjentaffin reaksiyon gösterirler. Özellikle Hellerstom-Hellman gümüşleme metodu ile spesifik olarak boyanırlar. Hücreler yassılaştırmıştır ve düzensiz şekillidir. İnce sitoplazmik uzantıları vardır (26,33,36).

EM' da çekirdekleri oval veya yuvarlak olarak görülür. Çekirdek matriksi açık olarak görülür. Çekirdekçik genellikle küçüktür. Perinükleer aralık dardır. GER küçük ve birbirinden ayrı sisternalardan oluşmuştur. Mitokondri yuvarlaktır. Mitokondri matriksi boldur ve açık olarak görülür. Golgi perinükleer sitoplazmaya yerleşir.. A ve B hücrelerinin aksine olgunlaşmamış granüller olgunlaşmış olanlara göre daha yoğundur ve granül membranı ile içerik arasında dar ve açık bir aralık vardır. Olgunlaşmamış küçük salgı granülleri golgiden uzaklaşıp olgunlaşmaya başladıkça büyür. İçerikleri daha az yoğun olmaya başlar ve membran çevresine yapışır (40). Sonuç olarak olgun salgı granülleri orta bir yoğunluk gösterirler. İnce granüler içerikleri vardır ve bu içerik membran çevresine yapışmıştır. Granüllerin çapı 368.73 nm'dir (40,41).

Delta hücreleri, somatostatin salgılar. Bu hormon insülin, glukagon ve pankreatik polipeptidi inhibe eder. Etkisini parakrin olarak gösterir. Somatostatin sekresyonu CCK tarafından uyarılabilir. Yine insülin sekresyonunu arttıran uyarılar (glikoz, a.asitler) ile de artar.

5.2.4. PP Hücreleri

Adacıkların periferik bölümlerinde yerleşme eğilimindedirler. Adacık dışında, pankreatik kanalların epitel hücreleri arasında da bu hücelere rastlanır (26,33,36).

EM' da yassılaştırmış veya polihedral şekilli olarak görülürler. Oval yada yuvarlak olan çekirdeklerinin membranları kıvrımlı seyreder. Nükleer matriks az yoğundur. Perinükleer aralık dardır. Çekirdekçik belirgindir. Sitoplazma da elektron yoğun olarak görülür. GER boldur ve birbirine paralel sıralanmış sisternalardan oluşmuştur. GER'in bir bölümü salgı granülleri ve diğer organeller arasına yayılmış olabilir. Mitokondri yuvarlak veya oval şekillidir. Orta derecede yoğun bir matrikse sahiptir. Kristallerin düzensiz olduğu göze çarpar. Golgi kompleksi genellikle büyüktür. Dar olan lümenleri elektron yoğun ve ince granüler materyal ile doludur. Golgi keseciklerinin uç kısımları dilate olmuştur. Muhtemelen olgunlaşmamış salgı granülleri golgi yakınında bulunur. Homojen ve yoğun bir materyal içerir. Dar elektron yoğun yarıkla sınırlayıcı membrandan ayrılır. Salgı granülleri golgiden uzaklaştıkça büyümeye ve sınırlayıcı membranla merkez arasındaki aralığı genişletmeye başlarlar (40). Sonuç olarak olgun granüller yuvarlak, belirgin elektron yoğun bir halo ile merkezden ayrılmış olarak görülür. Genellikle homojen olmayan bir yapı gösterirler. PP hücrelerinin salgı granülleri 394.03 nm'dir (40,41).

PP hücreleri pankreatik polipeptid salgılar. İnsan pankreatik polipeptidi 36 aminoasit içeren düz bir peptiddir (32). Bu salgı pankreasın dış salgısını inhibe eder, safra kesesinin gevşemesine ve safra salgısının azalmasına neden olur (36). Pankreatit polipeptid salgısını proteinli yiyecekler, açlık artırır. Somatostatin ve intravenöz glikoz verilmesi sekresyonunu azaltır (32).

Bazı kaynaklarda bu hücrelere ek olarak başka hücrelerden de bahsedilmektedir. Bunlar serotonin salgılayan enterokromoffin hücreler (EC) (40) ve vazointestinal peptid (VIP) salgılayan D₁ hücreleridir (26).

EC hücrelerinin gümüşleme ile boyanan küçük salgı granülleri bulunur. EM'da salgı granüllerinin ovoid, yuvarlak veya üçgen şekilli, yüksek elektron yoğunluğa sahip ve ince granüler içerikli olduğu görülmüştür. Düzensiz şekilli salgı granüllerinin golgiye yakın olarak bulunması, bu granüllerin henüz olgunlaşmamış granüller olduğu düşündürmüştür. Granül çapları 247.12nm olarak bulunmuştur (40). Salgılanan serotonin vazokonstriktör bir maddedir.

D₁ hücreleri arjentaffin reaksiyon gösterirler. Salgıladıkları VIP glukagona benzer. Glikojenin lizisine sebep olur. Aynı zamanda mide asit sekresyonu ile bağırsağın sekretuar aktivitesini ve motilitesini de etkiler. Bağırsak mukozası tarafından su ve elektrolitlerin sekresyonuna sebep olur. Ayrıca kan damarlarında dilatasyon meydana getirir (30).

6. MATERYAL METOD

6.1. Denekler: Araştırmada ağırlıkları 180-250 gr olan Wistar cinsi Albino 51 sıçan kullanıldı. Deney hayvanları İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Labosıçanuvar Hayvanları Yetiştirme Deneysel Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Denekler rastgele seçilerek aşağıdaki gruplar düzenlendi.

I.Grup: 60 gün alkollü sıvı- diyet ile beslenecek deney grubu (n= 10)

II Grup: 120 gün alkollü sıvı-diyet ile beslenecek olan deney grubu (n= 10)

III Grup: 180 gün alkollü sıvı-diyet ile beslenecek olan deney grubu (n=10)

IV Grup: 60 gün alkolsüz sıvı-diyet ile beslenecek olan kontrol grubu (n=7)

V. Grup: 120 gün alkolsüz sıvı-diyet ile beslenecek olan kontrol grubu (n=7)

VI. Grup: 180 gün alkolsüz sıvı-diyet ile beslenecek olan kontrol grubu (n=7)

6.2. Deneklerin Ortamı: Denekler $22\pm3^{\circ}$ oda sıcaklığında, $50\pm\%10$ nem ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olarak ayarlanmış odaya yerleştirildi. Hayvanlar birbirini görececek şekilde şeffaf olan ayrı kafeslere alındı.

Bütün hayvanlar deneye başlamadan önce ortama adaptasyonlarının sağlanması açısından, aynı bakım koşullarında çeşme suyu ve standart fabrikasyon palet yem ile 1 hafta süreyle beslendiler.

6.3. Diyetin Hazırlanması ve Verilmesi: Deney hayvanlarına alkol içme suyu içerisinde, inhalasyon yoluyla, intragastrik inkübasyonla veya içinde besleyici maddeleri ihtiva eden sıvı diyetlerle verilmeye çalışılmıştır. Bu yöntemlerden uygulanılabilirliği ve sonuçları en iyi olan sıvı diyet teknikleridir.

Sıvı diyet yöntemleri içinde de Liber de Carli yönteminin çok amaçlı diyetlerle karşılaştırıldığında deneysel çalışmalar için en uygun yöntem olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada da Uzbay'ın (42) Liber de Carli'den (43) modifiye ettiği modifiye sıvı diyet (MDS) tekniği uygulandı. MSD'nin ana maddesini, memeliler için temel besin kaynağı olan süt oluşturdu. İnek sütü içine vitamin A ve şeker ilavesiyle ideal bir sıvı-diyet materyali haline dönüştürüldü. MSD: yağ oranı düşük 925 ml inek sütü, 5000 IU vitamin A ve 17 gr şekerden oluşmaktaydı. Bu diyet 1000,7 kcal/l⁻¹ olarak hesaplandı. Sıvı diyet kontrol grupları, deney grupları ile kalori bakımından eş olarak beslendiler. Verilen kalori miktarını sabit tutmak için alkol grubuna eklenen alkolün kalori değeri kadar, şeker diyetten eksiltildi. Alkol grubundaki deneklere, ilk 3 gün %2.4 alkol içeren MSD verildi. Sonraki 3 gün bu alkol konsantrasyonu % 4.8'e yükseltildi. Yedinci gün ise alkol oranı % 7,2'ye çıkartılıp deneyin sonuna kadar bu şekilde devam edildi.

MSD günlük olarak hazırlandı ve her gün aynı saatte deneklere verildi (10.00). Sıçanlar her gün tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Günlük alkol alımları ölçülüp, her sıçanın günde kg başına gr olarak tükettiği alkol miktarı hesaplandı .

6.4. Kan Alkol Seviyeleri: Deneklerden alınan kan örneklerinin serumları, NAD/NADH⁺enzim spektrofotometrik yöntemle (44) çalışılarak, alkol oranları tespit edildi.

6.5. İstatistik: Sonuçlar non- parametrik testlerden Mann- Whitney U testine göre değerlendirildi (45).

6.6. Uygulanacak Histolojik Yöntemler: Işık ve E.M. incelemeler yapılmak üzere hayvanlar servikal dislokasyonla öldürüldüler.

6.6.1 Işık Mikroskopik Yöntemler:

Sıçanlardan alınan pankreasların etraflarındaki yağ dokusu temizlendi. Serum fizyolojik ile yıkandı ve tartıldı. Pankreasları tespit etmek için %10'luk formol, formol saline, Bouin ve merkuri formol salin fiksatifleri kullanıldı. Bouinle tespit edilen dokular hariç, diğerleri çeşme suyu ile, merkuri formol salin tespitliler ise distile su ile yıkandılar. Bouin'li tespitler ise % 70'lik alkolde yıkandı. Dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden sonra dokular parafine gömüldü. Mikrotomla 5-6 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyondan sonra dokulara aşağıdaki boyama metodları uygulandı.

Hematoksilen- Eozin,

Crossman'ın üçlü boyası

Grimelius arjirofil metodu

Kromium Alum Hematoksilen Filoksin (46)

Cason

Toluidin Blue (47)

Gomori'nin gümüş impregnasyon tekniği (48) ve

Verhoeff elastin boyası (49).

Boyanan prepaşıçanlar Olympus BH2 modeli geniş sahalı araştırma mikroskopu ile incelendi. Önemli bulgular mikrofotografi ile tespit edildi.

6.6.2. Elektronmikroskopik Yöntemler:

Elektronmikroskopik incelemeler için alınan örnekler fosfat tamponu ile hazırlanmış % 2,5'lik gluteraldehitte prefikse edildi. Fosfat tamponlu gluteraldehit şu şekilde hazırlandı.

Sodyum fosfat tamponu:

A solüsyonu: 7,164 gr $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Disodyum hidrojen fosfat)+ 100 ml distile su

B solüsyonu: 3,121 gr $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Sodyum dihidrojen fosfat) + 100 ml distile su

A ve B solüsyonları 80'e 20 karıştırıldı. Bu karışımdan 8 ml atılıp yerine 8 ml gluteraldehit konuldu. Böylece % 2,5'lik fosfat tamponlu gluteraldehit elde edilmiş oldu. Dokular fosfat tamponlu gluteraldehitte 0-4 °C'de 24 saat fikse edildi. Ön tespitten sonra fosfat tamponu ile 3 defa 5'er dakika süre ile yıkandı. Dokular tampondan alındıktan sonra; bir gün önceden %2'lik olarak hazırlanmış Osmium tetroksitte 1 saat 4 °C'de tespit edildi. %2'lik osmium tetroksit solüsyonunun hazırlanması: Osmium tetroksit ampulü yıkandı. Işık almaması için kahverengi cam şişede 5 ml distile su içine 100 mg'lık ampul kırıldı ve buzdolabına konuldu. Fosfat tamponundan bir kısım ve %2'lik osmiumdan bir kısım alınıp karıştırıldı.

Dokular tespit edildikten sonra fosfat tamponu ile yıkandı. Daha sonra

%50'lik alkolde	15 dak
%60'lık alkolde	15 dak,
%70'lik alkolde	15 dak
%80'lik alkolde	15 dak
%100'lük alkolde	15 dak

%100'lük alkolde

15 dak

Propilen oksitte

10 dak

bekletilerek dehidrasyon yapıldı. Dehidrasyona olan doku parçaları gömmeden önce bir kısım araldit ve bir kısım dodenil süksinik anhidrit (DDSA)'den oluşan karışımda 24 saat rotatorda döndürüldü. Bunun amacı gömme solüsyonlarının doku içerisine etkin ve uniform şekilde nüfuzunu sağlamaktı. EM'ta 500 A°kadar kalınlıkta oldukça ince kesitler alabilmek için yumuşak olan parafin yerine daha sert olan gömme materyalleri kullanmak gerekiyordu. Bunun için en çok araldit, epon ve vestopol kullanılır. Biz gömmek için araldit kullandık. Kullandığımız gömme materyalini şu şekilde hazırladık:

Araldit resin	CY-212	30 ml
DDSA	HY- 964	30 ml
Dimetilbenzilamin	DY- 064	1,5 ml
Dibutilfitalat		1,5 ml

İnce bir pens yardımıyla alınan doku parçaları jelatin kapsüllerin dip kısımlarını ortalayarak yerleştirildi ve gömme materyali ile dolduruldu. Hazırlanan bloklar 40 °C'lik etüvde 24 saat, 60°C'lik etüvde 48 saat bırakılıp polimerizasyonu sağlandı. Dokuların yavaşça soğuması için etüv kapatıldı ve bloklar içinde bırakıldı. Daha sonra bloklar üzerindeki jelatin kapsül çıkarıldı ve traşlanıp 1'er mikronluk kesitler alındı. Bu yarı- ince kesitler toluidin blue ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Daha sonra 300-700A°'luk ince kesitler bakır gridler üzerine alındı. Uranil asetat ve kurşun sitiesanla boyandıktan (50) sonra JEOL 100 1972 model EM ile incelenip, fotoğraflandı.

7. BULGULAR

7.1.Vücut ve Pankreas Ağırlıkları

Deneye başlamadan önce ve deneyden sonraki 2, 4, 6 aylık alkol ve sıvı-diyet grubundaki hayvanların ağırlıkları gr cinsinden Tablo 1’de gösterilmiştir.

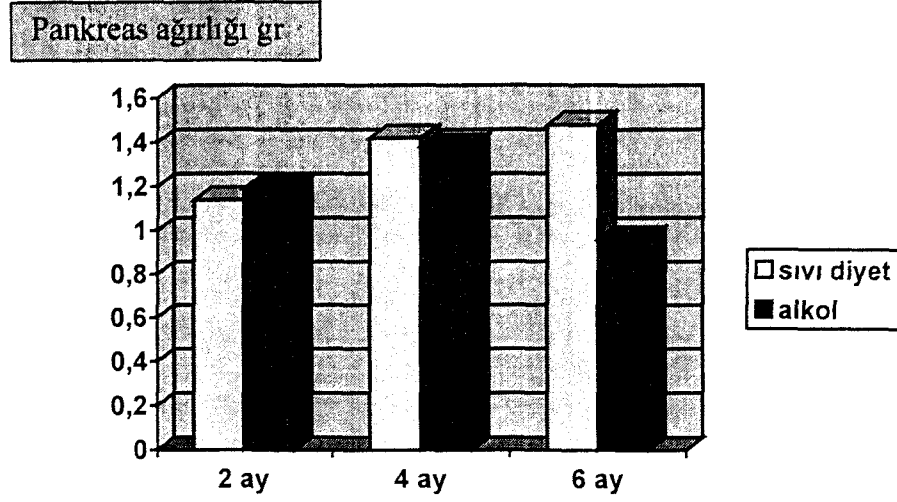
Gruplar	2 ay	4 ay	6 ay
Alkol			
Başlangıç	245.81 ± 27.10	244.38 ± 26.33	268.08 ± 18.93
Bitiş	246.67 ± 36.86	272.88 ± 42.31	281.64 ± 31.40
Sıvı- Diyet			
Başlangıç	219.00 ± 7.82	248.00 ± 31.58	269.67 ± 9.07
Bitiş	304.33 ± 25.03	297.00 ± 23.03	331.00 ± 5.20

Tablo 1

Mann Whitney U Testi $p < 0.05$

Alkol grubundaki hayvanlar ile sıvı- diyet grubundaki hayvanların ağırlığı ve kilo artışı arasındaki fark Mann Whitney U testine göre anlamlı bulundu. Buna göre alkol grubu sıvı- diyet ile karşılaştırıldığında vucut ağırlığı kazanımında ve ağırlık kazanımı açısından 2. 4 ve 6 aylık alkolik sıçanlarda azalma tespit edildi. Deneyin sonuna kadar alkol grubundan 3 hayvan ölürken, sıvı- diyet grubunda ölen hayvan olmadı.

Alkol ve sıvı-diyet gruplarındaki sıçanların pankreas ağırlıklarında Mann Whitney U testine göre karşılaştırıldı (Grafik 1).



Grafik 1: Alkol ve sıvı-diyet gruplarının gr cinsinden pankreas ağırlıkları.

* 6 ay alkolikler için $p < 0.05$

2 ve 4 aylık alkol ve sıvı- diyet gruplarının pankreas ağırlıkları arasında bir fark bulunmazken 6 aylık alkol ve sıvı diyet grupları arasındaki fark önemli bulundu.

7.2. Aldıkları Diyet Miktarı:

Alkol grubu sıçanlar günde ortalama 69 ml diyet tüketirken, sıvı- diyet grubundaki sıçanlar günde ortalama 81 ml tükettiler. Alkol ve sıvı- diyet grubundaki sıçanların diyetlerindeki kalori değeri birbirine eşit olarak hazırlanmıştı. Alkol grubunun günlük tükettiği diyet baz alınarak, günde ortalama aldığı alkol gr olarak hesaplandı. Buna göre alkol grubu 15.25 ± 3.27 gr/gün alkol tüketti. Alkollü sıvı diyet ve alkolsüz sıvı diyet alan sıçanların günlük ortalama tükettikleri diyet miktarı Tablo 2'de belirtilmiştir.

