

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
ERİTROPOETİNİN BÖBREK HASARI ÜZERİNE
KORUYUCU ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. YUSUF ARSLAN

HAZİRAN-2014

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
ERİTROPOETİNİN BÖBREK HASARI ÜZERİNE KORUYUCU
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. YUSUF ARSLAN

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Orhan Veli ÖZKAN**

HAZİRAN-2014

ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Doç. Dr. Orhan Veli ÖZKAN danışmanlığında Tıpta Uzmanlık öğrencisi Dr. Yusuf ARSLAN tarafından tez başlığı“**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE ERİTROPOETİNİN BÖBREK HASARI ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİ**” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı/..../.....tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından kabul edilerek desteklenmiş (proje numarası 2013-80-02-002) T.C.Yeditepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan 02/04/2013-332 tarih ve karar numarası ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

...../...../.....

Dr. Yusuf ARSLAN

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde uzmanlık eğitimim süresince kazandığım bilgi ve becerilerimde değerli katkıları olan bana ve tüm asistan arkadaşlarıma cerrahi sanatını sabır ve sevgiyle öğreten, çalışkanlık ve azmi ile hepimize örnek olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fehmi ÇELEBİ'ye, tez danışmanım olan, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren Doç.Dr.Orhan Veli ÖZKAN'a, cerrahi ilminin inceliklerini eşsiz bir sabır ve hoşgörü ile bana ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma öğreten kendi tecrübelerinden bizlerin en iyi şekilde faydalanması için elinden gelen tüm gayreti sarfeden ayrıca kişiliği ile etrafındaki tüm insanlara en güzel şekilde örnek olan çok değerli abim Yrd. Doç. Dr. Fatih ALTINTOPRAK'a, uzmanlık eğitimim süresince sabır ve hoşgörü ile yetişmem için ellerinden geleni yapan Op.Dr.Vecdi MÜDERRİS, Op. Dr. Güner ÇAKMAK, Op. Dr. Hakan DEMİR, Op. Dr. Ali ÇELDİR, Op. Dr. Enis DİKİCİER ve Op. Dr. Erhan ŞİT, Op. Dr. Feyyaz ONURAY 'a teşekkür ederim.

Ayrıca yetişmemde ayrı yerleri olan çok değerli hocalarım Osman Nuri DİLEK ve Gökhan AKBULUT'a, çalışmamın hazırlanmasında bana yardımcı olan İhsan Hakkı ÇİFTÇİ hocam'a çalışmamın hazırlanmasında çok büyük yardımlarını gördüğüm uzun ve meşakkatli asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım Sayın Dr. Taner KIVILCIM'a, ayrıca asistanlığım süresince pek çok zorluğu beraber göğüslediğimiz asistan arkadaşlarım Dr. Ömer YALKIN, Dr. Kemal GÜNDOĞDU, Dr. Mustafa Yener UZUNOĞLU, Dr. Emel USTA ve Dr. İsmail ZENGİN'e, servis ve ameliyathanede beraber görev yaptığımız hemşire arkadaşlarıma sekreterlerimize ve hastane personeline, beni birçok fedakarlıklarla yetiştirip bugünlere getiren ve her zaman arkamda olan çok sevgili anne ve babam başta olmak üzere tüm aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf ARSLAN

İÇİNDEKİLER

ONAY	
BEYANi
TEŞEKKÜRii
İÇİNDEKİLERiii
TÜRKÇE ÖZETv
İNGİLİZCE ÖZETvi
KISALTIMA VE SİMGELERvii
ŞEKİLLER DİZİNİviii
TABLolar DİZİNİix
RESİMLER DİZİNİx
1. GİRİŞ VE AMAÇ1
2. GENEL BİLGİLER4
2.1.Tarihçe4
2.2.Anatomi5
2.3.Fizyoloji7
2.4.Akut pankreatit8
2.4.1. Etyoloji8
2.4.2.Patogenez11
2.4.3.Klinik12
2.4.4.Tanı15
2.4.5.Tedavi16
2.4.6.Komplikasyon17
2.5.Eritropoetin19
2.6.Deneysel Modeller20
2.6.1.Biliopankreatik injeksiyon modeli21
3. MATERYAL VE METOD22
3.1.Deney hayvanları22
3.2.Çalışma gurupları22

3.3.Cerrahi işlem23
3.4.Biyokimyasal inceleme28
3.5.Histolojik inceleme29
3.6.İstatistiksel analiz32
4. BULGULAR33
4.1.Labaratuvar değerleri34
4.2.Histopatolojik bulgular41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ47
KAYNAKLAR53

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Akut pankreatit, değişik patofizyolojik mekanizmalarla pankreas ve böbrek gibi çeşitli uzak organ ve sistemlerde hasara yol açan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Akut pankreatitin, pankreas ve uzak organ etkisi ile böbrek üzerine yaptığı hasarlara eritropoetin (EPO) etkisi daha önce değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı antiinflamatuvar özelliği bulunan EPO'nun koruyucu etkilerini deneysel akut pankreatit modelinde araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada 35 adet Wistar Albino türü erkek rat, her grupta 7 rat olan 5 gruba ayrıldı. Sham grubuna sadece koledok kanülizasyonu yapıldı. Diğer gruplardaki ratlara 3 dakika boyunca %5 sodyum taurocholate koledoka verilerek deneysel pankreatit oluşturuldu. Grup2 ve grup3'e tedavi gruplarıyla aynı hacimde izotonik verildi. Grup4 ve grup5'e, 100 İÜ/kg intramuskuler EPO verildi. Grup2 ve grup4'de 4.saatte, grup3 ve grup5 24.saatte sakrifiye edilerek kan ve doku örneği alındı. Serum amilaz, TNF- α , IL-6, üre ve kreatin seviyeleri ölçüldü. Histopatolojik inceleme pankreas ve böbrek hasar skorlaması yapıldı. İstatistik hesaplamada One Way ANOVA, konservatif post-hoc testi için Tukey, Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR: Sham grubu ile diğer guruplar arasında üre dışında tüm parametrelerde anlamlı fark saptandı. Tedavi edilen guruplar ve tedavi edilmeyen guruplar karşılaştırıldığında 4.saat için serum TNF- α , kreatin, total pankreas hasar skoru, 24.saat için serum amilaz, TNF- α , IL-6, total pankreas hasar skoru ve böbrek hasar skoru anlamlı şekilde, tedavi edilen guruplarda tedavi edilmeyenlere göre düşük bulundu. Üre seviyeleri arasında ise 4 ve 24.saat için fark saptanmadı.

SONUÇ: Bu çalışmada kullanılan deneysel modelin pankreatit oluşturmada başarılı olduğu, 4. ve 24.saatte EPO'nun tedavi edici etkisinin bulunduğu ve bu etkinin 24. saat'de daha belirgin olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Deneysel akut pankreatit, böbrek hasarı, eritropoetin, sitokinler, biyokimyasal parametreler

ABSTRACT

OBJECTIVE: Pancreatitis, is a highly mortal and morbid disease which harms pancreas and relatively far organs like kidneys, with several pathophysiological mechanisms. With pancreatitis' pancreas and far organ effect on kidneys, erythropoietin (EPO) effect have never approached before. This paper's aim is to explore the prohibitive effect of EPO's which have anti-inflammatory character within the pancreatitis's model.

MATERIAL AND METHOD: In this study 35 Wistar Albino kind male rats were divided into 5 groups each had 7 rats. Only the sham group implied the choledochus cannulization. Other rats are given 5% sodium taurocholate through their choledochus for 3 minutes to create experimental pancreatitis. Group 2 and group 3 are given the same volume of isotonic which are given to the treatment groups. Group 4 and group 5 are given 100 IU/kg intramuscular EPO. Group 2 and group 4 are sacrificed in the 4th hour and group 3 and 5 in the 24th hour to collect blood and tissue samples. Serum amylase, TNF- α , IL-6, urea and creatine levels are evaluated. Histopathological observation pancreas and kidney damage scored. In the statistical estimation One Way ANOVA, for conservative post-hoc test Tukey, Pearson correlation analysis is used.

RESULTS: Between the sham group and other groups except the urea the other all parameters appeared meaningfully different. Except the urea when the treated and non-treated groups were compared; for the 4th hour serum TNF- α , creatine, total pancreas damage score and for the 24th hour serum amylase, TNF- α , IL-6, total pancreas damage score and kidney damage score was meaningfully low in the treated groups. There were no difference stated in the urea levels for the 4th and 24th hours.

CONCLUSION: The experimental model was successful in creating pancreatitis in this work, and the EPO's curatory effect was observed and this effect was more evident in the 24th hour.

KEY WORDS: Experimental pancreatitis, kidney damage, erythropoietin, cytokine, biochemical parameters

KISALTMA VE SİMGELER

ANP: Akut Nekrozitan pankreatit

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

BBT: Bilgisayarlı batın tomografi

BT: Bigisyarlı tomografi

BUN: Böbrek üre azotu

CRP: C-Reaktif protein

DIK: Dissemine intravasküler koagülasyon

DM: Diabetes mellitus

EPO: Eritropoietin

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjio pankreatikografi

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

IL-10: İnterlökin-10

Ort: Ortalama

ŞAP: Şiddetli akut pankreatit

Ss: Standart sapma

SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

TNF- α : Tümör nekroz faktör- α

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında TNF- α değerleri	34
Şekil 2: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında IL-6 değerleri	35
Şekil 3: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında amilaz değerleri	36
Şekil 4 : ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında kreatin değerleri	38
Şekil 5: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında üre değerleri	39

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Pankreatit'in Etyolojik Sınıflaması	9
Tablo .2: Ranson kriterleri	14
Tablo .3: Pankreatit hasar skoru	30
Tablo 4: Renal hasar skoru	32
Tablo 5a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında TNF- α değerleri	34
Tablo 5b: ANP-EPO 4 ve ANP-EPO 24 grupları arasında TNF- α değerleri	35
Tablo 6a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında IL-6 değerleri	35
Tablo. 6b: ANP-EPO 4ve ANP-EPO 24 grupları arasında IL-6 değerleri	36
Tablo. 7a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında amilaz değerleri	37
Tablo 7b: ANP-EPO 4ve ANP-EPO 24 grupları arasında amilaz değerleri	37
Tablo 8a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında kreatin değerleri	38
Tablo 8b: ANP-EPO 4 ve ANP-EPO 24 grupları arasında kreatin değerleri	38
Tablo 9a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında üre değerleri	39
Tablo 9b: ANP-EPO 4 ve ANP-EPO 24 grupları arasında üre değerleri	40
Tablo 10: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında inflamasyon değerleri	44
Tablo 11: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında asiner nekroz değerleri	44
Tablo 12 ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında ödem değerleri	45
Tablo 13: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında yağ nekrozu değerleri	45
Tablo 14: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında hemoraji değerleri	45
Tablo 15: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında pankreas total skor değerleri	46
Tablo 16: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında renal hasar skor değerleri	46