	2 ay	4 ay	6 ay
Alkollü MSD	68.24±14.22	69.36±15.54	69.52±13.78
Alkolsüz MSD	79.88±14.48	81.75±11.75	83.39±10.59

Tablo 2: Alkol ve sıvı-diyet alan sıçanların ml cinsinden tükettikleri günlük ortalama diyet.

7.3. Işık Mikroskopik Bulgular

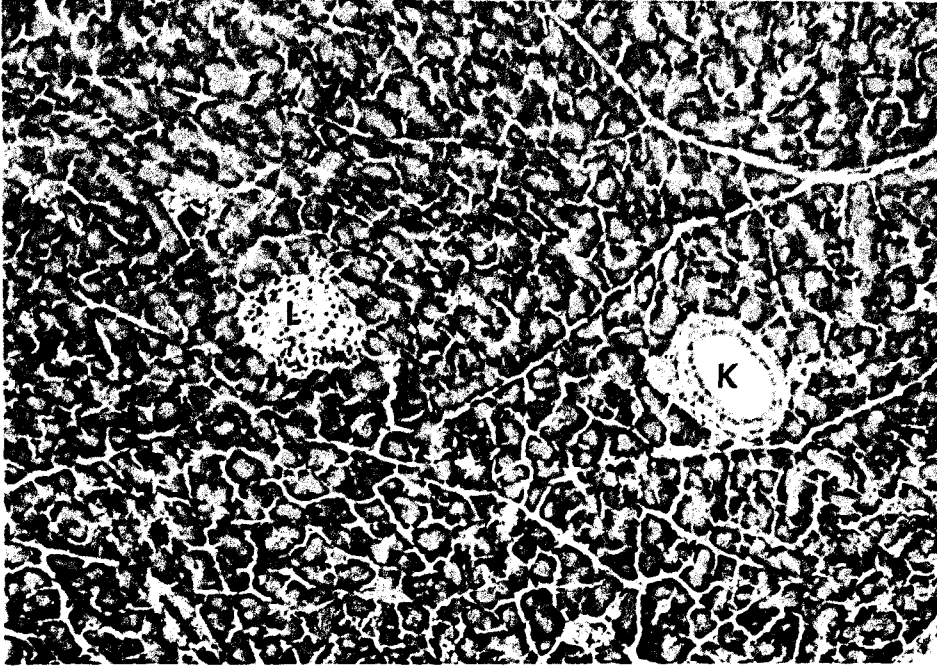
Alkolik sıçanların asinuslarında bir atrofi gelişip gelişmediğini anlamak için bütün gruplarda asinus ve onları oluşturan hücreler 30 alanda sayıldı (BH2 Olympus mikroskopta X100'de her alan 0.01 mm²). Buna göre alkoliklerde alkol süresine bağlı olarak birim kareye düşen asinus ve hücre sayısında azalma bulundu (Tablo 3). Altı aylık alkoliklerde hücreler ve çekirdekleri büyümüştü. Dolayısıyla bunlardan meydana gelen asinusların çapları da sıvı-diyetlerinkine göre daha artmıştı.

	2 ay	4 ay	6 ay*
Asinus**			
Alkol	18.31 ± 2.81	14.17 ± 4.18	12.96 ± 4.57
Sıvı- diyet	17.25 ± 6.71	16.02 ± 5.13	15.71 ± 2.19
Hücre**			
Alkol	76.31 ± 2.90	52.58 ± 5.71	47.15 ± 7.51
Sıvı- diyet	71.33 ± 5.66	66.25 ± 2.31	69.14 ± 3.18

Tablo 3: Alkol ve sıvı-diyet alan sıçanlarda birim kareye düşen asinus ve hücre sayısı

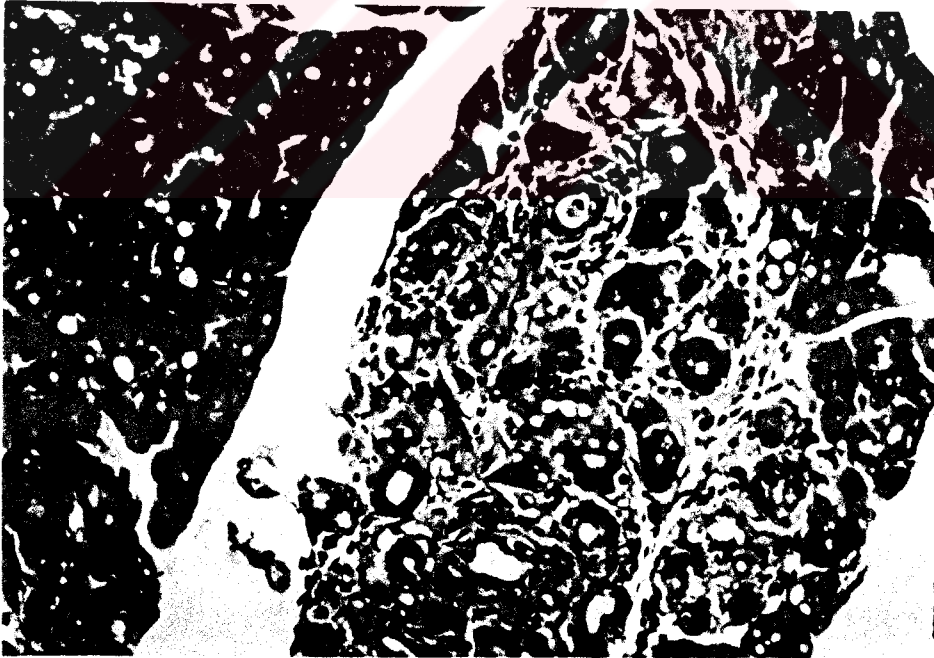
Mann Whitney U Testi * p<0.05 ** 0.01 mm²'deki sayısı

Rutin H-E ile boyanan kesitlerde, sıvı-diyet kontrollerin pankreaslarında ekzokrin ve endokrin kısım incelendi. Ekzokrin asinuslarda seröz hücreler ve kanal sistemi; endokrin kısımda Langerhans adacıkları normal görünümdeydi (Resim 1).



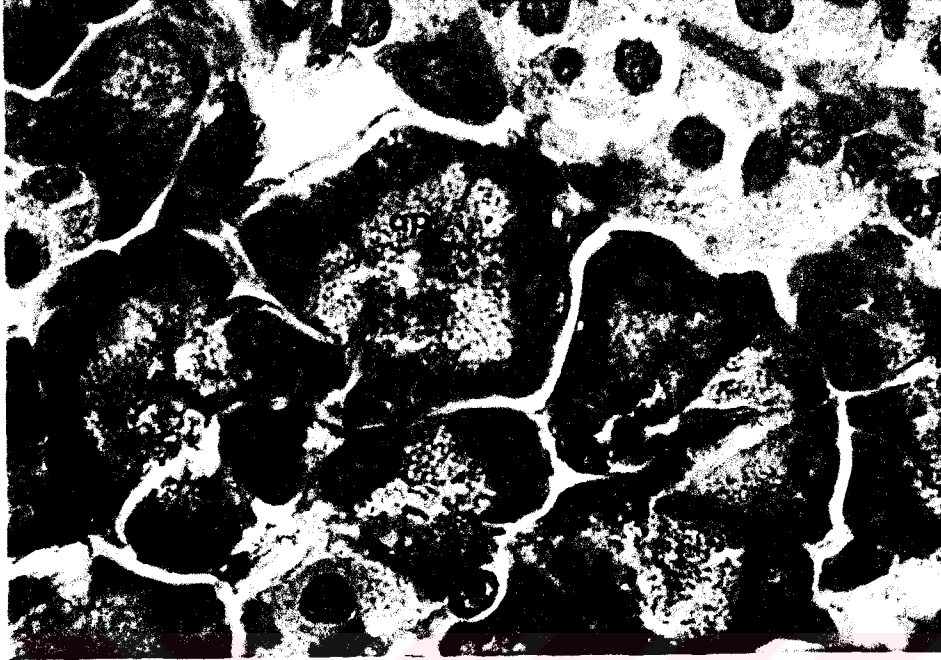
Resim1: Sıvı-diyet grubunda, pankreasın genel görünümü. L: Langerhans adacığı; K: Boşaltma kanalı. H&E. X10.

Alkolik grupların tetkikinde ise asinus yapılarında bozukluklar (Resim 2) ve asinus yapıları arasındaki bağ dokuda artış gözlemlendi.



Resim 2: Alkol grubunda pankreasın görünümü. Ok: bozulmuş asinus; I: genişlemiş asinus lümeni. Crossman'ın üçlü boyası X20.

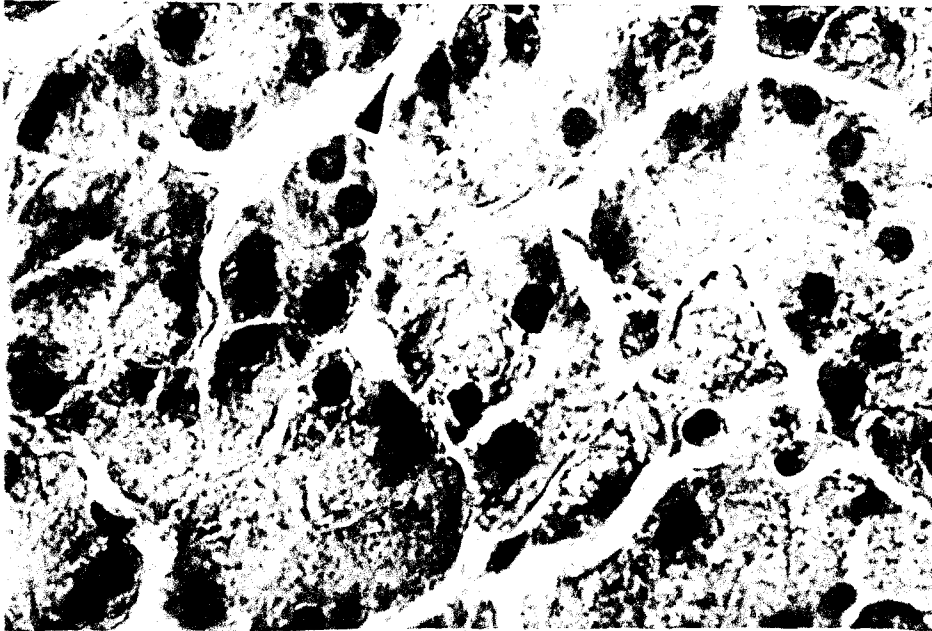
Altı aylık sıvı- diyet kontrol grubunda asiner hücreler apikalde zimogen granüllerden dolayı asidofilik, bazalde ise bazofilik olarak izlenmekteydi (Resim 3).



Resim 3: Sıvı-diyet grubunda asinusların görünümü. ap: apikalde zimogen granüller.

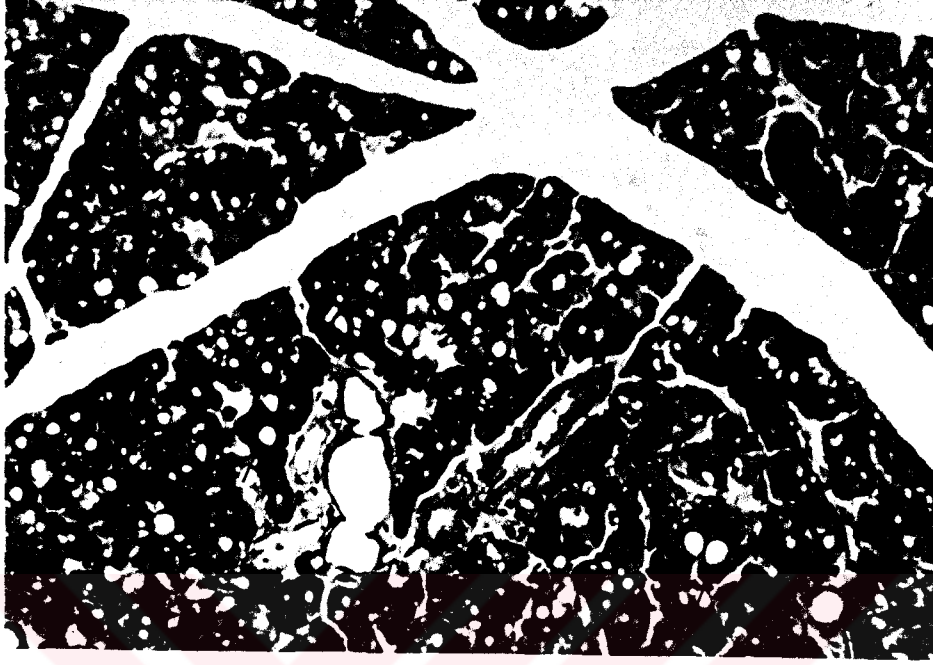
H&E X100

Alkol grubunda zimogen granüllerin sıvı- diyet kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi. Altı aylık alkol grubunda yer yer asiner hücrelerin seröz özelliğini kaybettiği ve H-E boyamalarında açık renkte boyandığı görüldü (Resim 4).



Resim 4: Alkolik grupta asinusların görünümü. H&E. X100

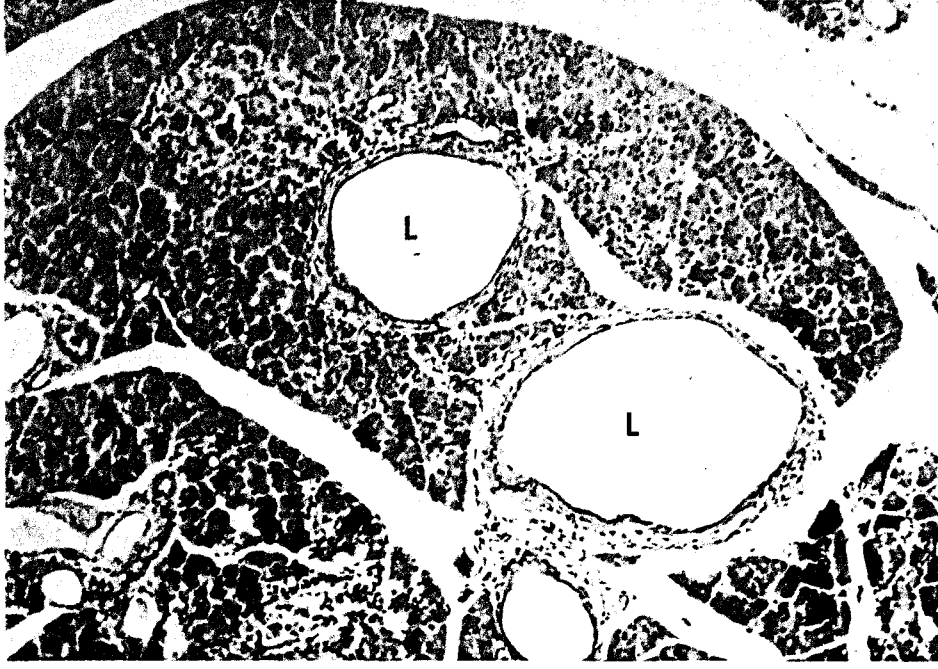
Göze çarpan diğer bir bulgu; 4 ve 6 aylık alkol grubunda intrasellüler olarak izlenen vakuolize yapılarıdır (Resim 5). Sıvı- diyet gruplarında vakuolize yapılara rastlanmadı.



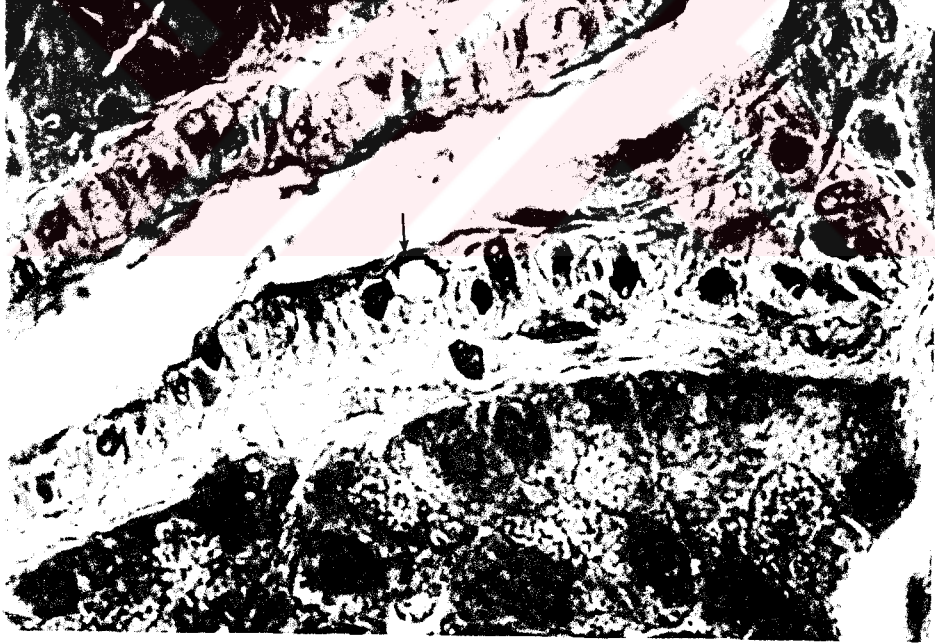
Resim 5: Alkolik grupta, ekzokrin pankreasta yaygın olarak görülen vakuoller. L: Langerhans adacığı; ok: vakuoller. Crossman'ın üçlü boyası X20.

Ekzokrin pankreasta kanallar 2 ve 4 aylık alkolik grupta sıvı- diyet kontrollerde birbirine benzerlik gösteriyordu. Ancak 6 aylık alkolik grupta intralobüler ve interlobüler kanalların aşırı genişlediği (Resim 6). bu grupta ayrıca kanalların epitelinde de değişiklikler izlendi. Kanal epiteli hücrelerinin kısımlarında yer yer vakuoller tespit edildi (Resim 7).

Epitelin boyunda da 6 aylık alkol grubunda farklılık vardı. Sıvı- diyet grubunda kübik epitelle döşeli olarak izlenen kanalların, 6 aylık alkolik gruplarında yassı epitelle döşeli olduğu görüldü (Resim 8). Bazı kanalların etrafında belirgin bağ doku artışı izlendi (Resim 9).

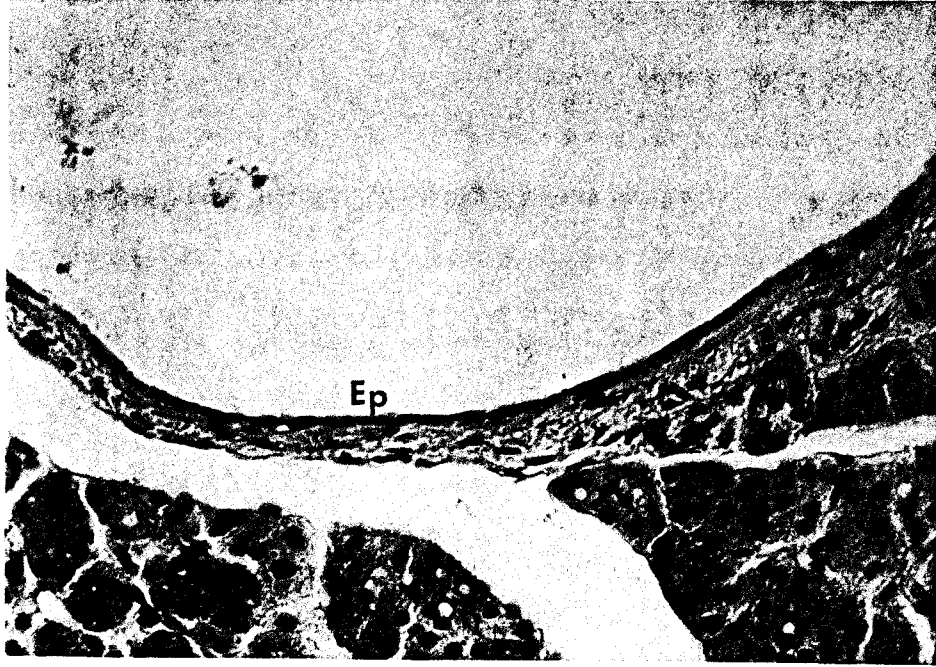


Resim 6: Alkolik grupta genişlemiş kanalllar. L: lümen. H&E X10.

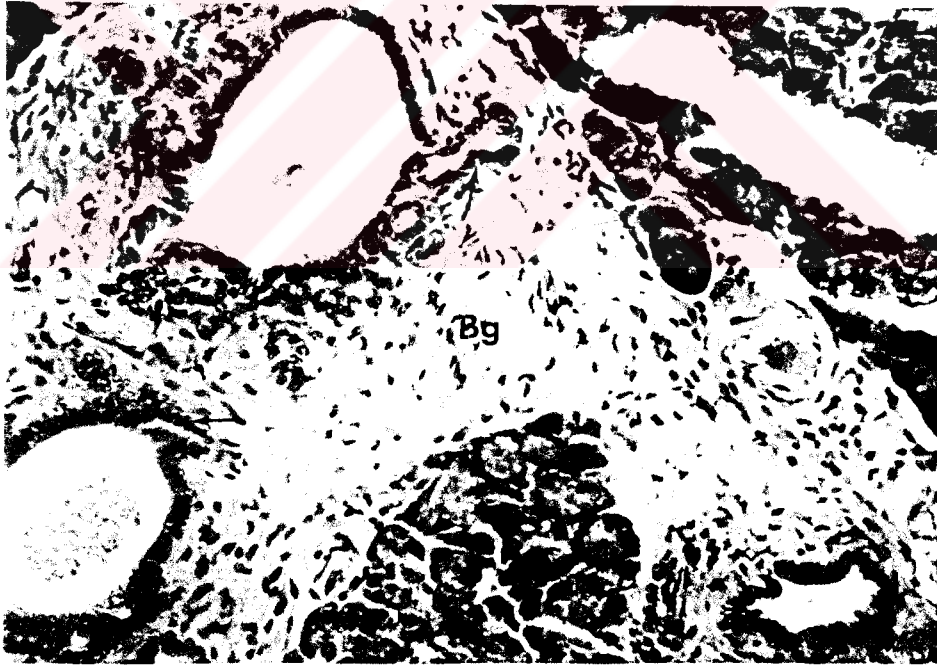


Resim 7: Alkolik grupta kanal epitelinin apikalinde vakuoller. Ok: vakuoller.

Kromium Hem. Filoksin X100.

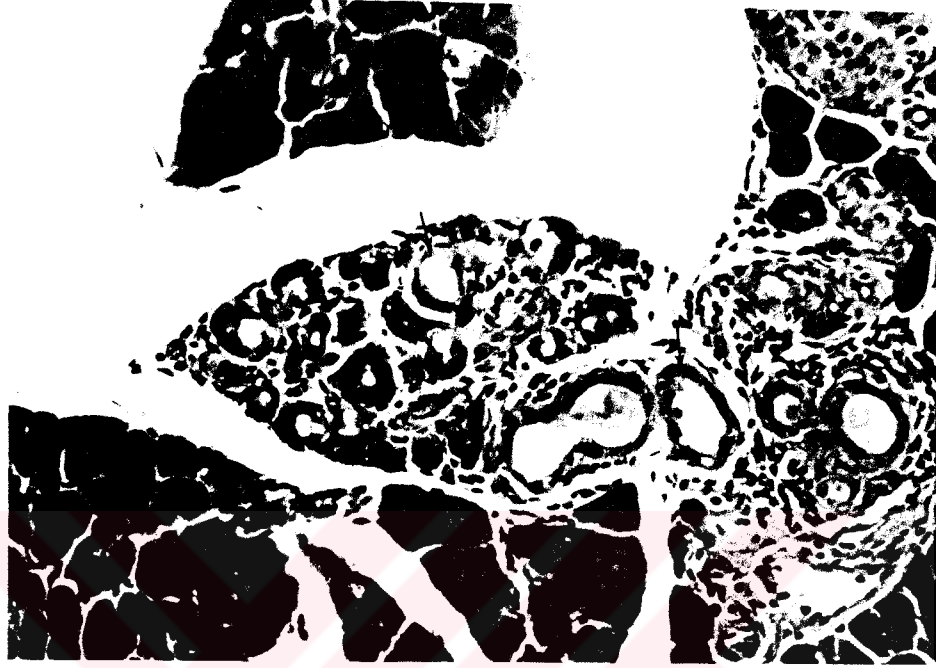


Resim 8: Alkolik grupta kanal epitelinin yassılaşması. Ep: yassılaşan epitel hücreleri. H&E X40.



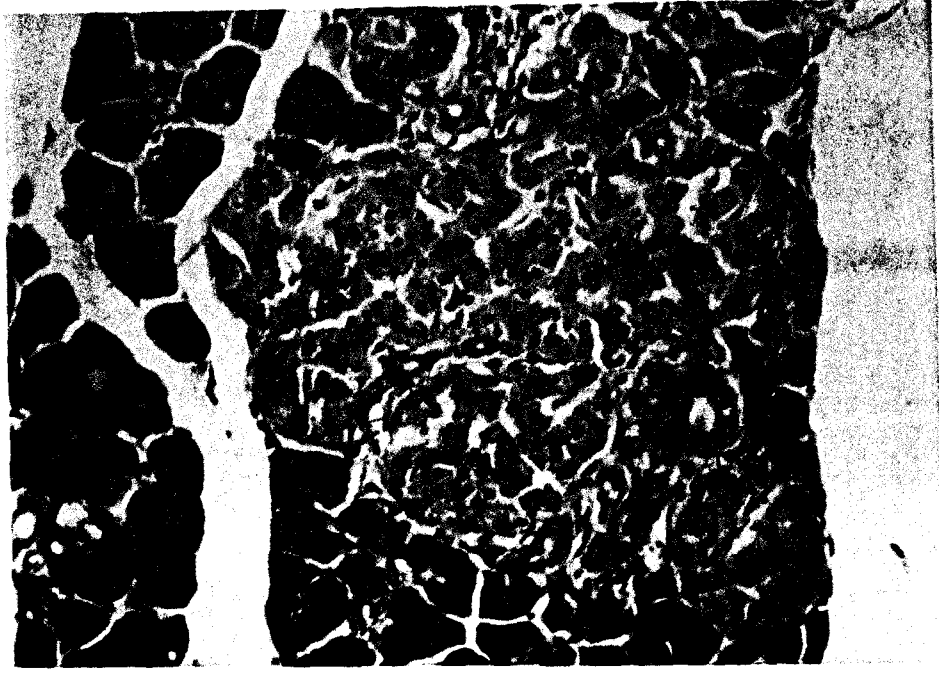
Resim 9: Alkolik grupta kanalların etrafındaki baē doku artışı, kanla duvarında düzensizleşme ve yer yer genişleme (ok). Bē: baē dokusu. Cason Hem. X20.

Altı aylık alkolik grupta parankima içinde yer yer kanal oluşumlarına rastlandı (Resim 10). Ayrıca bu kanal proliferasyonu Langerhans adası çevresinde ve içinde de izlendi (Resim 11). Bazı kanalların lümenlerinde salgı artıkları mevcuttu.

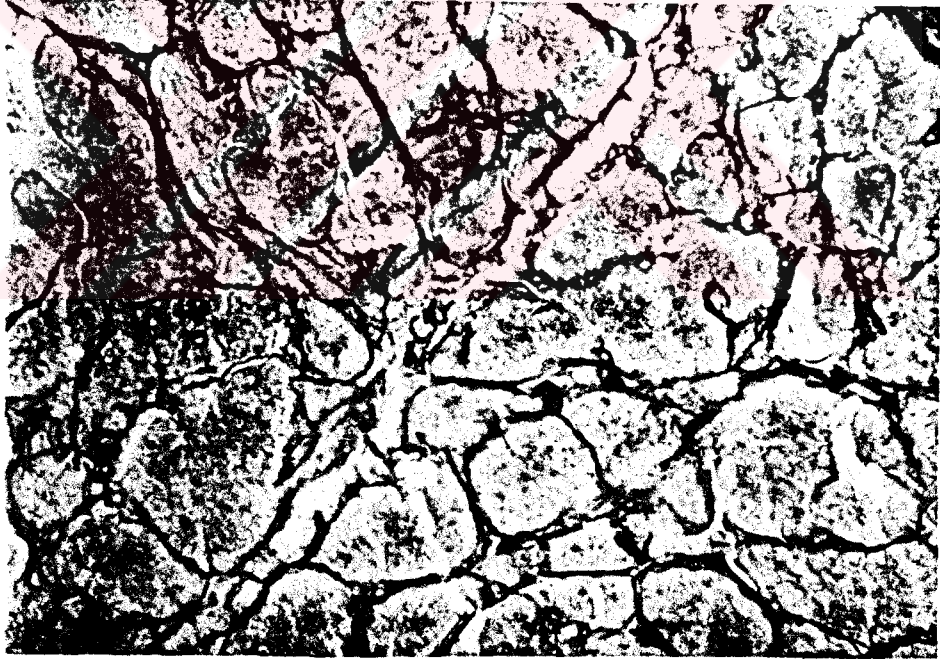


Resim 10: Alkolik grupta asinusların kanallara dönüşümü. Ok: asinustan köken alan kanal oluşumu. Crossman'ın üçlü boyası X20.

Pankreasta Gomori'nin gümüşlemesi ile retiküler fibriller, asinusların langerhans adacıklarının, kanalların, damarların ve sinir liflerinin etrafında izlendi. Ayrıca inter lobüler alanda da retiküler iplikler mevcuttu. Sıvı- diyet kontrollerde retiküler fibriller ince ve düzgün seyirliydi (Resim 12). Retiküler fibriller alkolik gruplarda kalındı ve dallanmalar gösteriyordu. Asinusu oluşturan hücrelerin arasına kadar uzanarak ağısı bir yapı oluşturuyordu (Resim 13).



Resim 11: Alkolik grupta, Langerhans adacığı içindeki kanal oluşumu (oklar). Crossman'ın üçlü boyası X20.



Resim 12: Sıvı- diyet grubunda, asinuslar etrafındaki retiküler ipliklerin görünümü. Gomori'nin gümüşlemesi X100.

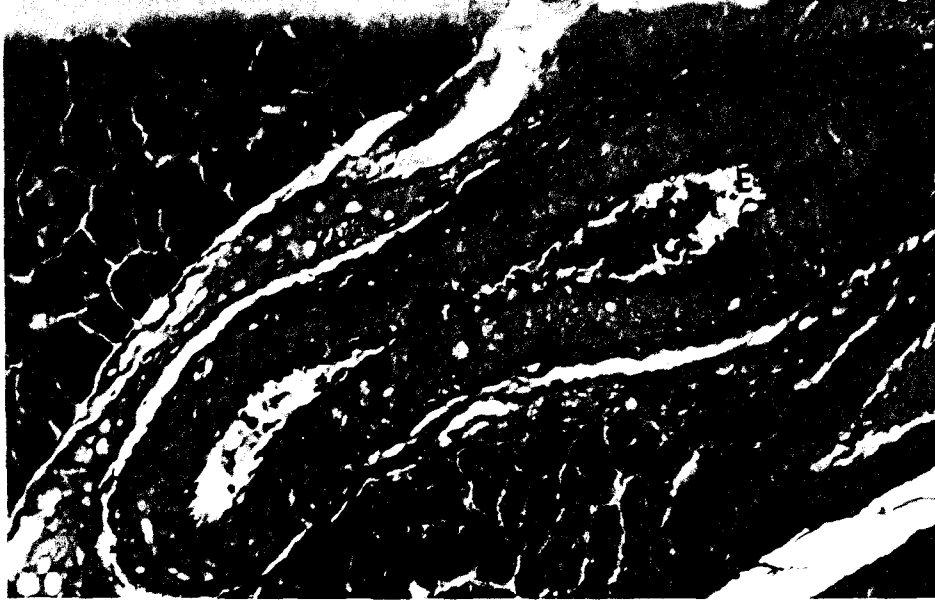
İki aylık alkolik sıçanlardan başlamak üzere bütün alkol gruplarında sıvı- diyet kontrollere göre retiküler fibrillerin miktarında ve dağılımında bir artış tespit edildi (Resim 13). Retiküler fibrillerin daha çok asinus, intralobüler alandaki sinir liflerinin, damar ve kanalların etrafında arttığı gözlemlendi. İnterlobüler alanda sıvı- diyet kontrollere göre alkoliklerde belirgin bir artış izlenmedi.



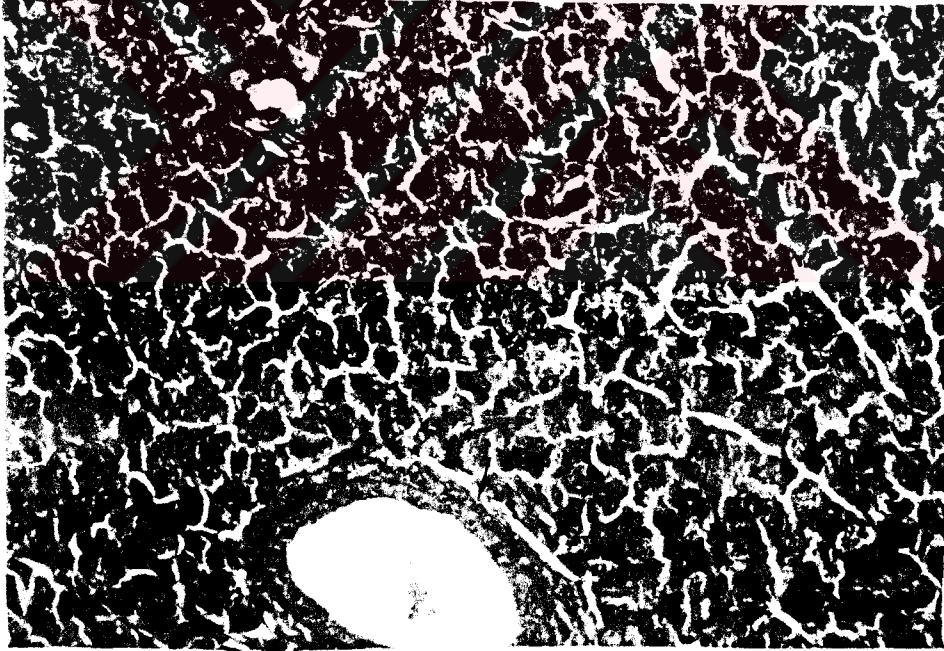
Resim 13: Alkolik grupta, asinuslar etrafındaki retiküler ipliklerin görünümü (ok), Sn: sinir lifi kesiti. Gomori'nin gümüşlemesi X100.

Dokudaki elastik fibrilleri göstermek için Verhoeff boyası kullanıldı. Elastik iplikler siyah ve belirgindi. Pankreasta elastik fibriller damar duvarındaki lamina elastika interna ve adventisyasında kıvrımlı şekilde (Resim 14), kanal etrafındaki bağ dokuda daha seyrek ve az kıvrımlı olarak izlendi. Elastik ipliklerin miktarında ve dağılımında alkol ve sıvı- diyet grubu arasında belirgin bir değişikliğe rastlanmadı. Kollajen ipliklerin izlenmesi içinde Verhoeff boyası kullanıldı. Kollajen iplikler

pankreasın kapsülünde, Langerhans adası çevresinde, damar ve kanalların etrafında ve sinir lifleri çevresinde izlendi (Resim 14,15).