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Pankreasın vasküler anatomisi	6
Resim 2: Koledok görüntüsü	24
Resim 3: Kanülize edilmiş koledok görüntüsü	24
Resim 4: Karaciğer hilusuna yakın bulldog klemp yerleştirildi	25
Resim 5: Taurodeoksikolik asit	26
Resim 6a: İnce barsak işlem sonrası suture edildi.	26
Resim 6b: İnceleme amacı ile böbrek dokusu alındı	27
Resim 6c: İnceleme amacı ile pankreas dokusu alındı	28
Resim.7: Sham grubu pankreas dokusu normal histomorfolojik yapı.	41
Resim.8: Sham grubu böbrek dokusu normal histomorfolojik yapı.	41
Resim.9: Pankreas, stroma ve perivasküler alanlarda nötrofilik infiltrasyon, ödem ve hafif hemoraji.	41
Resim.10: Egzokrin pankreas dokusunda konfluent asiner nekroz	41
Resim.11: Pankreas perivasküler alanları ve stromayı infiltre eden ve damar duvarlarını atake eden nötrofilik infiltrasyon.	42
Resim.12: Böbrek dokusunda glomeruler kapiller konjesyon görülmektedir.	42
Resim 13: Pankreas dokusunun kesitlerinde, ekzokrin pankreasta perivasküler nötrofilik iltihabi infiltrasyon görülmektedir.	42
Resim.14: Böbrek dokusunda fokal renal tubuler intraepitelyal nekroz ve glomeruler kapiller konjesyon görülmektedir.	42

Resim.15: Egzokrin pankreas dokusunda fokal asiner nekrozis görülmektedir.	43
Resim.16: Böbrek dokusunda fokal odakda intratubuler nötrofilik abse Görülmektedir43
Resim 17: Egzokrin pankreas dokusunda perivasküler nötrofilik iltihabi infiltrasyon ödem ve hemoraji görülmektedir43
Resim 18: Böbrek dokusunda glomeruler kapiller konjesyon görülmektedir43

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, pankreas etrafındaki dokuların ve bazen uzak organların değişik oranlarda etkilendiği, pankreasın akut inflamasyonudur. Ciddi komplikasyonlar ve yüksek mortalite ile seyredabilen komplike bir hastalıktır (Kota et al 2013). Patolojinin temelinde, pankreasta aktif halde olmayan sindirim enzimlerinin aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon yer almaktadır (Kolodecik et al 2012). Günümüzde akut pankreatit patofizyolojisi tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (Garip et al 2013).

Morfolojik görünüm hafif pankreatitte görülen interstisiyel ödemden, daha şiddetli pankreatitte görülen hemoraji ve nekroza kadar değişebilir. Pankreatit'e bağlı mortalite sıklığı %2-9 aralığındadır (Kota et al 2013).

Akut pankreatit gelişmesine yol açan birçok etyolojik neden tanımlanmıştır. Bunların içerisinde en sık görülenleri safra taşları ve alkolizmdir. Bu iki neden akut pankreatit gelişiminin %60-75'inden sorumludur (Kota SK et al 2013). Safra taşına bağlı akut pankreatit gelişimi ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bu teorilerden birisi olan ortak kanal teorisine göre ana safra kanalı pankreatik kanal ile birlikte ortak kanal şeklinde duodenuma açıldığından, ampulla vater'e yerleşen bir safra taşı tıkanıklığa neden olabilir. Bu durum safra reflüsüne neden olur ve safra ise direk pankreatik hücrelerdeki koruyucu bariyeri harap eder, ya da dolaylı mekanizmalarla pankreatik enzimleri aktif hale getirir, bu durum ise pankreatit gelişimine yol açar (Opie end Meakins 1909). Akut pankreatit gelişimini açıklamaya çalışan başka bir teori ise duodenal reflü teorisidir. Bu teoriye göre safra taşı duodenuma geçerken oddi sfinkterinin muskuler tabakasında hasar oluşturur ve bu hasara bağlı duodenal içerik pankreatik kanala retrograd olarak geçerek

pankreatite neden olur (Canlas and Branch 2007). Son teoride ise taş obstruksiyonuna bağlı pankreatik kanalda pankreatik geçirgenlik artar, pankreas enzimleri koruyucu bariyeri aşarak sonuçta pankreatite neden olur. Bu teori pankreatik kanal geçirgenliğinin artması olarak tanımlanmaktadır (Gukovskaya and gukovsky 2012).

Etyolojik nedenlerden bağımsız olarak ilk aşamada akut pankreatitte meydana gelen histopatolojik değişikliklerden, aktive olmuş sindirim enzimlerinin özellikle de tripsinin sorumlu olduğu görüşü yaygın şekilde kabul görmektedir (Kolodecik et al 2012). Buna göre sitoplazmik vakouller içinde tripsinojen, cathepsin-b ile yer değiştirir, cathepsin tripsinojen'i tripsine çevirerek aktif hale getirir, tripsin ise diğer enzim zimojenlerini aktifleştirir. Böylece cathepsin-b ile uyarılmış intraasiner enzim aktivasyonu, asiner hücrelerin hasarı ile sonuçlanır ve bu da intrapankreatik inflamatuvar yanıtı uyarır (Shen et al 2013).

Hücre hasarını yansıtan en erken belirteç asiner hücrelerin hasarıdır. Pankreatitin prognozunu gelişen asiner hücre hasarı ile değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Akut pankreatite yol açtığı düşünülen erken enzim aktivasyonunun mekanizması ise aslında tam olarak aydınlatılamamıştır (Raraty et al 2012).

Akut pankreatitte uzak organların etkilenmesi sonucu sistemik komplikasyonlar gelişebilir, bu inflamatuvar süreçte en sık etkilenen uzak organlar akciğer kalp ve böbreklerdir (Bhadade et al 2011).

Renal fonksiyon bozukluğu, akut pankreatitte görülen ciddi komplikasyonlar arasında yer alır. Yapılan histolojik çalışmalarda akut pankreatit gelişen hastaların glomerüler kapillerinde fibrin ve fibrinojen depolandığı gösterilmiştir (Zhang et al 2006).

EPO esas olarak eritroid seri üzerine etkili glikoprotein yapıda bir hormondur (Moran et al 2009). Anabolik yapıda pozitif nitrojen dengesi sağlayan bir hormon olan eritropoetin hücre içi kalsiyum seviyelerini artırarak

hücresel stabiliteyi artırır (Çikrikcioğlu et al 2013). Ayrıca nitrik oksit sentezini inhibe ederek de serbest radikal oluşumunu azaltır (Souza et al 2012). Antiinflamatuvar etki göstererek makrofaj ve polimorf nüveli lökositlerden inflamatuvar sitokinlerin salınmasını inhibe eder. Yapılan çalışmalarda, eritropoetinin dokuda anjiyogenezi, fibroblast proliferasyonunu ve kollojen üretimini artırdığı dolayısıyla yara iyileşmesi üzerine de olumlu etkilerininin bulunduğu bildirilmiştir (Bader et al 2012). Bu çalışmanın amacı, akut pankreatitin tedavisinde kullanılabilecek yeni alternatifler araştırılarak, bu duruma bağlı gelişen böbrek hasarının anlaşılması ve tedavisine katkı sağlamak amaçlanmıştır. Çalışmanın bir başka amacı ise, ülkemizde sık görülen akut pankreatit hastalığının etyopatogenezi ve tedavisi ile ilgili yapılacak araştırmalar için bilgi birikimi oluşturmak bu tedavi yöntemi ile yapılacak sonraki çalışmalara model oluşturmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Pankreas 1850 yılında Claude Bernard 'ın sindirim enzimlerini göstermesiyle önemli fonksiyonları olan bir organ olarak araştırmaya değer görülmüştür. İlk kez 1898'de Halsted tarafından ampulla kanseri nedeniyle pankreas başı ve duodenumun bir kısmı başarılı bir şekilde çıkartılmıştır. Whipple'in 1940'da geliştirdiği tek evreli ameliyatla en son halini almıştır (Lee et al 2011). Opie, akut pankreatite bağlı ölen bir hastanın ampulla vaterisinde safra taşı bulunduğunu otopsi ile göstermiş, safra taşı ile pankreatit arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Koledok ve pankreatik kanal anatomisini ve bu lokalizasyonlardaki patolojilere bağlı pankreatit geliştiğini göstermiştir (Neoptolemos et al 1989). Opie burdan yola çıkarak pankreatit etyopatogenezinde günümüzde de tartışılmakta olan birleşik kanal teorisini ortaya atmıştır (Dimagno et al 1982, Rosseland and Solhaug 1984).

Atlanta'da 2012'de revize edilen klasifikasyona göre akut pankreatit ilk bir ya da iki haftada gelişen erken ve daha sonra gelişen geç pankreatit olarak iki sınıfa ayrılır (Sarr 2013). Son yıllarda yapılan araştırmalar pankreas enzimlerinin nasıl aktif hale geçtikleri üzerine odaklanmıştır. Pankreatitin medikal tedavisinde birçok madde denenmiş olmasına rağmen, bu tedaviler destekleyici olmaktan ileri gidememişlerdir (Yanar ve ark 2013).

2.2 ANATOMİ

Pankreas lomber 1-2 vertebra hizasında yerleşmiştir, önünde ince bir periton bulunur ve retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin bir insanda 75-100 gr ağırlığında ortalama uzunluğu ise 15-20 cm dir. Sağ tarafında duodenum, solunda dalak, üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus bulunur. Pankreas anatomik olarak baş, boyun, uncinate proces, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 bölüme ayrılır.

Baş duodenum kavsi içinde 2. lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok kanalının son kısmı pankreas başının içinden geçer (William et al 2005).

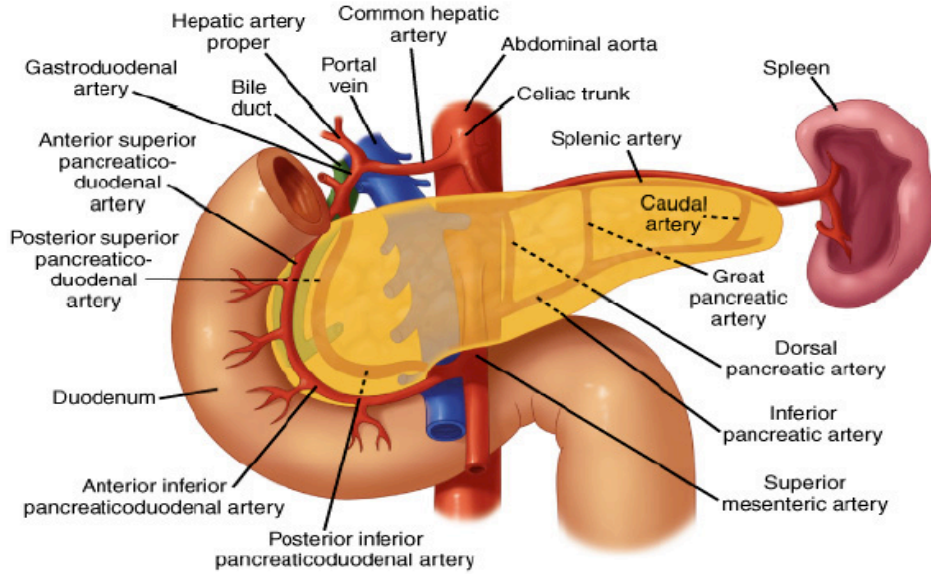
Pankreasın ana kanalı Wirsung, kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapındadır ve 15-20 kanalcık bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır (Snell 1992).

Pankreasın arteriel kanlanması trunkus çöliakus ve süperior mezenterik arterden sağlanır. Genelde en fazla kanlanan bölümü pankreas baş kısmıdır, korpus ve kuyruk kısmında ise kanlanma nispeten daha azdır; boyun kısmı ise kanlanmanın en az olduğu yerdir. Pankreas arteriyel kan akımını trunkus çöliakusun dalları (a. splenika, a.hepatika) ve a.mezenterika superior 'dan alır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin bir dalıdır. İnfierior pankreatikoduodenal arter superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter pankreasın üst kenarı boyunca pek çok küçük dal verir. Pankreasın venleri arterlerin yanında seyredir. Üst pankreatikoduodenal ven vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür (William et al 2005).

Pankreasın lenfatik drenajı zengindir ve genellikle tüm yönlerde venöz drenajı izler. Pankreasın üst sınırında yerleşen süperior nodlar bezin ön ve üst

yarısından lenfi toplarlar. Baş ve gövdenin inferior sınırı boyunca inferior nodlar alt yarının ön ve posterior yarısını drene ederler. Lenfatik drenaj, en sık baş kısmında gözükken pankretik kanserin yayılması açısından önemlidir. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir(Mayer et al 1985).

Resim 1: Pankreasın vasküler anatomisi



(Schwartz 2010)

2.3. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas insan vücudunda metabolik olarak en aktif çalışan organlardan biridir. İnsan pankreası günde 1500-2000 cc kokusuz, ekstraselüler sıvı ile izotonik şekilde ve alkali, ekzokrin bir salgı üretir. Bu sekresyonun protein içeriği 5-10g/L'dir. Üretilen sıvıdaki temel katyon Na ve K olup konsantrasyonları plazmadakine benzerdir (Sayek 2013). Pankreas, asini ve Langerhans adacıklarından oluşan, ekzokrin ve endokrin salgı yapan bir bezdir. Büyük bir kısmını oluşturan asini bölümü sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumludur (O'Dowd and Stocker 2013).

Pankreasın diğer bölümü Langerhans adacıkları adı verilen endokrin hücre gruplarından oluşur. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur. Langerhans adacıklarının % 60-80'i insülin salgılayan beta hücreleri, %10-20'si glukagon salgılayan alfa hücreleri, %10'u somatostatin salgılayan delta hücreleri oluşturur (McHenry and Strain 1997).

Ekzokrin pankreas salgısının protein içeriği bazal şartlarda 0.3 mg/ml'dir. Bu miktar kolesistokinin ve sekretin stimülasyonunun ardından 7 mg/ml'ye çıkar. Proteinlerin %90'luk kısmı enzimler ve proenzimlerden oluşur. Bu enzimler arasında amilaz, tripsinojen, prokarboksipeptidaz, kimotripsinojen, elastaz, profosfolipaz, pankreatik esteraz, kolipaz bulunmaktadır. Pankreatik sindirim enzimlerinin çoğu inaktif formda duodenuma ulaşır. Bu pankreasın kendisine hasar vermesini engelleyen en önemli koruma mekanizmasıdır. Tüm proteolitik enzimler ve kolipaz inaktif proenzimler halinde salgılanmaktadır. Bu enzimlerin aktive olması duodenum mukozasından salınan enterokinaz enziminin tripsinojeni tripsine çevirmesi ile başlar, tripsin ise sırası ile diğer proenzimleri aktive eder (Sayek 2013).

2.4. AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit, pankreas etrafındaki dokuların ve bazen uzak organların değişik oranlarda etkilendiği, pankreasın akut inflamasyonudur. Pankreatit çeşitli patolojik değişiklikler ile seyredebilir. Kronik pankreatit, fibrozis ve fibrozis sonucu irreversibl şekilde endokrin ve ekzokrin fonksiyon bozukluğu ile sonlanabilir. Akut pankreatitte atakların çoğu hafif seyretmekle birlikte, şiddetli ataklarda şok, böbrek yetmezliği ve solunum yetmezliği gelişebilir. Primer neden ortadan kalktığında pankreasta meydana gelen morfolojik değişiklikler normale dönebilir (Dimcevski et al 2013).

2.4.1. Etyoloji:

Akut pankreatit etyolojisinde en sık neden safra taşı ve alkoldür, tüm pankreatit nedenlerinin %60-75 'ni oluşturur (Kota SK et al 2013).

Tablo 1: Pankreatit'in Etiyolojik Sınıflaması

Alkol

Safra yolu hastalıkları

Hiperlipidemi

Hereditör

Hiperkalsemi

Travma

External

Cerrahi

Endoskopik retrograd kolanjiografi

İskemi

Hipoperfüzyon

Ateroembolik

Vaskülit

Pankreatik kanal obstruksiyonu

Neoplazmlar

Pankreas divisium

Ampuller ve duodenal lezyonlar

Enfeksiyonlar

Zehirler

İlaçlar

İdiyopatik

(Schwart's 2005)

Safra kesesi ile pankreatit arasındaki ilişki Opie tarafından 'ortak kanal' teorisi ile tanımlanmış olmasına rağmen, safra taşının pankreatit inflamasyonu başlatma mekanizması günümüzde de tam olarak aydınlatılamamıştır (Sayek 2013).

Bilier akut pankreatit atağı geçiren hastaların gaytalarında % 90 oranında safra taşı saptanması nedeniyle, safra taşı migrasyonunun ve papillada geçici tıkanmanın pankreatit gelişiminde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Safra kesesi içindeki taşların çok sayıda olması, taşların boyutlarının küçük ve sistik kanalın geniş olması, koledokta taş bulunması, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olması ve müşterek kanalın en az 5 mm'den uzun olması akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Leslie et al,2007).

Safra taşına bağlı pankreatit kadınlarda asya ve afrika ülkelerinde, alkole bağlı pankreatit ise erkeklerde ve batılı ülkelerde daha sık görülmektedir. Alkolik hastalarda %0,9-9,5 oranında klinik pankreatit görülür. Alkolün pankreatit gelişimindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Kendisi ya da metabolitlerinin pankreas üzerine direkt veya indirekt olarak toksik etkili olduğu sanılmaktadır. Alkol pankreas sekresyonunu stimüle ederek ve ayrıca Oddi sfinkterinde de spazm yaparak duktal hipertansiyona yol açmaktadır. Sekresyonun viskozitesini arttırarak protein çökeltilerine yol açar ve böylece duktal akım bozulur. Alkol, mide asit salgısını arttırarak duodenumdan aşırı miktarda kolesistokin salgılanmasına neden olur, ayrıca fazla miktarda alkol alan hastalarda serum lipidlerinin yüksek olması nedeniyle alkolün hiperlipidemiye yol açarak pankreatite neden olabileceği ileri sürülmüştür. Sonuç olarak alkol tek başına değil de bazı ek faktörler ile birlikte akut pankreatite neden olmaktadır (Yoon et al 2008, Novovic et al 2009, Su et al 2013).

2.4.2. Patogenez

Akut pankreatitte duktal obstruksiyon ve yaralanma sonucu pankreatik enzimlerin dokuya ekstravaze olması sonucu lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkar. Pankreastaki lokal değişiklikler ödemden hemorajik nekroza kadar değişebilir. Bunlara eşlik eden birtakım önemli sistemik bulgularda gözlenebilir. Myokard depresyonu, dissemine intravasküler koagülopati (DIK), hipovolemi, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, toksik psikoz, hipokalsemi, düşük insülin cevabı ve plazma glukagon düzeylerinin yükselmesi gibi metabolik değişiklikler en önemlileridir (Gompertz et al 2013, Sarr 2013).

Pankreatite bağlı gelişen tüm bu etkiler esas olarak akut inflamasyon sırasında ortaya çıkan proteolitik enzimlere bağlıdır. Asiner hücrelerde enzimatik olarak inaktif formda bulunan tripsinojenin aktif hale gelmesi enterokinaz veya katepsinlerle etkileşmesi sonucu olur. Tripsin aktivasyonu hastalığın seyrinde gözlenen sistemik etkileri izah eden kinin, kallikrein, kompleman, koagülasyon ve fibrinolizis kaskad sistemlerini harekete geçirmektedir (Dawra et al 2011).

Kathepsin B lizozomal bir enzimdir, zimojen granüllerdeki tripsinojeni tripisine çevirerek diğer sindirim enzimlerinin (kimotripsinojen, proelastaz, profosfolipaz, prokolipaz, kallikeinojen) aktivasyonuna ve pankreasta doku hasarına yol açar. Ayrıca lizozomal NF-Kb aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin tümör nekroz faktör- α , (TNF- α), İntelökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), İnterlökin-10(IL-10) salınımını ve sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu artırarak enzim ve nötrofil aktivasyonu ile hücre hasarına yol açtığı gösterilmiştir (Gijs et al 2006).

Akut pankreatit gelişimindeki süreçte ana hedef asiner hücrelerdir, hasarın en erken belirteci asiner hücre hasarıdır. Asiner hücrelerden salgılanan sindirim enzimleri ve lizozomal enzimler asiner hücrelerin içinde endoplazmik retikuluma tutunmuş halde bulunan ribozomlarda sentezlenir. Daha sonra buradan golgi cisimciğine taşınırlar sindirim enzimleri önce glikozillenir.

Bundan sonra vakuoller içine paketlenir en son olarak da bu vakuoller giderek olgunlaşır ve zimojen granüller adını alır. Enzim vakuolleri hücre apikal yüzeyinden kanal lümenine ekzositoz yolu ile boşalır. Lizozomal hidrolazlar sindirim enzimlerinden farklı olarak fosforlanırlar ve yine sindirim enzimlerinden ayrı bir yapı içinde paketlenir. Herhangi bir uyarı asiner hücrede zimojen aktivasyonuna yol açarak bazı enzimlerin, proinflamatauvar sitokinlerin ve faktörlerin açığa çıkmasına neden olur. Sonuç olarak bir yandan dokuda ödem ve vasküler yaralanmaya neden olarak iskemiye diğer yandan da sistemik inflamatuvar yanıtın gelişimine neden olur. Bu süreçte inflamasyon ve apoptozis daha çok sitokin açığa çıkmasına yol açarak asiner hücre hasarını artırır. Böylece pankreastaki etkinin devamlılığını sağlayarak nekroza kadar giden sürece yol açar (Raraty et al 2005, Gijs et al 2007, Gorelick and Thrower 2009, Gukovsky et al 2011).

2.4.3. Klinik

Klinik bulguların şiddeti pankreastaki morfolojik değişikliklerle orantılıdır. En sık rastlanan bulgu epigastrik ağrıdır, ağrı genellikle ağır bir yemek veya alkol alımından sonra ortaya çıkar ve karakteristik olarak kemer tarzında sırta doğru yayılır. Hastaların %20-25 'de sarılık ortaya çıkar, sarılık pankreas başındaki ödeme ve kısmen hemolize sekonderdir (Sayek 2013).