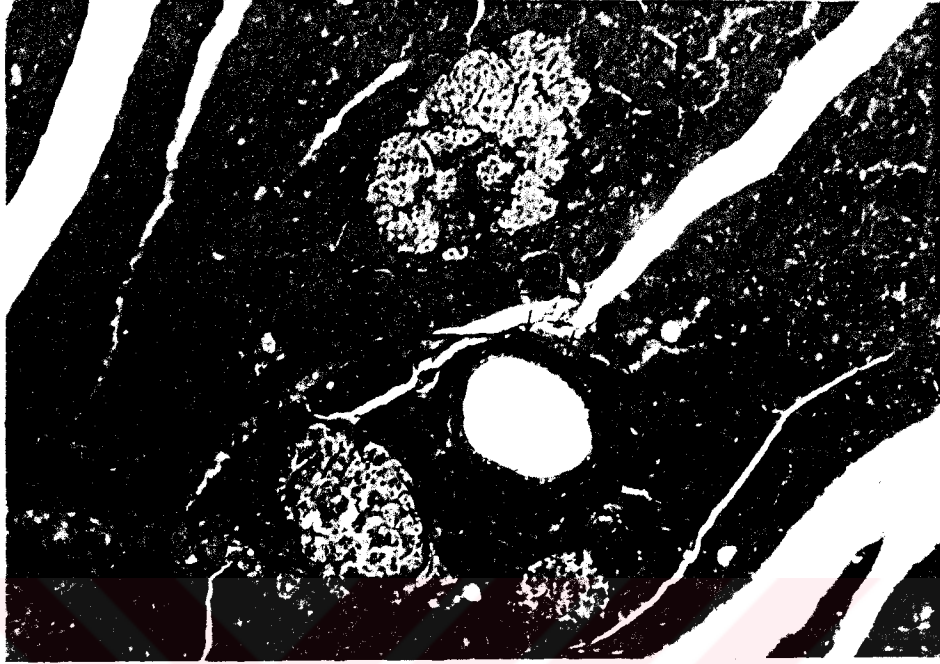
Resim 14: Alkolik grupta, damarın lamina elastika internasında, elastik ve etrafında kollajen iplikler. E: elastik iplikler; kol: kollajen iplikler. Verhoeff boyası X20.



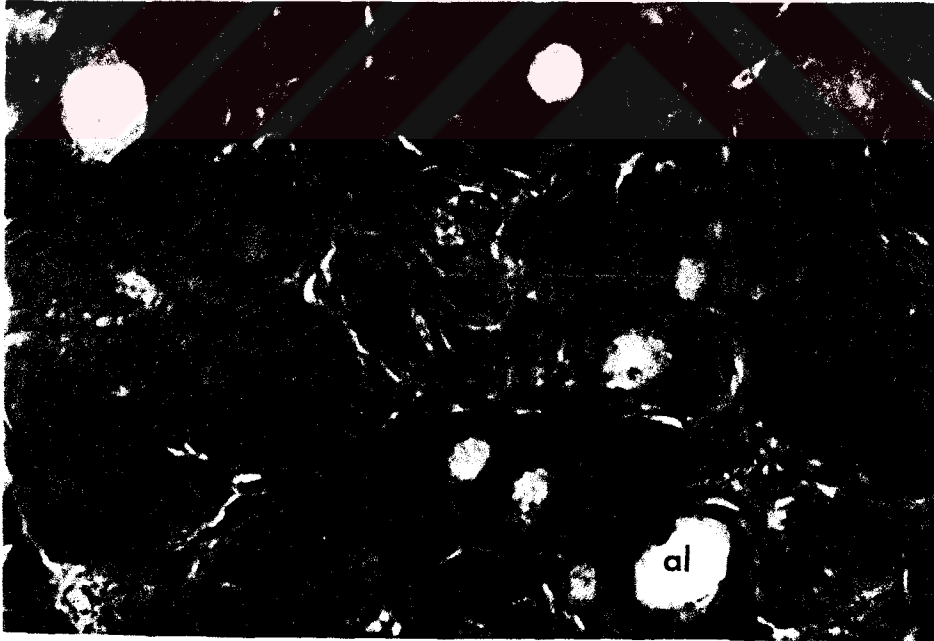
Resim 15: Sıvı- diyet grubunda kanal ve Langerhans adası çevresindeki kollajen iplikler (ok). Verhoeff boyası X20.

İki aylık alkol ve sıvı- diyet grupları arasında kollajen iplik organizasyonunda belirgin bir fark görülmedi. Dört aylık alkoliklerde kollajen ipliklerin kanalların

etrafında sıvı- diyetlere göre arttığı gözlemlendi. Altı aylık alkoliklerde ise kollajen ipliklerin yoğunluğu kanalların, Langerhans adası ve asinusların çevresinde sıvı- diyetlere göre artmış olarak bulundu (Resim 16, Resim 17).



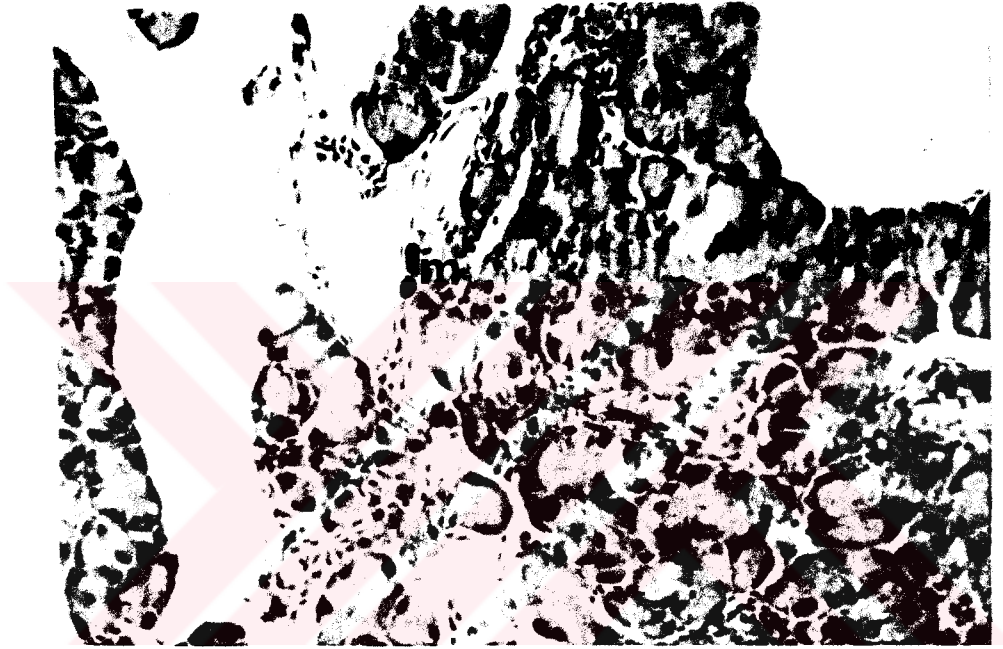
Resim 16: Alkolik grupta, kanal ve Langerhans adası çevresindeki artmış kollajen iplikler. Ok: kollajen iplikler. Verhoeff boyası X10.



Resim 17: Alkolik grupta, asinuslar etrafındaki kollajen iplik yoğunluğu ve genişlemiş asinus lümenleri (al), ok: kollajen iplikler. Verhoeff boyası X100.

Alkolik 6 aylık sıçanlarda asinus lümenlerinin yer yer genişlediği gözlemlendi. Bu bulgu alkol ve sıvı- diyet diğer gruplarda mevcut değildi (Resim 2,17).

Alkolik pankreasta mast hücrelerinin durumu Toluidin Blue boyası ile araştırıldı. Mast hücreleri toluidin mavisi ile metakromatik olarak boyanan sitoplazmik granülleri ile tanındılar. Mast hücreleri pankreasta kan damarları ve kanalların etrafında, yer yer de asinus aralarındaki ve lobüller arasındaki bağ dokuda izlendi (Resim 18).



Resim 18: Sıvı- diyet grubunda mast hücre (m) görünümü. Toluidin blue X20.

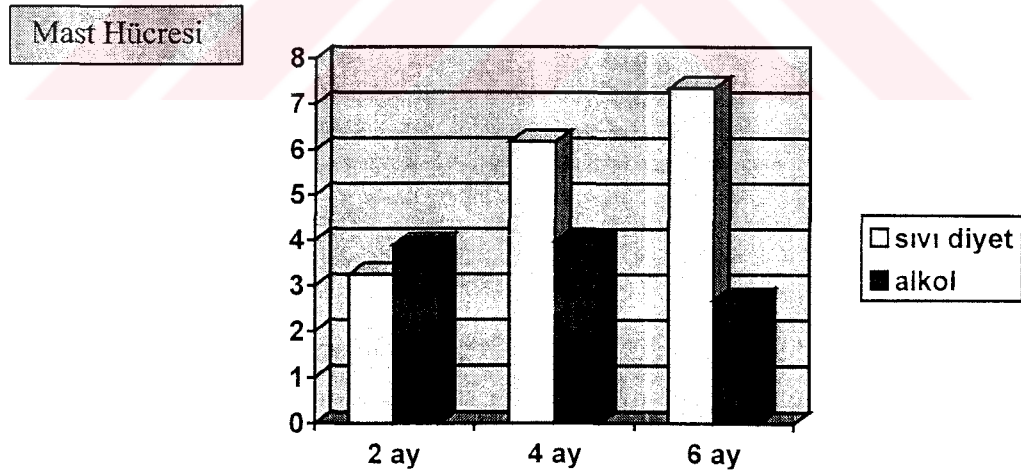
Alkolik grupta ise histolojik kesitlerde nadiren izlendiler (Resim 19).

Alkolün mast hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmak için birim alana düşen mast hücresi sayısı hesaplandı. Bunun için her gruptaki üç preparattan 10'ar alan sayıldı ve bunların grup başına ortalamaları alındı (BH2 Olympus mikroskopta X10'da bu alan 1 mm²). Buna göre 2 aylık alkol ve sıvı-diyet grubunda mast hücrelerinin görünüm ve sayıları benzerdi. Dört ve altı aylık alkoliklerde ise mast

hücre popülasyonunda alkole maruz kalma süresi uzadıkça sıvı- diyet kontrollere göre azalma bulundu (Grafik 2).



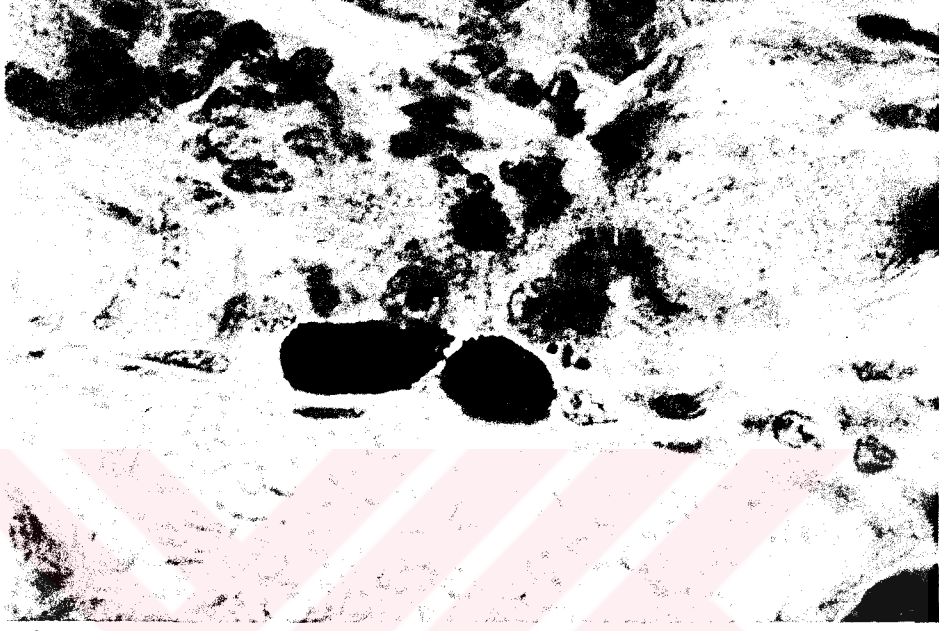
Resim 19: Alkolik grupta mast hücre (m) görünümü. Toluidin blue X20.



*4 ve 6 aylık alkolik grupta $p < 0.05$

Grafik 2: Alkol ve sıvı-diyet gruplarındaki ortalama mast hücre sayıları

Ayrıca sıvı- diyet grubundaki mast hücrelerinin sitoplazmaları granüllerle dolu olarak izlenmesine rağmen (Resim 20), alkol grubundaki mast hücrelerinde alkol tüketimi ile artan bir degranülasyon izlendi. Alkoliklerde mast hücre sitoplazmalarındaki granüller azalmış olduğu için çekirdekleri ekzantrik olarak görülmekteydi (Resim 21).

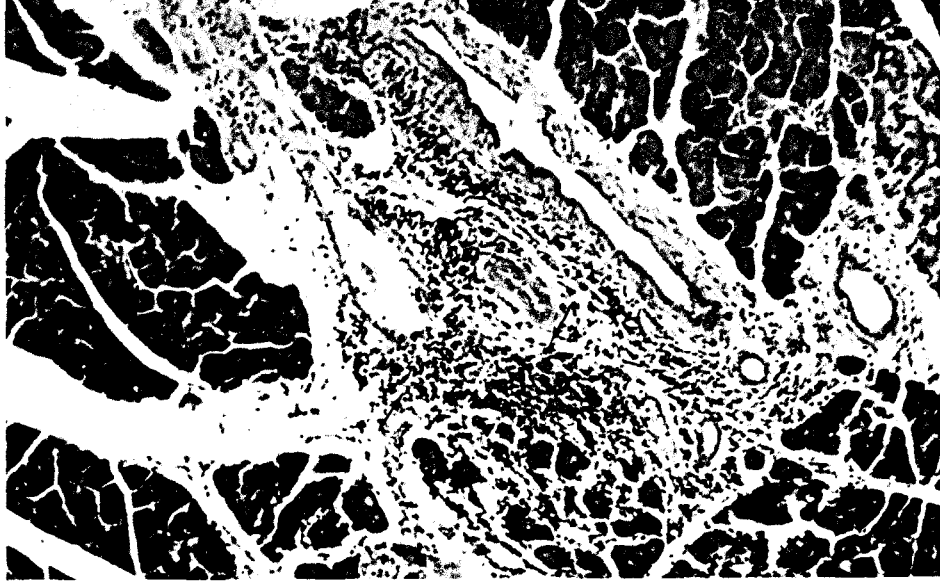


Resim 20: Sıvı- diyet grubunda granüllerle dolu mast hüç. Toluidin blueX100



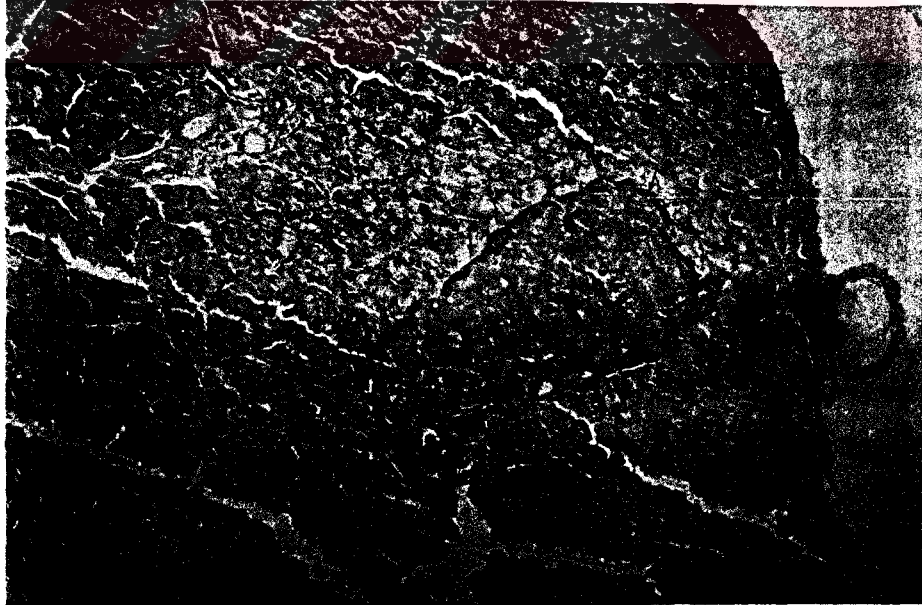
Resim 21: Alkolik grupta degranüle mast hücresi. Toluidin blue X100.

Alkolik grupta 4 ve 6 aylık sıçanlarda parankim içinde lenfosit infiltrasyonuna rastlandı. İki aylık alkol grubunda ve sıvı- diyet gruplarda bu tarz bir tablo izlenmedi (Resim 22).



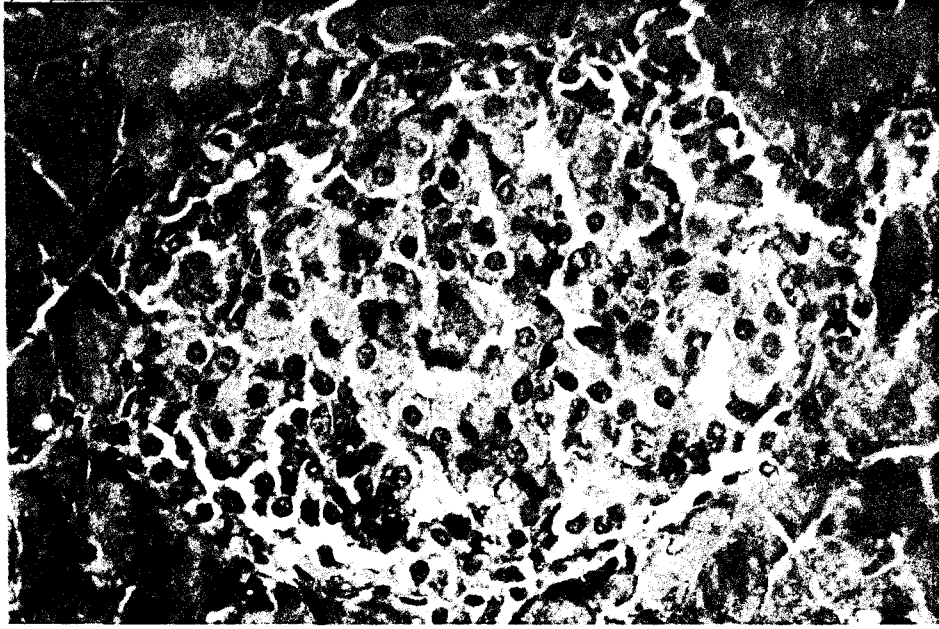
Resim 22: Alkolik grupta asinus ve kanalların etrafında görülen lenfosit infiltrasyonu (ok). Cason Hematoksilen X10.

Pankreasın endokrin kısmı incelendiğinde, Langerhans adasını oluşturan hücrelerde vakuolleşme izlenmedi. Grimelius ile boyanan kesitlerde alfa hücreleri alkolik ve sıvı- diyetlerde adacığın periferinde siyah boyalı olarak izlendiler (Resim 23).



Resim 23: Alfa hücrelerinin genel görünümü (oklar). Grimelius X10

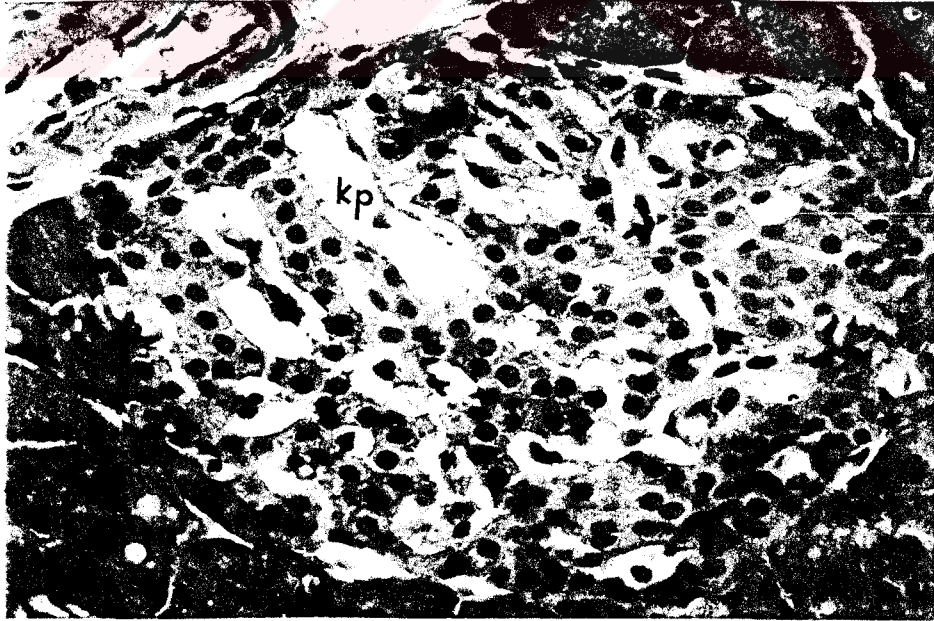
Kromium Alum Hematoksilen Phloksin ile de pembe boyalı olarak ayırt edildiler (Resim 24).



Resim 24: Adacığın periferinde pembe sitoplazmaları ile seçilen Alfa hücreleri (ok).

Kromium Alum Hematoksilen Filoksin X40.

Langerhans adacıklarında alkolle beliren en önemli değişiklik kapiller damarlarda gözlemlendi. Alkolün küçük kan damarları üzerine direkt etkisinin bir sonucu olarak adacıklardaki kan damarlarında genişlemelere rastlandı (Resim 25).



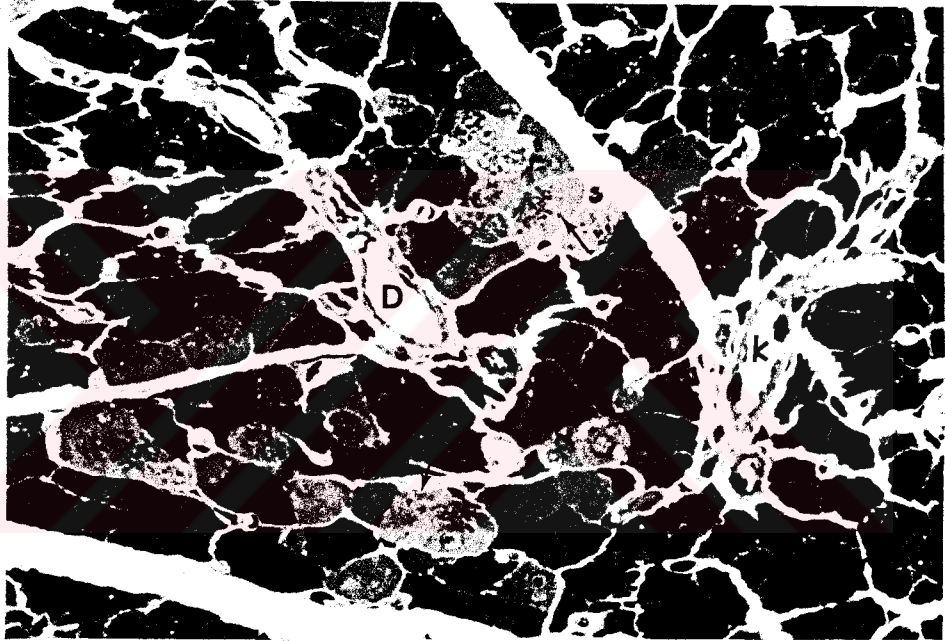
Resim 25: Alkolik grupta Langerhans adacığı içindeki genişlemiş kapiller damarlar (kp). H&E X10.

7.4. Yarı- İnce Kesitler

Kontrol grubundan hazırlanan yarı- ince kesitlerde pankreasın normal histolojik yapısını koruduğu izlendi.

Alkolik gruptan hazırlanan yarı- ince kesitler Toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendiler. Bu kesitlerde de aynı patolojik bulgular mevcuttu.

Yarı- ince kesitlerde, alkolik sıçanlarda asiner hücrelerin yer yer özelliklerini kaybetmiş, normalden daha büyük, açık renkte boyanan hücreler olarak izlendiler (Resim 26).

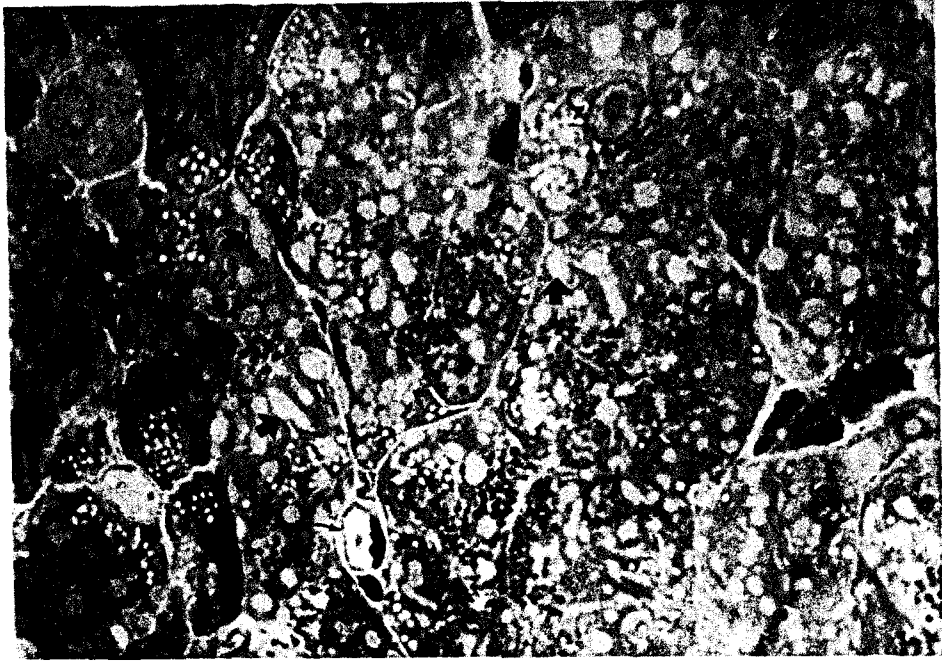


Resim 26: Alkolik grupta izlenen, büyük asiner hücreler (ok). D: damar; k: kan damarı. Toluidin blue X40.

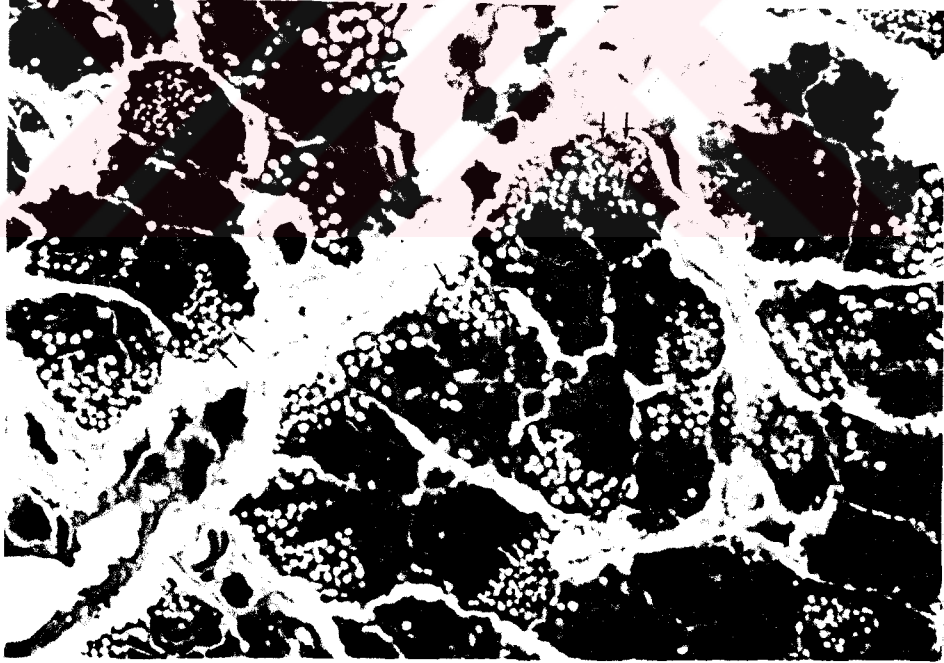
Bu hücrelerde vakuoller bazalde, koyu mavi olarak boyanmış zimogen granüller apikalde, yağ damlacıkları ise sitoplazmada gelişigüzel dağılmış olarak izlendi (Resim 27).

Yarı- ince kesitlerde vakuolleşme küçük, konturları belirgin yapılar olarak izlendiler. Daha çok asiner hücrelerin bazal kısmında, çekirdek altında yerleşim

gösteriyorlardı. Vakuollere sıvı- diyet ve 2 aylık alkol gruplarında rastlanmadı (Resim 28).

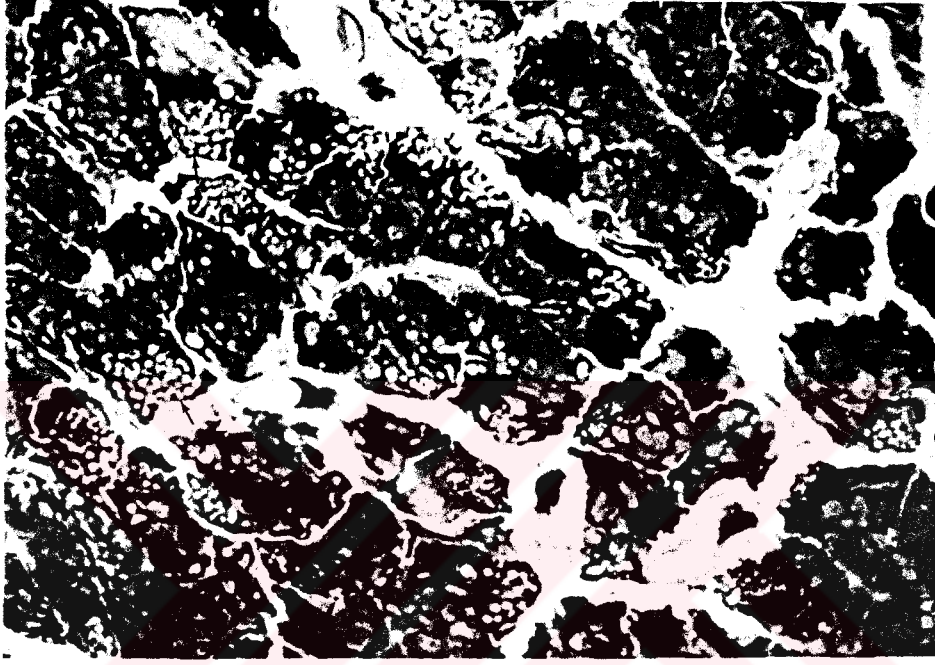


Resim 27: Alkolik gruptaki dev hücreler. Ç: çekirdek, büyük ok: yağ damlacıkları; küçük ok : kapiller. Toluidin blue X100.



Resim 28: Alkolik grupta daha çok asiner hücrelerin bazalinde toplanan vakuoller (oklar). Toluidin blue X100

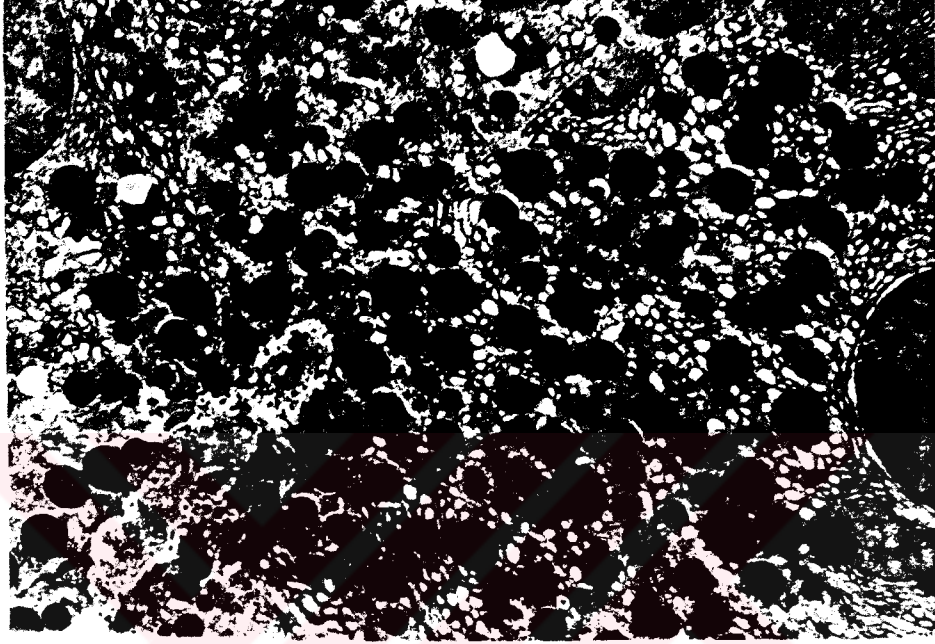
Yarı- ince kesitlerde dikkati çeken diğer bir bulgu; açık yeşil renkte, konturları düzensiz ve hücre içerisinde yaygın olarak bulunan oluşumlardı. Bu oluşumlar hemen hemen tüm sitoplazmayı dolduracak kadar fazla sayıda, irili-ufaklı ve belli bir şekil göstermediği tespit edildi. Bu oluşumlar muhtemelen yağ damlacıklarıydı (Resim 29).



Resim 29: Alkolik grupta asiner hücre sitoplazmasındaki yağ damlacıkları. Büyük ok: yağ damlacıkları; küçük ok: vakuoller. Toluidin blue X100.