Akut pankreatitte en doğru yaklaşım için hastalığın hangi boyutta olduğunu anlamak gerekir. Hastalığın şiddetinin tayininde Ranson, Imrie ve Mc. Mahon'un kriterleri ile APACHE II skorlama sistemi kullanılmaktadır(Kota et al 2013, Khanna et al 2013). Ranson ve arkadaşları, hastanın ilk başvurusunda ve ilk 48 saatte bazı klinik ve laboratuvar bulguları ile mortalitenin doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra Ranson kriterleri akut bilier pankreatit için modifiye edilmiştir (Tablo.2 Schwartz's 2010). Imrie ve arkadaşlarının prognostik kriterleri ile Ranson kriterlerinin bir modifikasyonu olup bazı laboratuvar değerlerinin yatışı izleyen ilk iki gündeki tayinine dayanır (Sayek 2013).

Bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP)'nin akut pankreatit sırasında yükseldiği ve hastalığın şiddeti ile orantılı bir parametre olduğu saptanmıştır. CRP değerinin ölçülmesi ucuz ve hızlı olduğu için değerlidir.48 saat sonra CRP değerinin 150 mg /L üzerinde saptanması prognozda magnetik rezonans (MR) ve Batın tomografi (BT) bulguları ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Nekrozitan pankreatitte mortaliteyi erken gösteren bulgulardan birisi de BUN düzeyinin 20 mg/dl 'nin üzerinde olmasıdır (Leese et al 1988, Günay ve ark 2005).

Tablo. 2:Modifiye ranson kriterleri

BAŞVURU ANINDA

	Akut pankreatit	Akut biliyer pankreatit
Yaş	> 55	> 70
Lökosit	> 16 000/mm ³	> 18 000 /mm ³
Kan şekeri	> 200 mg/dl	> 220 mg/dl
Serum LDH	> 350 IU/L	> 400 IU/L
Serum AST	> 250 U/dl	> 250 U/dl

İLK 48 SAATTE

İLK 48 SAAT	Akut pankreatit	Akut biliyer pankreatit
Hemotokritde düşme	> %10	> %10
BUN'da artış	> 5 mg/dl	> 2 mg/dl
Serum Ca 'da azalma	< 8 mg/dl	< 8 mg/dl
Arterial PO ₂	< 60 mmHg	
Baz eksisi	> 4 mEq/L	> 5 mEq/L
Sıvı sekestrasyonu	> 6 L	> 4 L

(Schwartz's 2010)

2.4.4.Tanı

Fizik muayenede epigastrik bölgede duyarlılık vardır. Akut karın bulguları bulunabilir. Hastaların çoğunda taşikardi ve lökositoz vardır. Peripankreatik alana olan kanamanın ekstrasvaze olması ile sırtta Gray-Turner veya göbek çevresinde Cullen belirtisi ekimotik renk değişikliği görülebilir (Sayek 2013).

Akut pankreatitte serum amilaz'ı ilk kez 1929 yılında Elman ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Amilaz akut atağın 2-12. saatlerinde yükselir ve genellikle bir hafta içinde normale döner. Serum amilaz seviyelerinin 3 katın üstünde yükselmesi akut pankreatit tanısını destekler. Ancak başka nedenlere bağlı olarak da yükselebilir; alkolizm, ektopik gebelik, perforé ülser, intestinal obstruksiyon, mezenterik tromboz gibi durumlarda da yükselmesi enzimin yalnız pankreatit için spesifik olmadığını gösterir. Pankreatik izoenzim düzeyi ölçülebilir ancak bunun tanısal avantajı yoktur. Akut pankreatitte serum lipaz seviyesi de yükselir. Ancak spesifik değildir ve pankreas dışı patolojilerde yükselebilir, 24 saat içinde pik yapar ve 8-14 günde normale döner. Serum tripsinojen düzeyi de yükselebilir tanısal olarak serum amilazı ve lipazdan daha duyarlıdır ancak rutinde kullanılmamaktadır (Günay ve ark 2005).

TNF- α akut pankreatit gelişiminde inflamatuvar süreçte anahtar rol oynayan sitokindir. Asiner hücrelerde pleotropik olarak salınan TNF- α diğer poinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlar. TNF- α akut pankreatitin erken dönemlerinde etkili sitokin olup kısa sürede kaybolur (Perides et al 2011).

Serum IL-6 ölçümleri akut pankreatitin erken dönemlerinde yükselir ve tanıda yardımcıdır. IL-6 makrofajlardan doku hasarı sonrası salgılanan multifonksiyonel bir sitokindir. Akut inflamatuvar cevabı kronik cevaba dönüştürürken akut faz proteinlerinin sentezinde temel mediatör olarak görev yapar (Papachristou 2008 Perides et al 2011).

Akut pankreatitte toraks grafisinde solda bazal atelektazi, diyafragma yükselmesi ve plevral effüzyon saptanabilir. Ayakta direkt batın grafisinde

ise pankreasın inflamasyonunun oluşturduğu lokal ileus ile duodenumda hava görüntüsü, jejunumda gaz gölgesi ve kolonda sol tarafta hava yokken sağda geniş kolonik gazın olduğu 'cut-off' belirtileri görülebilir.

Batın ultrasonografisi (USG), ucuz ve noninvazif olması, yatak başında her an yapılabilmesi nedeniyle özellikle takip açısından çok yararlıdır. USG'nin Akut pankreatitteki tanı değeri %75-85'dir. USG özellikle pankreatite eşlik eden safra yolları hastalıklarının tanısında çok yardımcı olmaktadır.

BT, akut pankreatit tanısında ve özellikle nekrozun görüntülenmesinde en yararlı yöntemdir. Pankreatik ödem, peripankreatik sıvı kolleksiyonları, inflamasyon, safra yollarındaki taşlar, safra kanalı genişliği, pnömoperiton, apse, hemoraji saptanabilir (Schwartz's 2010, Sayek 2013).

2.4.5 Tedavi

Klinik özellikleri ile akut pankreatit tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedavide ilk ve en önemli unsur vital bulguların yakın takibidir. Pankreatit tedavisi öncelikle medikaldir, sıvı elektrolit tedavisi, kayıpların replasmanı, kanama açısından hemotokrit takibi yapılır. Sıvı replasmanın yeterince sağlanamaması, doku ve organ kayıplarına neden olabilir. Ortalama kan basıncının 65 mmHg üzerinde tutulması ve saatlik idrar çıkışının minimum 0.5 ml/kg olması sağlanmalıdır. Ağır pankreatit hastalarında santral damar yolu açılarak santral venöz basınç ölçümü yapılmalıdır. Ağrının kontrol edilmesinde morfin ve benzeri opioid, oddi sfinkter spazmına yol açmaları nedeniyle kullanılmamalıdır. Kalsiyum replasmanı için kalsiyum glukonat verilebilir. Antibiyotiklerin profilaktik kullanımları tartışmalıdır. Septik komplikasyon varlığında kullanılmalıdır (Keita et al,2010).

Tedavide asıl sağlanmaya çalışılan pankreatik ekzokrin salgıyı azaltmak ve bezi istirahate almaktır. Sekresyon nazogastrik dekompresyon oral beslenmenin kesilmesi, antiasit ya da H₂ reseptör blokörleri ile mide asidi inhibe edilerek baskılanmaya çalışılır (Sayek 2013). Ayrıca otodijestif

enzimlerin inhibisyonu da ekzokrin salgı inhibisyonu kadar tedavide önem taşır. Bir kallikrein inhibitörü olan aprotinin bu amaçla kullanılan ancak faydası tartışmalı ajanlardır. Bir plazmin ve tripsin inhibitörü olan epsilon aminokaproik asit, transamin de yine aynı amaçla kullanılmış, ancak yarar sağlanamamıştır (Jin et al 2010).

Akut pankreatitlerde yüksek ateş, lökositoz, CRP yüksekliği, kan kültürlerinde üreme olması, endotoksemi, BT’ de pankreas ve peripankreatik yumuşak dokuda gaz saptanması enfeksiyon lehinedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi enfekte nekrotik pankreatitte tanısal amaçla yapılır. Steril nekrozitan pankreatitte cerrahi önerilmez ancak enfekte ise cerrahi yapılabilir. Nekrotik pankreatitte erken cerrahi önerilmez; kanama riski erken dönemde yüksektir. Cerrahi tedavide nekrozektomi ve karın içi yıkama yapılır (Keita et al 2010).

2.4.6 Komplikasyonlar

Akut pankreatitin şiddeti ile orantılı şekilde nekroz, psödokist, apse, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği, multiorgan yetmezliği, metabolik bozukluklar, koagülasyon bozuklukları gibi komplikasyonlar görülebilir (Park et al 2013).

Akut pankreatitin en sık rastlanan komplikasyonu psödokist gelişimidir. Akut atakdan 2-3 hafta sonra ortaya çıkar. Alkolik pankreatitte daha sık görülen psödokistlerde fibröz duvarla çevrelenmiş pankreatik salgı ve nekrotik doku vardır. Tanıda USG ve BT kullanılabilir. Psödokistler spontan olarak gerileyebilir, gerilemeyenler ise duvar maturasyonunu tamamladığı 6. hafta sonunda ameliyat edilebilir. Ayrıca perkütan drenaj başka bir tedavi alternatifidir (Hodaha et al 2010).

Başka bir önemli komplikasyon ise pankreas nekrozudur. Nekroz lokalize kalabileceği gibi yaygın da olabilir. Genelde akut atağın ilk günlerinde sterildir, %60 kadarı enfekte olmaz. Nekrozun enfekte olması mortalite ve

morbitideyi önemli ölçüde artırır. Tedavisi drenaj ve debritlemandır. Pankreatik apse geç komplikasyondur ve en sık atağın 3-5. haftalarında ortaya çıkar, tedavisi drenajdır(Garip et al 2013). Pulmoner komplikasyonlar: Akut pankreatitte, ARDS gelişimi 3 ana nedene bağlıdır

1. Mekanik sınırlama: İntestinal atoni diaframda yükselme ve atalektaziye neden olmaktadır. Plevral efüzyon olaya sıklıkla eşlik eder.
2. Perfüzyonun bozulması: Sitokin aracılı kapiller endotelde permabilite artışı pulmoner ödeme yol açar. Ayrıca kapillerde mikroemboliler oluşur. Sonuçta gelişen pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül basıncında artışa neden olur.
3. Surfaktan bozukluğu: Artan fosfolipaz A2 surfaktan hasarı ve pulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açar (Berry et al 1982, Pitchumoni et al 1988).

Şiddetli akut pankreatitte (ŞAP) belirgin olarak kardiak index artması, total periferik direncin azalması ve pulmoner sağ sol şantların oluşması, sol ventrikül dolum indeksinde ve pulmoner vasküler rezistansda azalmaya yol açarak erken septik şoktaki bulgulara benzer değişikliklere yol açar. Akut pankreatitte meydana gelen fosfolipaz A2 splanknik yatakda kan akımını azaltır. AP sırasında şok gelişimi ortaya çıkan bradikin gibi vazodilatör ajanların aşırı vazodilatasyonu ve 3. boşluğa olan sıvı kaybı sonucu meydana gelir (Shinowara et al 1963).

Renal komplikasyonlar: Renal fonksiyon bozukluğu akut pankreatitin ciddi komplikasyonları arasındadır. Akut pankreatitte akut renal yetmezlik görülebilir ve bu hastalarda mortalite yükselir.

Histolojik çalışmalar akut pankreatitli hastaların glomerüler kapillerinde fibrin ve fibrinojen depolanması olduğunu göstermiştir. Renal perfüzyonun bozulması ve iskemi enzimlerin indüklediği hiperkoagülasyon durumuna bağlı olabilir. Akut pankreatitte meydana gelen hemodinamik değişiklikler uygun şekilde düzeltilmezse renal disfonksiyon meydana gelebilir. Septik komplikasyonlar da renal fonksiyon bozukluğuna yol açar (Petejova and Martinek 2013).

2.5 ERİTROPOETİN

Eritropoetin esas olarak eritroid seri üzerine etkili glikoprotein yapıda bir hormondur. Fötal hayatta karaciğerde, daha sonrasında ise normal koşullarda tamamı böbreklerde sentezlenir. Ciddi hipoksi durumunda ise total eritropoetin %10'u karaciğerden sentezlenmektedir. Ayrıca EPO reseptörleri eritroid hücreler dışında damar endotel hücrelerinde, karaciğerde, dalakta, beyinde, kalpte, overlerde, testislerde, akciğerlerde ve bazı kanser hücrelerinde tespit edilmiştir (Moran et al 2009). Anabolik yapıda pozitif nitrojen dengesi sağlayan bir hormon olan eritropoetin hücre içi kalsiyum seviyelerini artırarak hücre sel stabiliteyi artırır (Çikrikcioğlu et al 2013). Aynı zamanda serbest radikal oluşumu sırasında ortamda kofaktör olarak bulunması gereken demir iyonunun uzaklaştırılmasını sağlayarak serbest radikal oluşumunu azaltıcı etki gösterir. Eritropoetin ayrıca nitrik oksit sentezini inhibe ederek de serbest radikal oluşumunu azaltır (Souza et al 2012). Bunun yanında antiinflamatuvar etki göstererek makrofaj ve polimorf nüveli lökositlerden inflamatuvar sitokinlerin salınmasını inhibe eder. Yapılan çalışmalarda, eritropoetin dokuda anjiyogenezi, fibroblast proliferasyonunu ve kollojen üretimini artırdığını dolayısıyla yara iyileşmesi üzerine de olumlu etkilerinin bulunduğunu bildirilmiştir (Bader et al 2012). Eritropoetin etkinliği ile ilgili intestinal ve nöronal iskemik hasarın araştırıldığı deneysel çalışma modellerinden elde edilen sonuçlarda, Eritropoetin nitrik oksit oluşumunu dolayısıyla nitrik oksit aracılığı ile oluşan serbest radikal hasarını azalttığı gösterilmiştir (Souza et al 2012).

2.6 DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELLERİ

Akut pankreatitin farklı özelliklerini araştırmak için farklı modeller kullanılabilir.

1- Diyet ile oluşturulan modeller (kolinden fakir, etyoninden zengin diyet gibi)

2- Sekresyon uyarıcı ajanlar ile oluşturulan modeller (Serülein, alkol, akrep zehiri injeksiyonu)

3- Duktus ligasyon modelleri

4- Kapalı duodenal ans modeli

5- Vaskuler modeller

6- İmmunolojik modeller

7- Toksinlerle oluşturulan modeller

8- Moleküler biyolojik modeller

9- Duktus enjeksiyon modelleri (Glukodeoksikolikasit, Na-taurokolat, safra)

10- Boston modeli (düşük doz Glukodeoksikolikasit + intravenöz serulein injeksiyonu)

Pankreatit modeli seçilirken etyoloji, morfoloji ve hayvan türü dikkate alınarak yapılmalıdır. Diyet veya sekresyon stimülasyonu ile oluşturulan akut pankreatit modelleri, akut alkolik pankreatite benzerken, duktus ligasyon ve injeksiyon modelleri safra taşı pankreatitine benzer tablo oluşturduğu kabul edilir. Serulein stimülasyonu ve duktus ligasyon modellerinin bazıları ödematöz pankreatit için iyi bir model olurken, kolinden yoksun diyet ve duktal injeksiyon nekrotizan pankreatit için daha uygundur (Su et al 2008).

2.6.1 Biliopankreatik Kanal İnjesiyon Modeli

Hayvanlarda pankreatik kanala birçok farklı madde infüze edilerek akut pankreatit oluşturulabilir.

1-Uyarıcı ve toksik maddeler: Safra asitleri(Taurokolat veya glikodeoksikolik asit, etil alkol)

2-Prooksidan maddeler: Perasetat, terbütil hidroperoksid

Duodenotomiye takiben, pankreas kanalına safra tuzlarının retrograd injesiyonu ağır akut pankreatit oluşmasına sebep olur. Bu modelde pankreas kanalı duodenum duvarı üzerinden kanüle edilir, safra kanalı karaciğer hilusuna yakın yerden geçici olarak kapatılır ve pankreas kanalına yabancı madde retrograd olarak yavaşca verilir.

Hastalığın şiddeti, kullanılan safra tuzlarının konsantrasyonu veya uygulanan basınç değişiklikleriyle ayarlanabilir. Glikodeoksikolik asitin düşük konsantrasyonda infüze edilmesi bilier ödematöz akut pankreatit oluştururken, yüksek konsantrasyonda verilmesi nekrotizan akut pankreatit oluşturur. Akut pankreatit 2-24 saat içinde gelişir. Ödem, nekroz ve hemoraji ile karakterizedir.

Hayvanlarda pankreatik kanala safra tuzlarının retrograd injesiyonu, ağır akut pankreatit oluşturması açısından kolay, efektif ve tekrarlanabilir bir modeldir (Chan and Leung 2007).

3-MATERYAL VE METOD

3.1. DENEY HAYVANLARI

Bu alışma, Yedi Tepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Yedi Tepe Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuarında yapıldı. Çalışmada, ağırlıkları 450-500 gr (ortalama 465 gr) arasında değişen 35 adet Wistar-albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar sabit ısıda 12 saat karanlık 12 saat aydınlık ortamda barındırıldı.

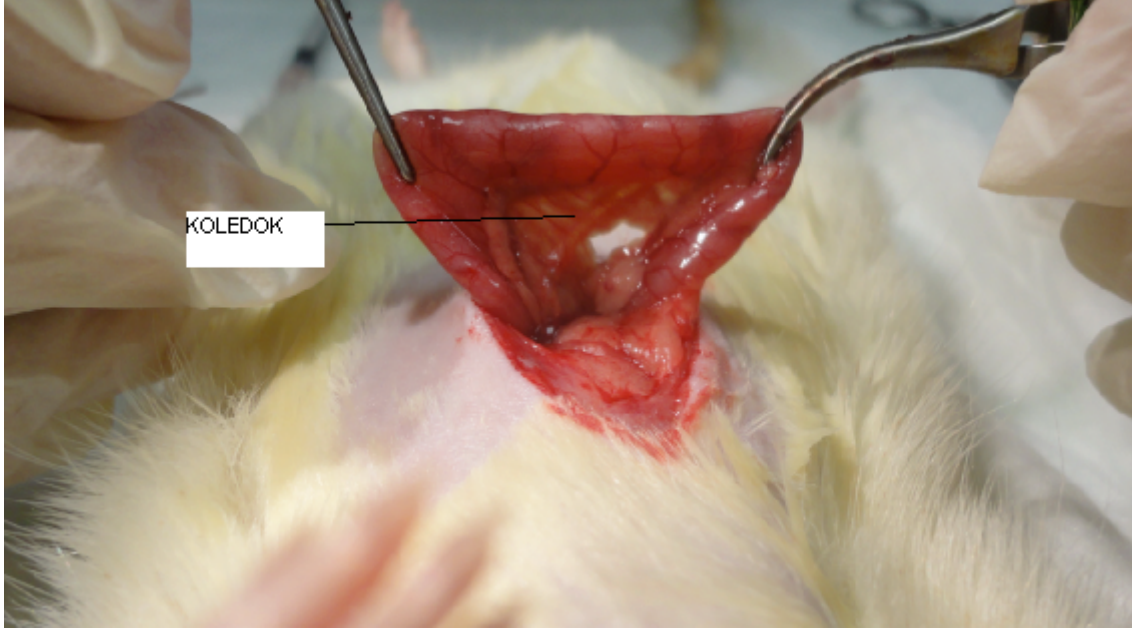
3.2.ÇALIşMA GURUPLARI

Hayvanlar rastgele her birinde 7 tane rat olacak şekilde 5 deney grubuna ayrıldı. Her bir kafeste en fazla iki rat olacak şekilde yerleştirildiler.

- 1.Grup (sham) (n:7): Pankreatit için indüksiyon yapılmadan laparotomi ve koledok kanülasyonu yapılan ratlar.
- 2.Grup (ANP-4) (n:7) : Akut pankreatit indüksiyonu sonrasında tedavi edilmeden 4 saat sonra sakrifiye edilen ratlar
- 3.Grup (ANP-24) (n:7): Akut pankreatit indüksiyonu sonrasında tedavi edilmeden 24 saat sonra sakrifiye edilen ratlar
- 4.Grup (EPO-4) (n:7): Akut pankreatit indüksiyonu sonrasında EPO ile tedavi edilen 4 saat sonra sakrifiye edilen ratlar
- 5.Grup (EPO-24) (n:7): Akut pankreatit indüksiyonu sonrasında EPO ile tedavi edilen 24 saat sonra sakrifiye edilen ratlar

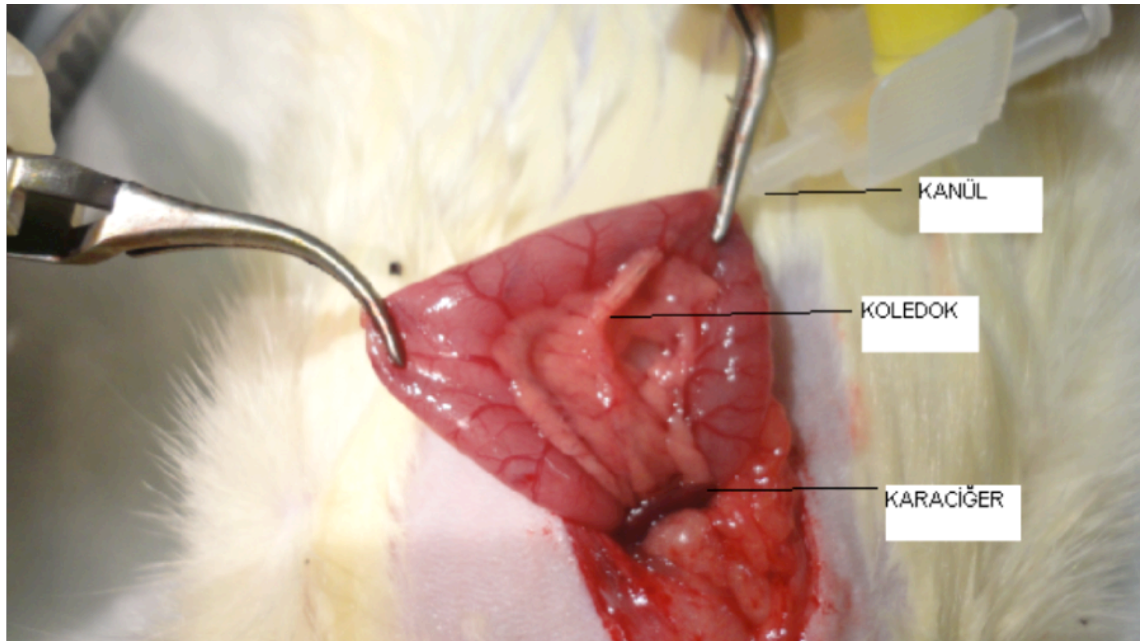
3.3. CERRAHİ İŞLEM

Ratlar deneyden 8 saat önce aç bırakıldı ancak su alımları kısıtlanmadı. Tüm ratlara 50mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 10mg/kg Xylazine HCL (Alfazyne® %2, 20mg/ml,30 ml, Alfasan İnt.B.V.,Hollanda) intramuskuler verilerek uyutuldu. Anestezi derinliği çene ve iskelet kas tonusu izlenerek takip edildi. Genel anestezi yapıldıktan sonra karın bölgesi traş edildi, uygun saha temizliği %10'luk povidon İyodür ile (Batticon® solüsyon, Adeka, Türkiye) yapıldı.