7.5.Elektronmikroskop Bulguları

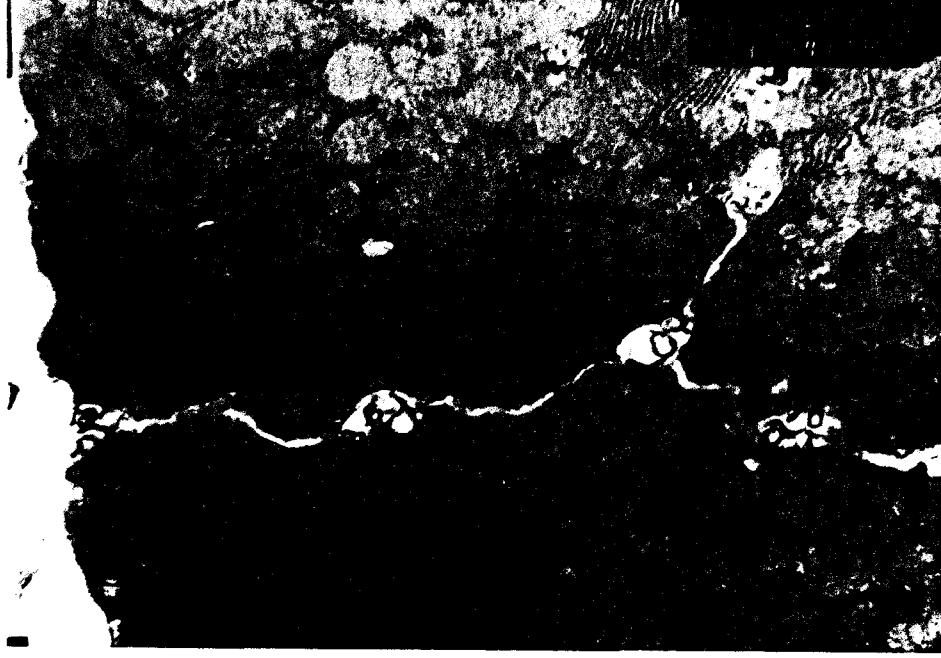
EM incelemelerde sıvı- diyet gruplarında, asinus hücreleri apikal bölgelerinde olgun, yoğunlaşmış zimogen granüller içeriyorlardı. Çok miktarda GER ve golgi mevcuttu. Ayrıca mitokondriler farkedilebiliyordu. Çekirdek düzgün konturluydu. Hücrenin lateral sınırları düzgün olarak izlendi (Resim 30).



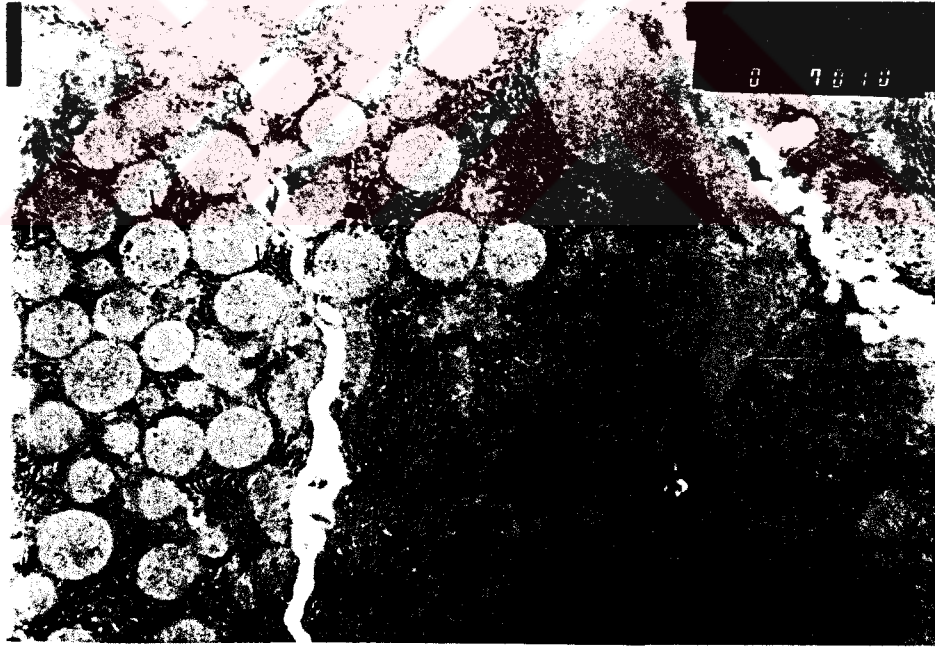
Resim 30: Sıvı- diyet grubunda asiner hücrelerin genel görünümü. Zg: zimogen granüller; l: lümen; gl: golgi; ç: çekirdek; m: mitokondri X4400.

Alkoliklerde olgun zimogen granüller izlenmedi. Hücre sınırları girinti ve çıkıntılar şeklinde genişlemeler gösteriyordu. ER. keselerinin sıkı paketlenildiği ve yer yer düzensizleştiği görüldü (Resim 31).

Apikal sitoplazmada düzgün duvarlı homojen olgunlaşmamış zimogen granül görüntüsü veren veziküler yapılar izlendi (Resim 32).



Resim 31: Alkolik grupta asiner hücrelerin genel görünümü. G: düzensizleşmiş GER, ok: hücreler arası bağlantıların bozulması. X8300



Resim 32: Alkolik grupta olgunlaşmamış z.granüller (ok), ç: konturları düzensizleşmiş çekirdek zarı X10.000.

Ayrıca kapiller damarlara komşu bazal bölgelerde vakuol benzeri yapılar izlendi (Resim33).



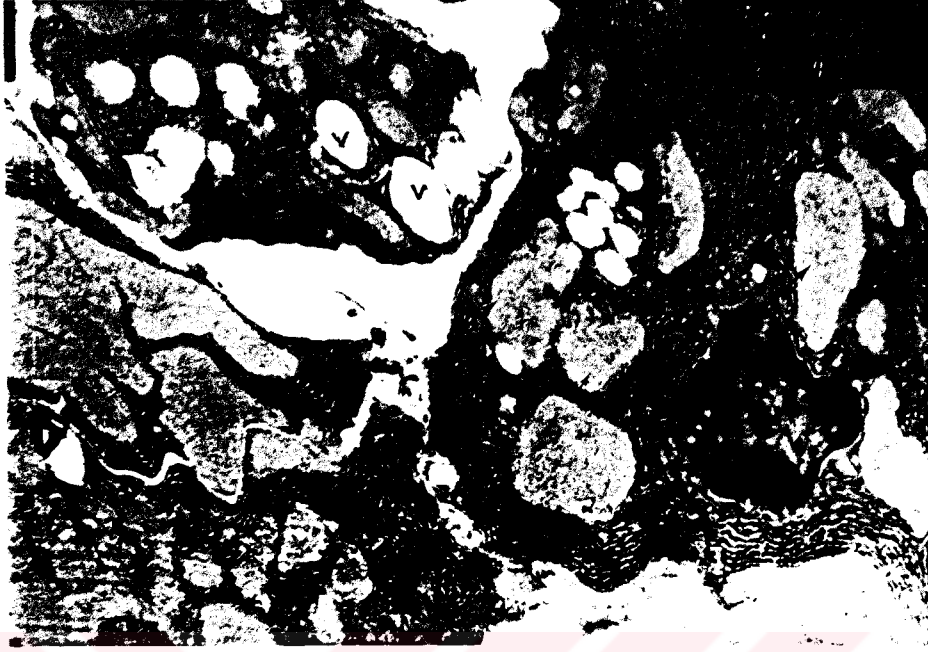
Resim 33: Alkolik grupta, asiner hücrelerin bazalinde izlenen vakuoller (v), k: kapiller X2600

Bu vakuollerin içinde heterojen lamellar yapılar vardı (Resim 34) .



Resim 34: Alkolik grupta bazalde GER sisternaları içinde izlenen vakuoller (v) , G: GER. X13.000.

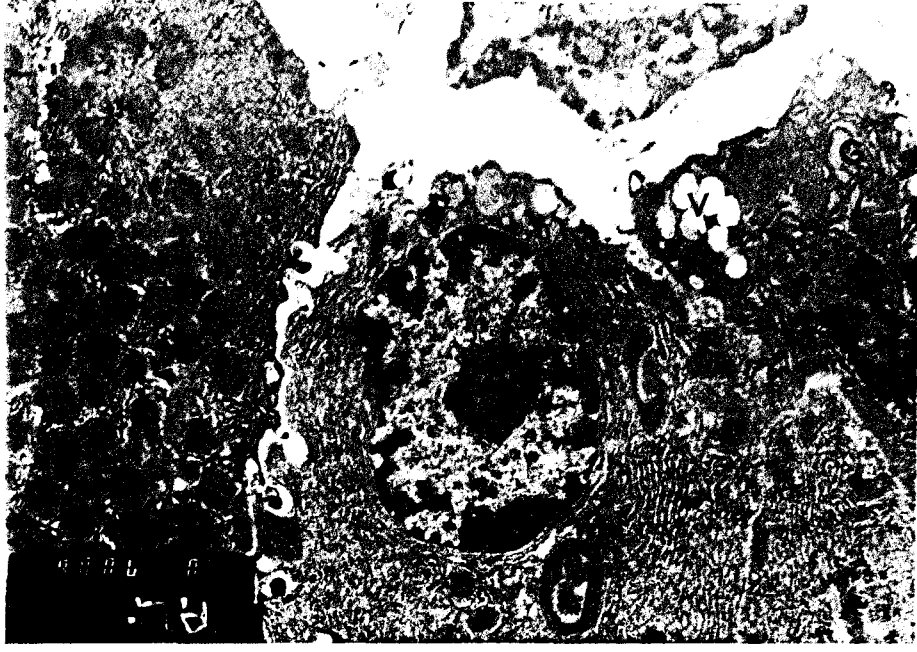
Ayrıca yine sitoplazma içinde düzensiz sınırlı homojen içerikli, muhtemelen salgı materyallerinin birikmesi sonucu oluşmuş yapılar mevcuttu (Resim 35)



Resim 35: Alkolik grupta sınırları düzensiz olarak izlenen salgı materyalleri (ok), Ç: piknotik çekirdek; v: vakuol. X8.300

Hücrelerin nükleus membranları düzgün yapısını kaybetmiş ve kıvrıntılar gösteriyordu. Çekirdek içindeki kromatin yapısında artma ve düzensiz dağılım izleniyordu (Resim 32. Resim 35).

Alkoliklerde asiner hücrelerin GER sisternalarının sayısı içindeki vakuollerden dolayı azalmıştı ve genişlemişti. Asiner hücrelerde dev mitokondriler izlendi (Resim 36).



Resim 36: Alkolik grupta dev mitokondriye sahip asiner hücrelerin görünümü. G: genişlemiş GER, v: vakuol, m: mitokondri X6.600.

8. TARTIŞMA

Bu çalışma; uzun süre dengeli bir diyetle birlikte alınan alkolün sıçan pankreasında yaptığı histolojik değişiklikleri incelemektedir.

Aşırı miktarlarda alkol içenlerde pankreas bozuklukları olabileceği ilk kez 1878 yılında Friedrich tarafından bildirilmiştir (17) ve o günden beri pankreasın morfolojisi ve fonksiyonu üzerinde alkolün etkilerini açıklığa kavuşturabilmek için bir çok araştırma yapılmıştır. Araştırmalar hayvan modelleri üzerinde yapılırken, alkolün hangi yolla ve nasıl verileceği daima tartışma konusu olmuştur. Deney hayvanlarına alkol, önceleri inhalasyon, intragastrik infüzyon yada içme suyu içinde verilmeye çalışılmıştır. Alkolün inhalasyon ve intragastrik infüzyonla verilmesi, oral yolla verilmesine nazaran kullanışsız ve elverişsiz bulunmuştur. İçme suyu içinde verilmesi de hayvanların alkolden hoşlanmamaları sonucu, alımların ve dolayısıyla kan- alkol seviyelerinin düşük olmasına sebep olmuştur. Ayrıca her üç yöntemde de diyet, hayvanların fizyolojik ihtiyaçlarına ve deneyin amacına göre değişikliklere izin vermediğinden uygulanabilirliğini yitirmiştir (43,51,52,53).

Son yıllarda deney hayvanlarına alkolün verilmesinde standart model olarak, sıvı- diyet tekniği yaygın olarak kabul görmektedir (51,52,53).

Sıvı- diyet tekniği ilk defa Liber de Carli tarafından bildirilmiştir (43). Daha sonra bu metod; alkole karşı isteksizliğin üstesinden geldiği, günlük olarak yüksek alkol alımını devam ettirdiği (12-18 gr/kg'a kadar) ve kan-alkol seviyelerini yükselttiği için daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Ayrıca sıvı-diyet tekniği alkolün neden olduğu karaciğer hasarını mümkün olduğu kadar en aza indirerek, hayatta kalma süresini uzatıp kronik alıma olanak sağlamıştır. Böylece daha önce hayvanlarda oluşturulamayan ve alkolik insanlarda görülen bozukluklar deney

hayvanlarında oluşturulabilmiştir. Bunlar; yağlı karaciğer, karaciğer sirozu, fibrosis, hiperlipidemi, fizyolojik bağımlılık, çekilme sendromları, çeşitli metabolik ve endokrin bozukluklar olarak sıralanabilir (43,53). Bunlara ilaveten; deney planlanırken, lipid, protein, karbonhidrat veya diğer besinsel maddelerin değişik miktarlarda verilmesine olanak sağlamıştır. Diyet içeriğinin istenildiği gibi değiştirilmesi, alkolün sebep olduğu bozukluklara, katılan yiyeceklerin etkisinin araştırılmasına imkan vermektedir. Örneğin alkolün sebep olduğu yağ birikimine protein eksikliğinin etkisinin, yine alkoliklerde görülen fibrosis ile lipid metabolizması arasındaki ilişkinin, ve alkolle birlikte çeşitli vitamin ve iz elementlerin etkisinin incelenmesi için de uygulanabilir. Ayrıca alkolün karaciğer ve pankreasda oluşturduğu değişikliklerin ultrastrüktürel düzeyde incelenmesi ve hormon- enzim seviyelerinin saptanması için, intrauterin gelişim ve S.S.S. üzerine etkisinin araştırılmasına da uygundur (52,53). Sıvı diyet yöntemleri içinde de Lieber ve Carli yönteminin çok amaçlı diyetlerle karşılaştırıldığında deneysel çalışmalar için en uygun yöntem olduğu görülmüştür (53).

Bizde çalışmamızda Lieber ve Carli'den (42) modifiye edilen ve inek sütü ile hazırlanan bir sıvı-diyet yöntemini kullandık. İnek sütünün tek dezavantajı vit A eksikliğidir. Vit A eksikliği uzun süreli alkol alımlarında büyüme geriliğine ve karaciğer hasarı sebep olur (43,52,53). Bu yüzden MLD'ye vit A eklendi ve karaciğer yağlanmasına neden olduğundan tam yağlı inek sütü kullanılmadı (42).

Sıvı- diyetlerin kabul edilebilir olması için total enerjinin %36-50'sinin alkolden karşılanması gerekir (51). Bizim de çalışmamızda enerjinin %42'si alkolden karşılandı. Günlük alkol tüketimi, kan-alkol seviyeleri ve çekilme sendromu alkolik model oluşturmada yöntemin amacına ulaşmış olduğunu gösteren en önemli

parametrelerdir. Günlük 12-18 gr/kg alkol tüketimi ve kan-alkol seviyesinin 150 mg/dl'den yüksek olması Lieber ve Carli'ye göre tekniğin başarılı olduğunu ispatlamaktadır (52,55). Bu çalışmada kullanılan sıçanların günlük 15 ± 3.27 gr/kg alkol tüketmeleri ve kan-alkol seviyelerinin 278 ± 24 mg/dl olması kullandığımız yöntemin başarılı olduğunu göstermektedir. Ayrıca günlük 9-15 gr/kg alkol tüketen sıçanlarda 4 gün sonra çekilme sendromu izlendiği (42) rapor edilmiştir. Farklı alkol verme yöntemleri uygulayan araştırmacıların günlük alkol tüketimi 9 gr (52,53), 11.7 gr (56), 15 gr (57,58) olarak belirtilmiştir.

Sıvı diyet yöntemlerle, içme suyu içinde (14,55,59,60) veya intragastrik inkubasyonla (61) alkol verilen tüm deneklerde rapor edilen ağırlık kazanımındaki azalma bizim çalıştığımız sıçanlarda da gözlenen bir bulguydu. Aynı enerji içeriğine sahip diyetler almalarına rağmen alkolle beslenenlerin kontrollere göre daha az ağırlık kazanması çeşitli yazarlar tarafından farklı şekillerde açıklanmıştır. Marsha (62) ve Geokas (16) kronik alkol kullanımının mide ve barsakları etkilediğini, bunun klinik belirti olarak hastalarda diare, kilo kaybı ve malnutrisyon geliştirdiğini bildirmiştir. Kronik alkol kullanımının; akut kullanımdan farklı olarak, hiperaktif durumdaki mide bezlerinin kaybolması ve kas tabakasının artması ile karakterize atrofik gastrit geliştirebileceği, barsaklarda su, elektrolitlerin ve vitaminlerin (B_{12} , tiamin, folik asit) emiliminin bozulmasına neden olacağı, bütün bunlarla birlikte oluşan iştah azalması, diyet eksiklikleri ve karaciğer bozukluklarının da kilo alımının azalmasına yol açabileceği açıklanmıştır.

Lieber (53) ise, alkolün süresi ve miktarı arttığında devreye giren MEOS yoluyla alkolün oksidasyonunda kalori kaybı ortaya çıktığını göstermiştir. Alkol esas olarak, ADH enzimi ile asetaldehite okside olur ve bu reaksiyonda NADH bileşiği

açığa çıkar. Bu bileşik yüksek enerjiye sahiptir. Ancak MEOS yoluyla alkol oksidasyonunda NADH yerine NADP oluşur. NADP yüksek enerjili bir bileşik değildir. Yalnızca ısı ortaya çıkarır. Kalorilerin termoregülasyona harcanmasının bir enerji israfı olduğunu ve kronik alkoliklerin bu şekilde kilo kaybı gösterdiklerini rapor etmiştir.

Kanımızca, alkol alanlarda görülen kilo kaybı hem morfolojik, hem de moleküler yapıdaki bozukluklardan kaynaklanabilir.

Çalışmamızda elde edilen diğer bir bulgu; alkolle birlikte pankreas ağırlığında görülen azalmaydı. Alkolik model oluşturan diğer araştırmacılar da (56,57,61,63,64) pankreas ağırlığındaki azalmaya dikkat çekmişlerdir. Jimenez (63) alkolik sıçanlarda yalnız pankreasta değil karaciğer, kalp, ve böbrek gibi organlarda da kontrollere göre atrofi olduğunu bildirmiştir. Tsukomato (61) alkolün dolaşımdaki besleyici maddelerin inhibisyonunu sağlayarak çoğu dokularda atrofiye neden olduğunu belirtmiştir. Özellikle trofik hormonların sirkülasyonundaki değişikliklerden etkilenebilecek endokrin organlarda bu ağırlık azalışının görüldüğünü rapor etmiştir. Pankreas için de kolesistokinin (CCK) trofik bir hormondur. Alkoliklerde pankreatik asinilerde CCK reseptör bağlanma alanlarının azaldığı ve buna bağlı bir atrofi meydana gelebileceği öne sürülmüştür. Ayrıca histolojik olarak pankreas kanallarının ve asinus lümenlerinin dilate olması, asinus yapılarının birbirinden uzaklaşması, bazı yerlerde parankima yerini kanal proliferasyonlarının alması, protein ve özellikle zimogen granüllerin azalması da pankreastaki ağırlık azalışını açıklamaktadır. Buna karşılık bazı yazarlar (14,58,65) alkol ve kontrol gruplarında pankreas ağırlıkları açısından bir fark olmadığını gözlemişlerdir.

Alkoliklerde izlenen fibrosis (66,67,68,69) bizim çalışmamızda da tespit edildi.

Suda K ve arkadaşları (66,67) fibrosisi belirlemek için gümüşleme ve immünohistokimyasal yöntemler kullanmışlardır. Gümüşleme yöntemi ile boyadıkları retiküler fibrilleri çoğunlukla periasiner ve periduktuler fibrosis alanında, immünohistokimyasal metodla boyadıkları Tip I kollajeni ise periduktuler alanda izlemişlerdir. Ancak Tip I kollajenin yoğunluğunun retiküler fibrillere göre daha az olduğu bildirilmiştir. Pitchumoni ve arkadaşları da (68) alkolik fibrosisin intralobüler alanda olduğunu doğrulamıştır.

Biz de çalışmamızda bağ doku fibrilleri içinde en fazla retiküler fibrillerin arttığını izledik. Retiküler fibrillere Suda (66) ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak intralobüler alanda özellikle de periasiner ve periduktal bölgelerde artmıştı. Tip I kollajenin ise sadece kanal etrafında arttığını saptadık.

Retiküler fibrillerin alkolün etkisi ile oluşan yeni bağ dokuda daha yoğun olarak izlenmesinin nedenini Suda (66); embriyonel dönemde yeni oluşan bağ dokuda retiküler fibrillerin daha fazla bulunduğunu ve alkoliklerde embriyonel döneme benzer bir bağ doku oluşumunun mevcut olduğu şeklinde açıklamıştır.

Greenwell (69) ise alkoliklerde görülen bağ doku artışına alkolün ilk metaboliti olan asetaldehitin neden olduğunu açıklamıştır. Karaciğer ADH içermesinden dolayı alkolün oksidasyonunun büyük bir kısmının bu organda olması, asetaldehit miktarının karaciğerde artmasını sağlar. Asetaldehit yüksek derecede fibrojeniktir. Fibroblastların proliferasyonuna neden olarak ekstrasellüler matriks komponentlerinin depolanmasını artırır. Buna bağlı olarak alkolik hepatitte histolojik olarak prokollagen, tip I, tip III ve fibronektinin karaciğerde aşırı

depolandığı gösterilmiştir (69). Alkolik sıçan ve primatlarda hepatik hidroksiprolin seviyesinin aşırı derecede arttığı izlenmiştir. Alkolle birlikte bağ doku fibrillerindeki artış; Vesna Koko'nun (70) pankreas üzerindeki sterolojik çalışmasında da doğrulanmıştır. Bizde pankreasta meydana gelen fibrosis, karaciğerdekine benzer bir mekanizma ile olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gözlemlediğimiz asiner atrofi, bir çok araştırmacı tarafından da (16,54,55,61,65,70,71,72) rapor edilmiştir. Koko 6 aylık alkolik sıçanlarda yaptığı sterolojik çalışmada alkolik sıçanların asinus çaplarının $10.51 \pm 0.35 \mu\text{m}$, kontrollerin $13.14 \pm 0.57 \mu\text{m}$, olduğunu ve aradaki farkın önemli olduğunu bildirmiştir. Tsukamoto ise; alkolün pankreatik asinilerin CCK kapasitesini azalttığı ve dedifferensif yapısal değişikliklerle karakterize asiner atrofiye neden olduğunu açıklamıştır. Tesbit edilen asiner atrofinin alkolün direkt etkisiyle asiner hücrelerin hacimlerinin ve yüksekliklerinin azalması dolayısıyla asiner lümenin genişlemesi (71), parankimanın yerini interkalat kanallara bırakması (72), asinuslar arasındaki bağ dokunun artmasına bağlı olarak asinusların birbirinden uzaklaşması ve asiner organizasyonun bozulması (70) gibi nedenlere bağlanmıştır.

Alkolik sıçanlarda ikinci ayla birlikte izlemeye başladığımız interkalat kanallardaki artış; bir çok yazar (54,65,70,71,72,73) tarafından da rapor edilmiştir. İnterkalat kanallardaki bu değişikliklere Bockman (71) "tubuler kompleks" adını vermiştir. Tubuler kompleksin hücrelerin bölünmesi ile oluşan kanal proliferasyonu yada kanal reduplikasyonundan farklı olduğu açıklanmıştır. Çünkü tubuler kompleks ile oluşan kanallar; hücrelerin mitozuyla değil, asiner hücrelerin metaplazisi ile meydana gelmektedir (74). Embriyonel dönemde asinusların kanal epitelinden köken aldığı ve alkolün pankreasta regresif değişikliklere neden olabileceği bilindiğinden

(3,71), embriyonel dönemdeki tam tersi olarak asiner hücrelerin kanal hücrelerine dönüşebileceği öne sürülmüştür (71).

Alkole bağlı gözlemediğimiz hasarlardan birisi de kanallardaki aşırı genişleme ve kanal epitelindeki değişikliklerdi. Bu bulgularımız, Singh (54) Bordola (65) Tsukamoto (61) Bockman (71), Yamasaki (75), Geokas (17)'in çalışmaları ile uygundur. Kronik alkolizmin erken dönemlerinde bağırsaklardaki CCK ve sekretin seviyelerinin artmasına, buna bağlı olarakta pankreasta hipersekresyona (3,17,73) ve Oddi şifinkterinde spazma yol açabileceği (75) bildirilmiştir. Spazm sonucu artmış pankreas salgısı kanallarda birikmeye ve basınç oluşturmaya başlamaktadır. Oluşan basıncın kanallarda genişlemeye ve kanal tarafından direne edilen asinüslerde atrofiye yol açtığı sanılmaktadır (3,4).

Kanal epitelindeki değişiklikler de dikkate değer bulunmuştur. Kanal epitelindeki hücre metaplazisi yine alkolün direkt etkisine bağlı olarak sitoplazma ve membran yapısının bozulması, ya da kimyasal özelliği değişen pankreas salgısının kanallardan geçişte epitele zarar vermesinden kaynaklanabilir (4). Sato (76) kanal epitelindeki sıkı bağlantıların belirgin bir şekilde bozulduğunu bildirmiştir. Bu değişikliklerin pankreas salgısındaki tripsin inhibitör seviyesinin azalmasından ve bikarbonat tuzlarının yapısı ve salgılanmasındaki farklılıktan ileri geldiğini belirtmiştir. Biz de çalışmamızda kanallarda genişleme ve kanal epitelinin yassılaşmasını 6 aylık sıçanlarda izledik.

Kronik alkoliklerde zimogen granül sayısının azaldığı (65,72,73) ve müköze doğru içeriğinin müköze doğru değiştiği (71,72,74) rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da zimogen granülleri sayısında düşüş ve seröz ünütelerin müköz

özelliği kazanmaya başlaması H-E boyamalarında tespit edildi. Bu bulgular EM ile de doğrulandı.

Pankreasın zimogen granülleri içindeki salgı genellikle serözdür. H-E ile genellikle pembe renkte boyanırlar. Ancak alkoliklerde 3. aydan sonra (71,72) olgun zimogen granül sayısındaki azalmadan dolayı hücrelerin açık renkte boyandığı görülmüştür. EM'ta da sekresyon granüllerinde azalma tespit edilmiştir. Sasahara (74); zimogen granüllerin içeriklerinden dolayı elektron-yoğun olarak izlenmesi beklenirken alkoliklerde homojen, fakat düşük elektron yoğunlukta izlendiğini bildirmiştir. Bize göre, normal pankreasta zimogen granüller hücrenin apikalinde bekletilip uyarımla verilmek üzere yoğunlaştırılırken, alkolik pankreasa devamlı gelen uyarımlar zimogen granüllerin oluşumu ve degranülasyonunu hızlandırdığından olgunlaşma sürecini kısıtlamıştır. Olgun zimogen granül sayısı azalırken, prozimogen granüller sitoplazmada yer almıştır. Bu yüzden de düşük elektron yoğunlukta izlenmişlerdir.

Bir çok yazar (3,17,59,61,63,65,72,73,77,78) alkolik pankreas çalışmalarında ilk göze çarpan bulgunun alkol tüketiminin süresi ve miktarı arttıkça çoğalma eğilimi gösteren asiner hücrelerdeki yağ birikimi olduğunu açıklamışlardır. Yarı- ince kesitlerde asiner sitoplazma içinde küçük damlacıklar şeklinde, gri-açık renkte görünen yağ vakuolleri bizim çalışmamızda da mevcuttu. Kanal hücrelerinde ve sentro-asiner hücrelerde bu oluşumlara daha az rastlandı. Ancak küçük vakuollerden başka Bordola (65) ve Noronha (77) alkolik insanların pankreaslarında düzensiz şekilli, yağ damlacıklarından daha büyük ve hücrenin hemen hemen her yerinde görülmesine rağmen daha çok çekirdek etrafında toplanmış yağ kistleri gözlemlenmiştir. Benzeyen yapıları bizim çalışmamızda da rastlandı. Lipid

damlacıklarının içerikleri Jeremy tarafından araştırılmıştır. Buna göre veziküllerin içinde fosfolipid, trigliserol, kolesterol esterleri ve serbest kolesterol gösterilmiştir. Alkole bağlı olarak görülen asiner hücrelerdeki yağ birikiminin nedeni, karaciğerde olduğu gibi alkolün direkt etkisine bağlanabilir. Çalışmalar (17,73) pankreasın alkolü ADH yoluyla metabolize edebildiğini göstermiştir. İzole edilen pankreas lobüllerine etanol enjeksiyonundan 2 saat sonra, etanol metabolitleri bulunmuştur. Ayrıca pankreastaki ADH aktivitesinin karaciğer hariç diğer organlardan (mide, beyin, akciğer ve yağ dokusu) daha yoğun olduğu gösterilmiştir. Karaciğerde alkolün oksidasyonu sırasında kullanılan ADH ve asetaldehit dehidrogenaz enzimleri için kofaktör olarak NAD'a ihtiyaç duyulur. Alkol oksidasyonu boyunca değişen indirgeyici mekanizma, NAD'a bağlı tüm reaksiyonların dengesini etkiler. İnsanlarda aşırı NADH karaciğerde yağ asit sentezini, yüksek oranda trigliserit ve lipoprotein üretimini yükseltirken, yağ asidi oksidasyonunu düşürür (17,65,78). Pankreasta ADH aktivitesinin gösterilmesinden sonra meydana gelen yağ birikiminin alkol oksidasyonu sırasında NADH/NAD oranının artması yada karaciğerde aşırı miktarda karaciğerde ortaya çıkan asetatin kan yoluyla taşınarak ekstrahepatik yolla pankreasta metabolize edilmesi. bize pankreasta trigliserit ve diğer lipid bileşiklerinin yağ hücreleri ve karaciğerdekine benzer yolla üretildiğini göstermektedir (79).

Bir çok yazar; Noronha (77), Bordola (65), Darla (78), Gronnross (59) yarı-ince kesitlerde ve EM'da yağ damlacıklarından başka daha çok bazal yerleşim gösteren vakuollerden bahsetmektedir. Darla (78) otofajik vakuol olarak tanımladığı ve çapları 2 μ a kadar çıkan bu vakuollerin membran yada partikül formunda yoğun osmiyofilik maddeleri içerdiğini gözlemiştir. Noronha (77) ve Bordola (65) alkol

tüketimi attıkça sayıları çoğalan bu oluşumları myelin figür olarak değerlendirmiş ve bozulmuş hücrel membranlardan köken alan fosfolipid materyallerinden meydana geldiğini açıklamıştır.

Scheuer (80) alkolik pankreatite benzer şekilde alkolik hepatitte, karaciğer hücrelerinde görülen önemli bulgulardan birisinin Mallory cisimcikleri olduğunu bildirmiştir. Mallory cisimciklerinin kümeler yada zincirler şeklinde düzenlenmiş yoğun sitoplazmik materyaller içerdiği ve bu materyallerin hücrenin iskeletini oluşturan intermediet filamentlerden meydana geldiği rapor edilmiştir.

Çalışmamızda; 4 ve 6 aylık alkolik sıçanlarda bu oluşumlara rastladık. Bize göre otofajik vakuol yada myelin figür olarak değerlendirilen bu bozuklukların nedeni; alkolün lipidleri denatüre etme özelliğinden dolayı membranlara verdiği zarardan kaynaklanmaktadır. Alkol beslenmesinden sonra plazma membranlarının akıcılığını düzenleyen kolinesteril ester miktarının artması membranlarda fosfolipid zincirlerinin sırasında bozulmaya neden olmaktadır (7). Hücrel membranların bozulmasıyla birlikte, pankreatik asiner hücrelerdeki sindirim enzimlerinin sentezi, transportu, depolanması ve sekresyonu gibi fonksiyonlarda da düzensizlikler meydana gelmektedir. Alkoliklerde karaciğer hücre membranlarında kolesteril esterlerinin biriktiği ve unit membran modelindeki zarların bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir. Pankreasta da böyle bir mekanizma söz konusu olabilir (64).

Ayrıca Bordola (65), myelin figür benzeri yapıların yalnızca alkolün unit membran üzerine yaptığı toksik etkiyi göstermediğini, aynı zamanda GER membranlarına bağlı ribozomlarda polipeptidlerin sentezinin de inhibisyonuna neden olduğunu açıklamıştır.

EM bulgularımızda izlediğimiz asiner hücreler arasında bulunan bağlantılardaki değişiklikler Toru Sato (76) ve Sasahara (74) tarafından bildirilenlerle uygundur. Sato alkolik sıçanlarda 3. aydan sonra lateral bağlantıların özellikle bazale doğru dallanmalar gösterdiği, düzensizleştiği ve birbirinden ayrıldığını gözlemlemiştir. Sato alkolün lateral bağlantıları oluşturan proteinler ve hücre membranı üzerine direkt etkisinin bir sonucu olarak bu değişikliklerin olabileceğini bildirmiştir. Kakizaki (72) mikrovillus benzeri oluşumlara dikkat çekmiştir. Bizim de tespit ettiğimiz bazaldeki genişlemeler ve düzensizliklerin nedeni hem alkolün direkt etkisi sonucu, hem de artan metabolizma ile birlikte kapiller damarlardan gelen sıvı ve besin maddelerinin bazal kısımdan hücreler arasına girmesi sonucu meydana gelebileceği kanaatindeyiz.

Kronik alkol kullanımının GER membranlarında dilatasyona (59,65,72,77) ve mitokondrilerde dejenerasyona varan yapısal bozukluklara (59,72) neden olduğu açıklanmıştır. GER membranlarındaki genişlemeler bizim çalışmamızda da mevcuttu. Bu genişlemelerin nedeninin GER membranları arasına giren vakuoller ve alkolün membranlar üzerindeki etkisine bağlı olduğunu tahmin ediyoruz. Çalışmamızda gözlediğimiz çekirdek membranlarındaki dilatasyon, Noronha (77) tarafından da belirtilmiştir. Noronha çekirdek membranlarının arasındaki genişlemelerden kaynaklanan düzensizliklerin membrana ondüleli bir yapı kazandırdığını bildirmiştir. Kontrollerde izlenmeyen bu bozukluğun sebebi yine alkolün membranlar üzerindeki olumsuz etkileriyle açıklanmaktadır.

Çalışmamızda pankreasın endokrin kısmında alkolün yaptığı en önemli değişiklikleri kapiller damarlarda izledik. Etanolün küçük arterioller üzerindeki direkt etkisinin bir sonucu olarak adacıklardaki kan damarlarında genişlemeler tespit

edildi. Bu bulgu Vesna Koko'nun (70) yaptığı sterolojik çalışmalarda desteklenmektedir. Koko etanol alan sıçanların Langerhans adacıklarındaki damar çapları ve total genişliklerinde artış gözlemiştir. Kontrol gruplarındaki adacık içindeki damar çaplarını $9.7 \pm 1.23 \mu\text{m}$, total genişliklerini $0.003 \pm 0.001 \mu\text{m}$ bulurken, alkoliklerde çapları $12.62 \pm 1.05 \mu\text{m}$, genişlikleride $0.008 \pm 0.001 \mu\text{m}$ olarak tespit etmiştir ve bu fark istatistik anlamda önemli bulunmuştur. Oates ve Hakkinen (10) etanolün küçük gastrik arteriollerde dilatasyona sebep olduğunu rapor etmiştir. Langerhans adacıklarında küçük arteriol kan damarları içerdiğinden bu bulgu da bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulardan biri de, alkolik sıçanların pankreasındaki mast hücre popülasyonundaki azalmaydı. Sathiomorrthy (81) 60 gün süreyle %30 3 mlt intragastrik olarak verilen etanolün, sıçanların gastrik mukozasındaki mast hücre sayısında önemli derecede azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Dinda (82) intraluminal etanolden 15 sn sonra bağırsak mukozal mast hücrelerinin 1/3'ünün, 30 sn sonunda da yarısının degranüle olduğunu izlemiştir. Etanolün mast hücre degranülasyonunu; direkt olarak hücre membran özelliklerini ve membran reseptörlerini etkileyerek yaptığı sanılmaktadır (83).