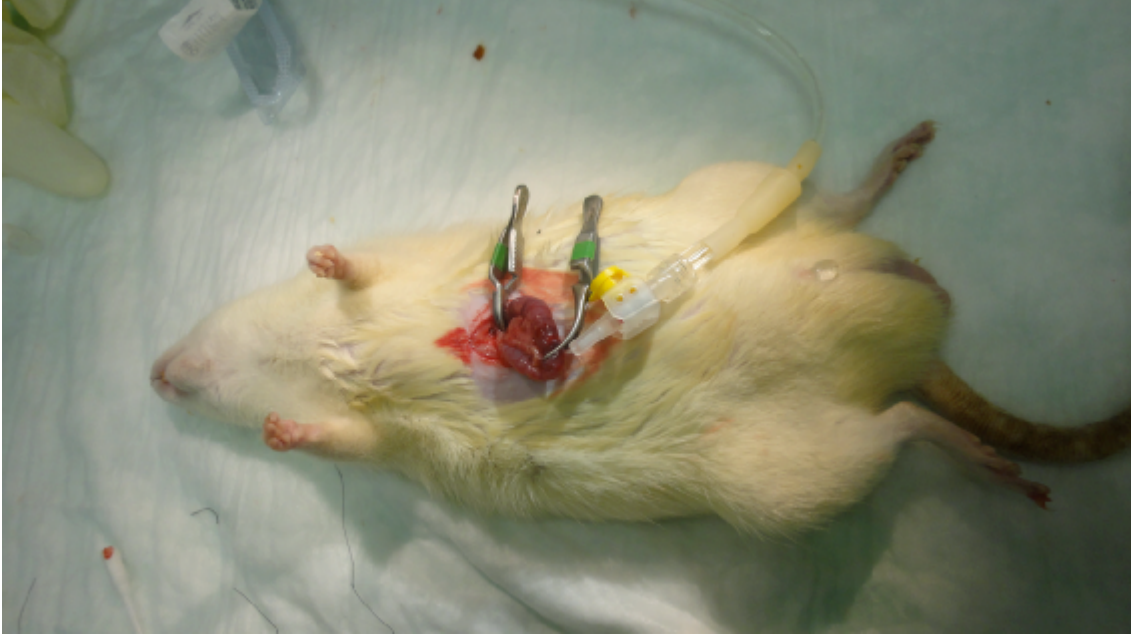
Resim 2:Koledok görüntüsü

Anestezi altında karın, 3 cm'lik orta hat kesisi ile açıldı. Laparatomiyi takiben duktus enjeksiyon modelini oluşturmak için duodenum asılarak koledok bulundu (Resim 2).



Resim 3:Kanülize edilmiş koledok görüntüsü

İnce barsak antimezenterik kenardan intravenöz kateter ile (24 gauge) (İntrocan-w, Braun) delinerek koledok kanülize edildi. İntravenöz kateter koledok içinde 3 mm ilerletildi (Resim 3).



Resim 4: Karaciğer hilusuna yakın ve duodenum antimezenterik kenara bulldog klemp yerleştirildi.

İntrahepatik safra yollarına olan reflüyü önlemek için koledok geçici olarak karaciğer hilusuna yakın olarak bulldog klemp ile kapatıldı. Aynı şekilde duodenum antimezenterik kenardan kanülü sabitlemek ve geriye kaçışı önleyerek koledogun daha efektif dolması için ikinci bir bulldog klemp ile kanül tutuldu (Resim 4).



Resim 5: Taurodeoksikolik asit

İnfüzyon pompası ile 3 dakika boyunca %5 sodyum taurocholate (0.1ml/100g) (Sigma, St. Cruz Biotechnology USA) (Resim 5) koledok ve pankreas kanalına retrograd uygulanarak deneysel pankreatit oluşturuldu.

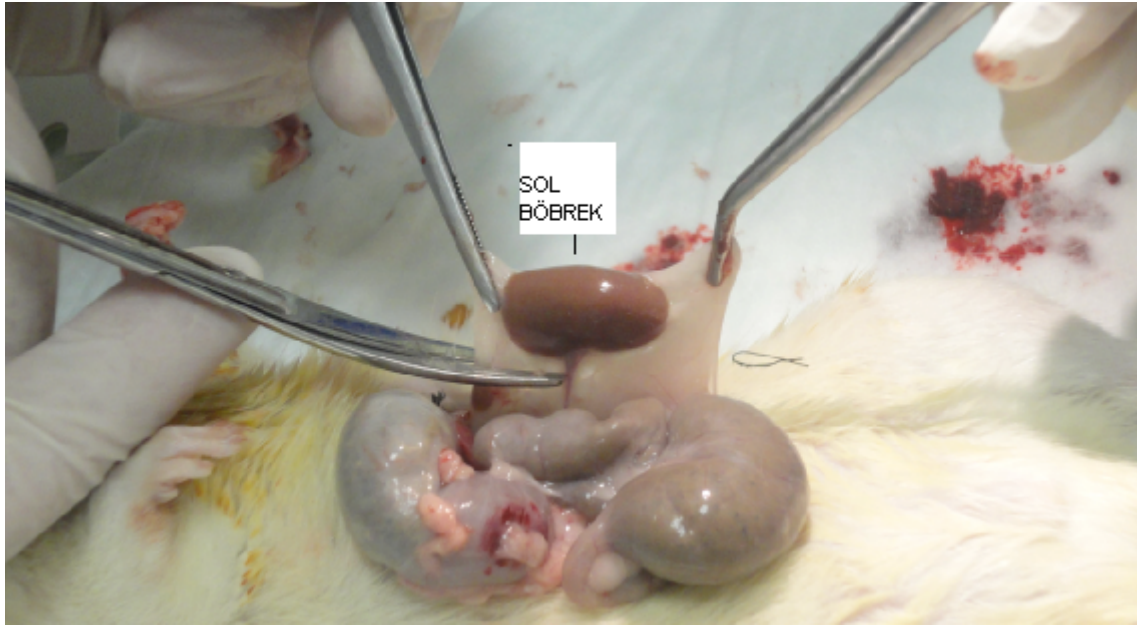


Resim 6a: İnce barsak işlem sonrası sütüre edildi.

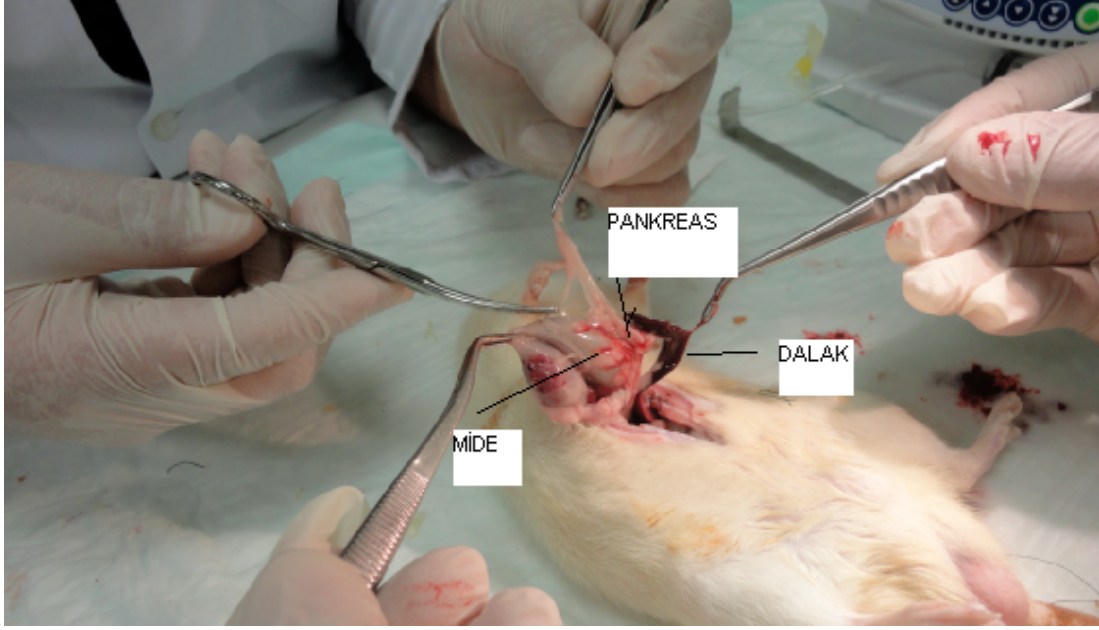
İşlem tamamlandıktan sonra duodenumda kanül ile açılan delik 5/0 ipek (Mersilk®, Ethicon) tek suture atılarak kapatıldı (Resim 6a). Batın 3/0 ipek (Mersilk®, Ethicon) ile çift kat üzerinden kapatıldı.

Sham grubu koledok kanülizasyonu yapıldıktan sonra sakrifiye edilerek kan ve doku örnekleri alındı. Akut pankreatit indüksiyonundan hemen sonra grup2 ve grup3'e tedavi gruplarıyla aynı hacimde izotonik uygulandı. Grup4 ve grup5'e pankreatit indüksiyonundan hemen sonra 100 İÜ/kg intramuskuler EPO verildi(Eprex, Epoetin alfa, Janssen-Cilag AG, Sweden). Grup2 ve grup4, 4. saatte, grup3 ve grup5 24. saatte dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edilerek yeterli kan örneği alındı.

Doku örneği almak için insizyon sutureleri açıldı. Pankreas ve sol böbrek, histopatolojik inceleme amacıyla çıkarıldı (Resim 6b, 6c).



Resim 6b:Histopatolojik inceleme amacı ile böbrek dokusu alındı



Resim 6c: Histopatolojik inceleme amacı ile pankreas dokusu alındı

3.4. BİYOKİMYASAL İNCELEME

Alınan kanlar, T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya ve Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı. Ratlardan 5 ml kan alındı. 30 dk oda ısısında bekletildikten sonra 3000 devir/dk'da 10 dakika boyunca santrifüj (Nüve NF-1800, Türkiye) edildi. Santrifüj sonrası ayrılan serum 2 adet steril endorf tüpüne aktarılarak çalışmalar yapılınca kadar -20°C'de muhafaza edildi.

Amilaz, üre ve kreatinin (Bioassay kit Hayward CA, USA) çalışmaları T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında yapıldı. Çalışmalarda uygun substratlar kullanılarak Cobas ® 6000 (Roche Diagnostics, UK) otomatik analiz cihazı yardımıyla yapıldı.