Alkolün pankreas üzerindeki etkilerini araştırmak için yaptığımız bu çalışmada sonuç olarak; alkolik sıçanlarda intralobüler alanda bağ doku artışı, asinuslarda atrofi, olgun zimogen granül sayısında azalma, asiner sitoplazma içerisinde myelin figür görünümü veren vakuoller ve yağ damlacıkları izlendi. GER, çekirdek ve lateral plazma membranlarında düzensizlikler tespit edildi. Ayrıca Langerhans adacıklarının kapiller damarlarında genişlemeler ve pankreas

9. SUMMARY

Several studies have confirmed the close association between alcohol consumption and pancreatic damage. Although chronic ethanol consumption causes pancreatic disease, little is known about its effect on pancreas histology. The present experiment was planned to study the effects of alcohol on the pancreas histology of Wistar albino rats at the light and electromicroscopic levels.

The study was performed on 53 male Wistar albino rats. The laboratory animals divided into two groups as experiment and control. The experimental group was fed with a modified liquid diet (MLD) containing 7.2 % of ethanol during six months. Control rats were fed by isocaloric MLD without ethanol. At the end of the experiment rats were sacrificed by servical dislocation and their pancreas tissue were excised. Samples were fixed in 10% formal saline, Bouin's solution, mercury formol chloride for light microscopy; in phosphate buffered 2% OsO_4 for EM. After routine tissue process for light microscopy, tissue sections were embedded in paraffin. 6 μ sections were stained with H&E, Crossman's trichrome, Gomori's silver impregnation, Verhoeff elastic stain, Grimelius silver impregnation and Toluidin blue. For EM examination, tissue sections were dehydrated with ethyl alcohol series and the thick and thin sections were embedded in Araldite. The semithin sections were examined by light microscope and ultrathin sections examined by electron microscope and ultrastructurally.

The results are as follows: 1) Anisocytosis and disarrangement of acinar cells were prominent. It is observed that, acinar cells found lost their distinguishing characteristics and zymogen granules which identify them as acinar cells. Fat droplets, myelin-like figures within the cytoplasm of acinar cells,

dilatation of cysternae of granular endoplasmic reticulum were frequent findings. The earliest and most consistent pathological finding in the ethanol group was the interdigitation between the acinar and centroacinar cells. 2) Intralobular fibrosis dominated the histological picture. Acinar tissue was disorganized and atrophic and was replaced by connective tissue. In these areas there were an increase in intercalated ductal cells. Intralobular ducts were enlarged and ductal epithelium was flattened. 3) The islets are found relatively resistant to destructive process. The remarkable finding within the islets were capillary dilatation. 4) Alcohol feeding group has significantly reduced the number of mast cells and granules to compare with that of the control group.



10. ÖZET

Kronik alkol tüketimi, pankreatik hastalıklara sebep olmasına rağmen, alkolün pankreasın histolojisi üzerindeki etkileri çok fazla bilinmemektedir. Bu çalışma; alkolün pankreas histolojisi üzerine olan etkilerinin ışık ve EM olarak araştırılması için planlandı.

Çalışmada 53 Wistar albino sıçan kullanıldı. Labosıçanuvur hayvanları deney ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deney grubu 6 ay boyunca %7,2 alkol içeren modifiye sıvı diyet (MSD) ile beslendi. Kontrol sıçanlarda izokalorik olarak etanolsüz MSD ile beslendi. Deney süresinin sonunda sıçanlar servikal dislokasyonla öldürülüp, pankreasları alındı. Örnekler ışık mikroskop için %10 formol salin, Bouin solüsyonu, merkürü formol klorid; EM için de fosfat tamponu içinde hazırlanmış %2'lik O_3O_4 'de tespit edildiler. Işık mikroskopik tespitten sonra, dokulara rutin histolojik prosedür uygulandı ve parafin içine gömüldü. Parafin bloklardan 6 µm kalınlığında kesitler alınıp; H&E, Crossman'ın üçlü boyası, Gomori'nin gümüşlemesi, Grimelius gümüşlemesi, Verhoeff elastik lif boyası ve Toluidin blue ile boyandı. EM incelemeleri için; tesbit sonrası dokular etil alkol serilerinde dehidrişane edilip, araldit içine gömüldü. Daha sonra bu bloklardan ince ve yarı-ince kesitler alınıp ışık ve EM'ta incelendi.

Sonuçlar şu şekilde sıralandı: 1) Asiner hücreler büyüklük bakımından birbirinden farklı ve düzensiz olarak görüldü. Asiner hücreler kendilerine asiner hücre karakteri kazandıran özelliklerini ve zimogen granüllerini kaybettiler. Asiner hücrelerde yağ damlacıklarına ve myelin figür görünümü veren oluşumlara rastlandı. GER sisternaları genişledi. En belirgin bulgulardan biri de asiner ve sentroasiner hücreler arasındaki düzensizliklerdi. 2) Histolojik görünümde intralobüler fibrosis

baskındı. Bağ dokunun asiner yapının yerini alması sonucu, asinus yapıları düzensizleşmişti. Bu alanlarda interkalat kanal sayısı artmıştı. İnterlobüler kanallar genişlemiş ve epiteli yassılaşmış olarak bulundu. 3) Langerhans adacıkları ekzokrin kısma göre alkolden etkilenme sürecine nispeten dayanıklı olarak bulundu. Adacıklarda dikkate değer tek bulgu kapiller damarların genişlemesiydi. 4) Alkoliklerde mast hücre granüllerinde ve sayısında azalma bulundu.



11. KAYNAKLAR

1. Bilgin N. Elazığ sanayi sitesinde çalışan çıraklarda sigara içme, alkol kullanma ve uçuucu madde bağımlılığı prevalans araştırması. Doktora Tezi, Elazığ, Tıp Fak., 1996.
2. Bakaar LG. Alcohol and the pancreas. British Medical Bultein 38(1):57-62, 1982.
3. Singh M, Simsek H. Ethanol and the pancreas. Gastroenterology 98:1051-1061, 1990.
4. Kayaga T, Takebe T, Masaru K, Shigeki K, Kamei T, Oyama K. Effect of long term alcohol feeding on the pancreas in rat. Gastroenterologia Japonica 14 (4): 330-334, 1979.
5. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe Taş. Ankara 1994, s: 921-930.
6. Şekeroğlu RM. Orta derecede alkol alımının lipoproteinler ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine olan etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniv. Tıp Fak., 1993.
7. Dawidowicz EA. The effect of ethanol on membranes. Hepatology 5(4): 697-99, 1985.
8. Phillips SC, Cragg BG. Chronic consumption of alcohol by adult mice. Experimental Neurology 80: 212-228, 1983.
9. Todorowicz V, Koko V. Effect of chronic alcohol feeding on the ultrastructure of rat periferal blood neutrophils a morphometric study. J Study Alcohol 55:239-248, 1994.
10. Oates PJ, Hakkinen JP. Studies on the mechanism of ethanol- induced gastric damage in rats. Gastroenterologr 94: 10-21, 1988.
11. Trounce E. Biochemical and morphological studies of sceletal muscle in experimental chronic alcoholic myopatı. Acta Neurol Scand 82(6): 386-91, 1982.

12. Scheuer PJ. The morphology of alcoholic liver disease. *British Medical Bulletin* 38(1): 63-65, 1982.
13. Huttunen P, Kortalaire ML. Long term alcohol consumption and brown adipose tissue in man. *Eur J Appl Physiol*. 60:418-424, 1990.
14. Holmberg B, Ekström T. The effect of long term oral administration of ethanol on Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 96:133-145, 1995.
15. Singletary WK, McNary MQ. Influence of ethanol intake on mammary gland morphology and cell proliferation in normal and carcinogen-treated rats. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 18(5): 1261-1265, 1994.
16. Geokas MC. Ethanol the liver and the gastrointestinal tract. *Annals of Internal Medicine* 95: 198-211, 1981.
17. Geokas MC. Ethanol and the pancreas. *Medical Clinics of North America* 68 (1): 57-75, 1984.
18. Kotzung BG. Basic Clinical Pharmacology. The Alcohols (Edt. Nancy M, Becker E). Sixth edition. USA 1995, pp: 350-361.
19. Peterson TJ. Ethanol metabolism. *British Medical Bulletin* 38(1):17-18, 1982.
20. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson M. Gray's Anatomy. Thirty-eighth Edition. Great Britain 1995, pp: 1380-1384.
21. Odar İV. Anatomi Ders Kitabı II. Onikinci Baskı Elif Matbaacılık. Ankara 1980, pp:139-143.
22. Moore KL. Clinical Oriental Anatomy. Third Edition. William and Wilkins, Baltimore 1992, pp: 187-189.
23. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt, Güneş Kitapevi. Ankara 1995, s: 331-335.

24. Moore KL, Persaund TVN. The Developing Human, WB Saunders. USA 1993, pp: 244-245.
25. Cormach DH, Lappincott JB. Ham's Histology, Ninth Edition. Philedelphia Company, USA 1987, pp: 645-660.
26. Leeson T, Leeson R, Paparo AA. Textbook of Histology, Fifth Edition. Phladelphia Company, USA 1985, pp: 357- 364.
27. Alptuna NE. Pankreas Hastalıkları. TC Anadolu Ünv. Eğitim, Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Vakfı Yayınları. Eskişehir 1984, pp: 11-28.
28. Johnson KE. Human Developmental Anatomy. Wilay Medical Pub. USA 1988, pp: 212-214.
29. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi. Evrim Basım-Yayım-Dağıtım. İstanbul 1989, pp: 183-184.
30. Sadler TW. (Çeviri Editörü: Can Başaklar) Lagman's Medikal Embriyoloji. Palme Yayıncılık. Ankara 1993, pp: 245-247.
31. Griffith RC, Janney CG. Pancreas and Diabetes Mellitus. Anderson's Pathology (Ed. KIssane JM, Lacy PE) Mosby Company. St. Louis 1990, pp: 1347-1350.
32. Ganong WF. Review of Medical Physiology. Eighteenth edition. Connecticut 1997, pp: 312-329.
33. Duoup JP, Chatelain A, Dubois MP. Normal development of cells with somatostatin immunoreactivitiy in the pancreas and duodenum of rat fetus and newborn. Cell Tissue Res 231: 463-468, 1983.
34. Bloom W, Fawcett D. A Texbook of Histology. WB Saunders. USA 1986, p: 716-728.

35. Ross HM, Reith EJ, Romrell LJ. Histology A Textbook and Atlas Williams Wilkins. USA 1989, pp: 482-488.
36. Paker Ş. Histoloji. Uludağ Üniv. Basımevi. Bursa 1993, s: 374-377.
37. Ekholm R, Edlund Y. Ultrastructure of the human exocrine pancreas. L Ultrastructure Research 2: 453-487, 1959.
38. Ekholm R, Zelander T, Edlund Y. The Ultrastructural organization of sıçan exocrine pancreas I. Aciner Cells. J Ultrastructure Research 7: 61-72, 1962.
39. Ekholm R, Zelander T, Edlund Y. The Ultrastructural organization of rat exocrine pancreas. II. Centroaciner cells, intercaly and interlobular ducts. J Ultrastructure Research 7: 73-83, 1962.
40. Sacchi TB, Bani D. New views on the identification of the various cell types in the pancreatic islets of rat. Acta Anat 122: 1-17, 1985.
41. Baskin DG, Kenneth C. Immunocytochemical identification of cells containing insulin, glucagon, somatostatin and pancreatic polypeptide in the islets of Langerhans of the Guinea pig pancreas with light and electron microscopy. The Anatomical Record 208:567-578, 1984.
42. Uzbay T, Kayaalp O. A modified liquid diet of chronic ethanol administration. Pharmacological Research 31(1): 37-42, 1995.
43. Lieber CS, De Carli LM. The feeding of ethanol in liquid diets. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 10 (5): 550-553, 1986.
44. Pincus MR, Abraham NZ: Toxicology and therapeutic drug monitoring. In: Bed H. Clinical Diagnosis and Managemant by Laboratory Methods. Philedelphia: WB Saunders 1991: 349-84.
45. Sümbüllüoğlu K, Sümbüllüoğlu V. Biyoistatistik Ankara 1993, s:59-67

46. Bancroft JD, Stevens A, Turner DR. Theory of Practice of Histological Techniques. Churchill Livingstone 1990.
47. Kiernan JA. Histological and Histochemical Methods Theory and Practice. Pergaman Press. Oxford 1981.
48. Probheth EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. Laboratory Methods in Histotechnology. Washington 1992, pp:88.
49. Presnell JK, Schreibman MP. Humason's Animal Tissue. Fifth Edition. Baltimore- London 1997.
50. Kaya M. Electron Mikroskopi Teknikleri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi 9(1):1-20,1984.
51. Lieber CS, Decarli LM. Animal models of chronic ethanol toxicity. Methods in Enzymology 233: 585-594, 1994.
52. Lieber CS, Decarli LM. Experimental methods of ethanol administration. Hepatology 10 (4): 501-510, 1989.
53. Lieber CS, Decarli LM. Liquid diet technique of ethanol administration. Alcohol & Alcoholism 34 (3): 197-211, 1989.
54. Singh M, Lasure MM, Bockman DE. Pancreatic aciner cell function and morphology in rats chronically fed on ethanol diet. Gastroenterology 82: 425-434;1982.
55. Singh M. Alcoholic pancreatitis in sıçans fed ethanol in a nutritionally adequate liquid diet. International J of Pancreatology 2: 311-324, 1987.
56. Weesner RE, Ruffolo JJ, Muphy RF, Dincsoy HP. Effect of chronic ethanol consumption on the pancreas of hamster. Digestive Disease and Sciences 30(2): 168-177, 1987.

57. Singh M. Effect of chronic feeding of ethanol diet of "Average" fat content on sıçan pancreas. *Digestive Diseases and Sciences* 32(1): 57-64, 1987.
58. Singh M. Modification by sex of diet and ethanol effect on rat pancreatic acinar cell metabolism. *Pancreas* 1(2): 164-171, 1986.
59. Grönroos JM, Aho HJ, Meklin SS, Hakala JJ. Pancreatic digestive enzymes and ultrastructure after chronic alcohol intake in the rat. *Exp Pathol* 35: 197-208, 1988.
60. Römö OJ, Sarkkinen MA, Jalovaara P. Experimental acute pancreatitis in rats receiving different diets and ethanol. *Res Exp Med* 187:33-41, 1987.
61. Tsukamoto H, Towner SJ, Gloria BS, French WS. Potentiation of ethanol-induced pancreatic injury by dietary fat. *American J of Pathology* 131(2): 246-257, 1988.
62. Marsha Y, Morgan MB. Alcohol and nutrition. *British Medical Bultein* 38(1): 24-29, 1982.
63. Jimenez PF, Singh M, Bockman DE, Hahn KJ. Interaction between marginal zinc deficiency and chronic alcoholism: Pancreatic structure and function in rats in vitro. *Pancreas* 1(3): 254-263, 1986.
64. Wilson JS, Korsten MA, Leo MA, Liber CS. Combined effects of protein deficiency and chronic ethanol consumption on rat pancreas. *Digestive Disease and Sciences* 33(10): 1250- 1259; 1988.
65. Bordalo O, Noronha M, Dreiling D. Functional and morphologic studies of the effect of alcohol on the pancreatic parenchyma. *The Mount Sinai J of Medicine* 44(4): 481- 485, 1976.
66. Suda K, Akai J, Nakamura T. Pancreatic fibrosis in patients with alcoholic dependence syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 117: 1013-1016, 1993.

67. Suda K, Mogaki M, Oyama T, Matsumoto Y. Histopathologic and immunohistochemical studies on alcoholic pancreatitis and chronic obstructive pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology* 85(3): 271-276, 1990.
68. Pitchumoni CS, Glasser M, Soran RM, Thelma W. Pancreatic fibrosis in chronic alcoholics and nonalcoholics without clinical pancreatitis 79(5): 382-388, 1984.
69. Greenwell P. Acetaldehyde- mediated collagen regulation in hepatic stellate cells. *Alcohol Clin Exp Res* 25(5): 930-933, 1999.
70. Koko V, Laban A, Radovanovic J, Milosav R. A stereological investigation of the rat exocrine pancreas after long- term alcohol consumption. *Acta Stereol* 3(1): 101-108, 1984.
71. Bockman DE, Singh M, Lugier R, Sarles H. Alcohol and integrity of the pancreas. *Scand J Gastroenterol* 20(112): 106-113, 1985.
72. Kakizaki G, Sasahara Y, Aikawa T, Matsuo M, Sugawara Y, Nakamura K, Endo S, Ito Y. On the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis from the viewpoint of experimental results in rats. *International Journal of Pancreatology* 98: 101-116, 1987.
73. Sarles H. Alcohol and the pancreas. *Acta Med Scand. Suppl.* 703: 235-249, 1985.
74. Sasahara M, Matsuo M, Kakizaki G, Aikawa T. The effects of long term ethanol intake on the parotid gland in rats. *Tohoku J Exp Med* 160: 251-275, 1990.
75. Yamasaki K, Okazaki K, Sakamoto Y, Yamamoto Y, Okado T. Effects of ethanol on the motility of papillary sphincter and exocrine pancreas in the monkey. *The American Journal of Gastroenterology* 88(12): 2078-2083, 1993.
76. Sato T. Changes in the gap junction of rat exocrine pancreatic cells induced by long term ethanol ingestion. *Tohoku J Exp Med* 172: 39-49, 1994.