TNF- α ve IL-6 (EBiosciens Platinum ELISA kit, USA) çalışmaları T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Testler ELİSA yöntemi ile yapıldı. Deneyle esnasında tam otomatik Triturus (Grifols, USA) ELISA cihazı kullanıldı.

3.5.HİSTOLOJİK İNCELEME

Böbrek ve pankreas dokuları inceleme için toplanarak % 10'luk formalinde fikse edildi. Dokular dehidrate edilip, parafin balmumuna gömüldü, 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Ardından deparafinizasyon işlemi uygulandı. Deparafinizasyon sonrası dokular rutin hematoksilen-eozin boyası ile boyandı. Böbrek ve pankreas spesmenleri histopatolojik analizi yapılıp böbrek ve pankreas hasarının derecesi kantitatif olarak değerlendirildi. Bunun için histolojik skortlama sistemi (mikroskopik hasar skortlama sistemi) kullanıldı.

Pankreatitin histopatolojik incelemesi şu şekilde skorlandı.

Pankreas dokusunda ödem, asiner nekroz, hemoraji, yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrat değerlendirildi. Her bir parametreye 0-4 arasında puan verildi. (Her bir rat için bakılan bu altı parametre sonucu totalde 0'dan 24'e kadar değişebilir).

(HPF:high power field)

Tablo. 3: Pankreatit hasar skoru

Ödem:

yok:0

İnterlobar septanın fokal ekspansiyonu: 0.5

İnterlobar septanın difüz ekspansiyonu: 1

İnterlobuler septanın fokal ekspansiyonu: 1.5

İnterlobuler septanın difüz ekspansiyonu: 2

İnterasiner septanın fokal ekspansiyonu: 2.5

İnterasiner septanın difüz ekspansiyonu: 3

İnterselüler aralığın fokal ekspansiyonu: 3.5

İnterselüler aralığın fokal ekspansiyonu: 4

Asiner nekroz:

Yok: 0

1-4 nekrotik hücrenin /HPF fokal yayılımı: 0

1-4 nekrotik hücrenin /HPF difüz yayılımı: 1

5-10 nekrotik hücrenin /HPF fokal yayılımı: 1.5

5-10 nekrotik hücrenin /HPF difüz yayılımı: 2

11-16 nekrotik hücrenin /HPF fokal yayılımı: 2.5

11-16 nekrotik hücrenin /HPF difüz yayılımı: 3

>16 nekrotik hücrenin /HPF fokal yayılımı: 3.5

>16 nekrotik hücrenin /HPF difüz yayılımı: 4

Hemoraji ve yağ nekrozu:

Yok: 0

1Focus: 0.5

2Focus: 1

3 Focus: 1.5

4 Focus: 2

5 Focus: 2.5

6 Focus: 3

7 Focus: 3.5

8 Focus: 4

İnflamasyon ve perivasküler infiltrat:

0-1 intralobular yada perivasküler lökosit/HPF: 0

2-5 intralobular yada perivasküler lökosit/HPF: 0.5

6-10 intralobular yada perivasküler lökosit/HPF: 1

11-15 intralobular yada perivasküler lökosit/HPF: 1.5

16-20 intralobular yada perivasküler lökosit/HPF: 2

21-25 intralobular yada perivasküler lökosit/HPF: 2.5

26-30 intralobular yada perivasküler lökosit/HPF:3

>30 lökosit/HPF yada fokalmikroabse:3.5

>35 lökosit/HPF yada bir arada mikroabse:4

Renal hasar derecesi 0-3 arasında skorlandı. Skorlama şu şekilde yapıldı;

Tablo 4: Renal hasar skoru

Skor 0: Normal renal histolojik bulgular;

Skor 1: Tubuler epitelyal hücrelerde fark edilir şişme ve hücre sınırlarında belirsizleşme.

Skor 2: Renal tubuler epitelyal hücrelerde şişme denaturasyonu, interstisyel konjesyon, ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, glomeruler kapiller konjesyon veya mikrotrombüs, renal tubuler epitelyal hücrelerde nadir nekroz varlığı.

Skor 3: Renal tubuler epitelyal hücrelerde diffüz koagülasyon nekrozu.

Gruplar arasındaki histolojik renal hasar skorları karşılaştırıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

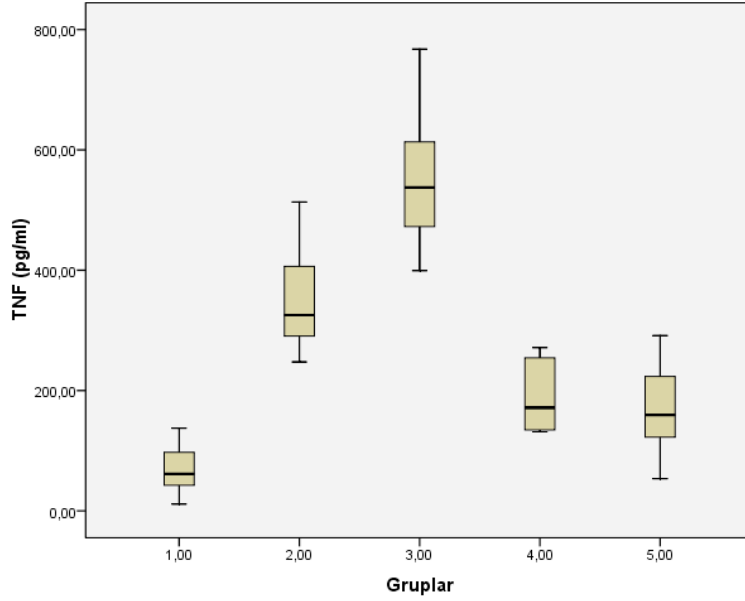
Elde edilen veriler SPSS-17.0 paket programları yardımıyla analiz edildi. Tüm değerler ortalama (standart sapma) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılığın hesaplanmasında One Way ANOVA, konservatif post-hoc testi için Tukey kullanıldı. gruplar arasındaki benzerliğin hesaplanmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Elde edilen verilerin grafikleri SPSS boxplot metodu ile yapıldı

4- BULGULAR

Yaptığımız deneysel çalışmada pankreatit oluşturulduğu ve bunun böbrek hasarına yol açtığı gösterildi. TNF- α (Şekil 1), IL-6 (şekil 2), amilaz (şekil 3), kreatin (şekil 4), total pankreas hasar skoru (tablo 15), total böbrek hasar skoru (tablo 16), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Üre değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (şekil-5). EPO ile tedavi edilen grup-4(EPO- 4) ve grup-5 (EPO- 24) tedavi edilmeyen grup- 2 (ANP- 4) ve grup-3 (ANP- 24) ile karşılaştırıldığında 4.saat için serum TNF- α (tablo 5b), kreatin,(tablo 8b), total pankreas hasar skoru, (tablo 15), 24.saat için serum amilaz, TNF- α (tablo 5b), IL-6 (tablo 6b), total pankreas hasar skoru (tablo 15) ve böbrek hasar skoru (tablo 16) istatistiksel olarak anlamlı şekilde, tedavi edilen guruplarda tedavi edilmeyenlere göre düşük bulundu. Üre seviyeleri arasında ise 4 ve 24.saat için fark saptanmadı(tablo 9b). Bu bulgular kullanılan deneysel pankreatit modelinin başarılı olduğu, hem 4 hemde 24.saat için EPO'nun tedavi edici etkisi bulunduğu ve tedavi edici bu etkinin geç dönemde (24. saat'de) daha belirgin olduğu şeklinde yorumlandı.

4.1.LABORATUVAR DEĞERLERİ

Şekil 1: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında TNF- α değerleri



Tablo 5a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında TNF- α değerleri

		Ort	Ss	Min	max	P	
TNF- α (pg/ml)	ANP	4. saat	354,3	96,33	247,4	513,4	0,002*
		24. saat	553,6	125,09	399,4	767,4	
	EPO	4. saat	193,1	64,64	131,4	271,4	0,989
		24. saat	170,8	81,84	53,4	291,4	
Kontrol		69,9	46,19	11,4	137,4	0,000**	

** Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark

*ANP grubunda 4. ve 24. saatte elde edilen TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

EPO grubunda 4. ve 24. saatte elde edilen TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

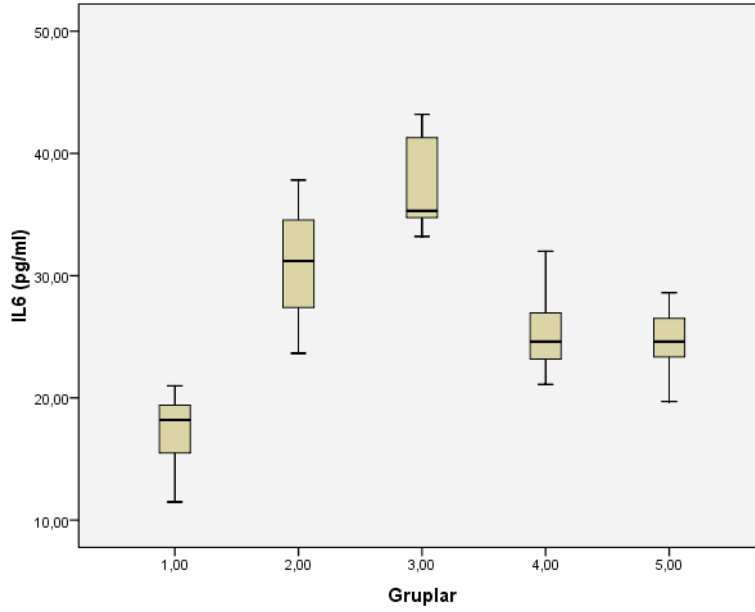
Tablo 5b: ANP-EPO 4 ve ANP-EPO 24 grupları arasında TNF- α değerleri

		Ort	Ss	P		
TNF- α (pg/mL)	4. saat	ANP	354,2	96,33	0,013*	
		EPO	193,1	64,64		
	24. saat	ANP	553,6	125,09		
		EPO	170,8	81,84		
	Kontrol		69,9	46,19		0,000*

*Hem 4. hem de 24. saatte tedavi edilmeyen grup ile tedavi edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tedavi grubunda 24. saatte EPO'nu tedavi edici etkisi daha yüksek gibi görüldü.

Şekil 2: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında IL-6 değerleri



Tablo 6a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında IL6 değerleri

		Ort	Ss	Min	max	P	
IL6 (pg/ml)	ANP	4. saat	30,9	5,44	23,6	37,8	0,029*
		24. saat	37,6	4,08	33,2	43,2	
	EPO	4. saat	25,4	3,82	21,1	32,0	
		24. saat	24,6	2,94	19,7	28,6	
Kontrol		17,2	3,30	11,48	20,9	0,000**	

** Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı

*ANP grubunda 4. ve 24. saatte elde edilen IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

EPO grubunda 4. ve 24.saatte elde edilen IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo. 6b: ANP-EPO 4ve ANP-EPO 24 grupları arasında IL-6 değerleri

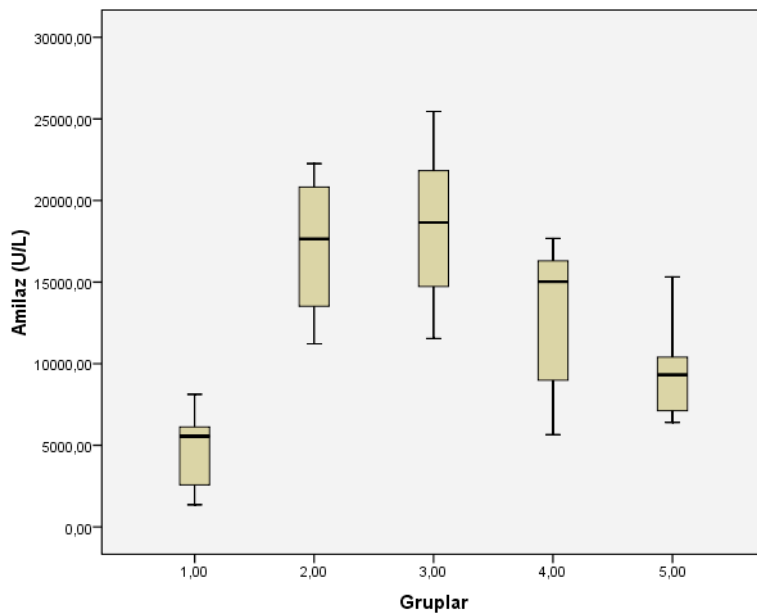
		Ort	Ss	P	
IL6 (pg/mL)	4. saat	ANP	30,9	5,44	0,102
		EPO	25,4	3,82	
	24. saat	ANP	37,6	4,08	0,000*
		EPO	24,6	2,94	
Kontrol		17,23	3,30	0,000*	

IL-6 için 4. Saatte ANP ve EPO grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Erken dönemde IL6 için EPO'nun etkisi yetersiz gibi görüldü.

*IL-6 için 24. saatte tedavi edilmeyen grup ile tedavi edilen grup arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark vardı.

Şekil 3: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında amilaz değerleri



Tablo. 7a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında Amilaz değerleri

		Ort	Ss	Min	Max	P	
Amilaz (U/L)	ANP	4. saat	17118,5	4382,18	11220	22260	0,979
		24. saat	18393,7	5419,05	11540	25460	
	EPO	4. saat	12704,5	4831,9	5652	17680	0,597
		24. saat	9440,1	3106,9	6400	15320	
	Kontrol		4637.1	2494.7	1360	8120	0,000**

** Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı

Tablo 7b: ANP-EPO 4 ve ANP-EPO 24 grupları arasında amilaz değerleri

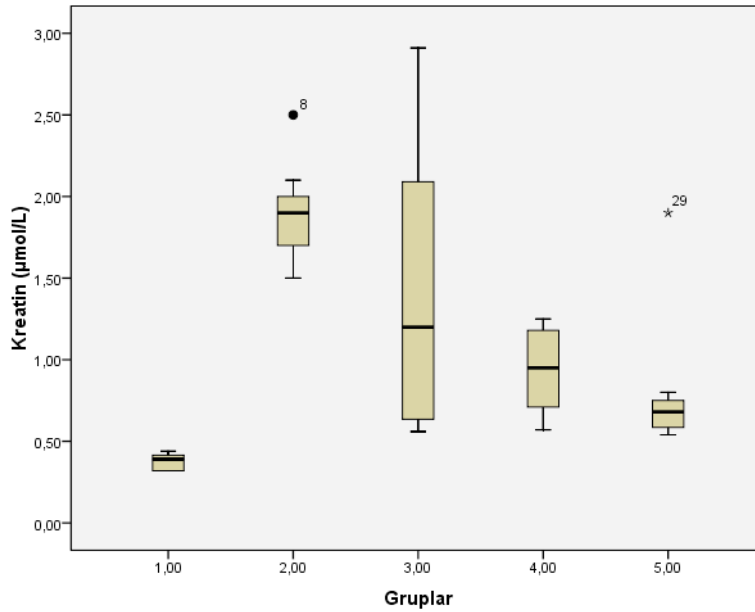
		Ort	Ss	P	
Amilaz (U/L)	4. saat	ANP	17118,5	4382,18	0,304
		EPO	12704,5	4831,92	
	24. saat	ANP	18393,7	5419,05	0,003*
		EPO	9440,1	3106,96	
	Kontrol		4637,1	2494,7	0,000*

Amilaz için 4. saatte ANP ve EPO grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Erken dönemde amilaz için EPO nun tedavi edici etkisi yetersiz gibi görüldü.

*Amilaz için 24. saatte tedavi edilmeyen grup ile tedavi edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Şekil 4: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında kreatin değerleri



Grup2 de 8.rat grup 5 de 29.rat kreatin değerleri ortalama değer in uzağında gözlemlendi.

Tablo 8a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında kreatin değerleri

		Ort	Ss	Min	Max	P	
Kreatin (µmol/L)	ANP	4. saat	1,9	0,35	1,5	2,5	0,495
		24. saat	1,45	0,96	0,56	2,91	
	EPO	4. saat	0,93	0,28	0,57	1,25	0,995
		24. saat	0,83	0,48	0,54	1,9	
Kontrol		0,37	0,05	0,32	0,44	0,000**	

** Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı

Tablo 8b: ANP-EPO 4 ve ANP-EPO 24 grupları arasında kreatin değerleri

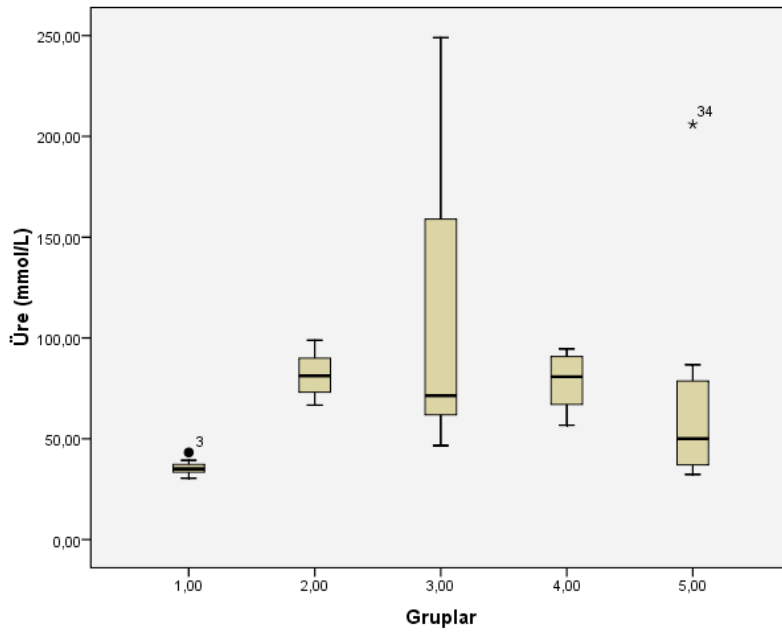
Kreatin (µmol/L)		Ort	Ss	P
4. saat	ANP	1,9	0,35	0,014*
	EPO	0,93	0,28	
24. saat	ANP	1,45	0,96	0,204
	EPO	0,83	0,48	
Kontrol		0,37	0,05	0,000*

*Kreatin için 4. saatte tedavi edilmeyen grup ile tedavi edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Kreatin için 24. saatte ANP ve EPO grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Geç dönemde kreatin için EPO nun tedavi edici etkisi yetersiz gibi görüldü.

Şekil 5 ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında üre değerleri



Grup 1 de 3. rat ve 5.grupta 34.rat üre değerleri ortalama değerin uzağında gözlemlendi

Tablo 9a: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında üre değerleri

		Ort	Ss	Min	max	P	
Üre (mmol/L)	ANP	4. saat	81,8	11,92	66,7	98,9	0,684
		24. saat	115,5	85,4	46,6	249	
	EPO	4. saat	78,2	15,09	56,7	94,6	1,000
		24. saat	74,24	61,46	32,3	206	
Kontrol		35,71	4,3	30,4	43,2	0,067*	

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yok

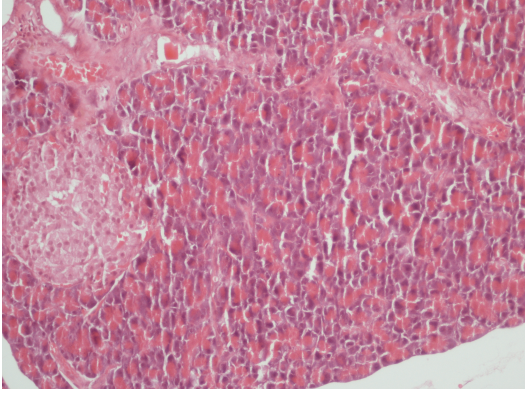
Tablo 9b: ANP-EPO 4 ve ANP-EPO 24 grupları arasında üre değerleri

Üre (mmol/L)		Ort	Ss	P
4. saat	ANP	81,8	11,92	1,000
	EPO	78,2	15,09	
24. saat	ANP	115,5	85,4	0,501
	EPO	74,2	61,46	
Kontrol		35,7	4,3	0,067*

*Üre için 4. ve 24.saat'de ANP ve EPO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

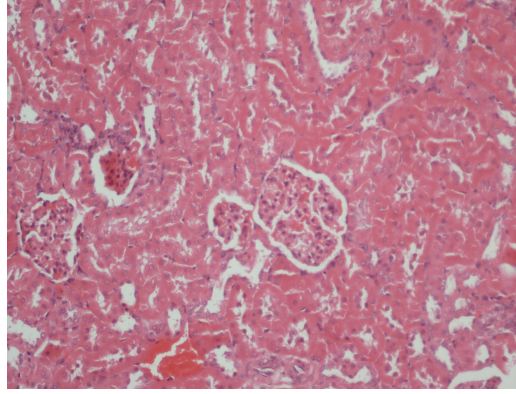
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

Resim.7



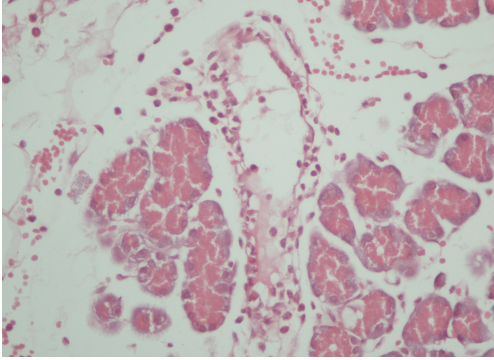
H&E X200: Sham grubu pankreas dokusu normal histomorfolojik yapıdadır.

Resim.8



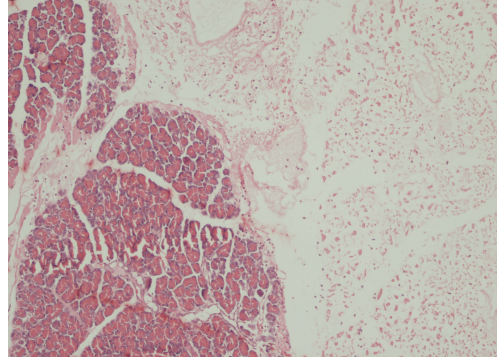
H&E X200: Sham grubu böbrek dokusu normal histomorfolojik yapıda izlenmiştir.

Resim.9



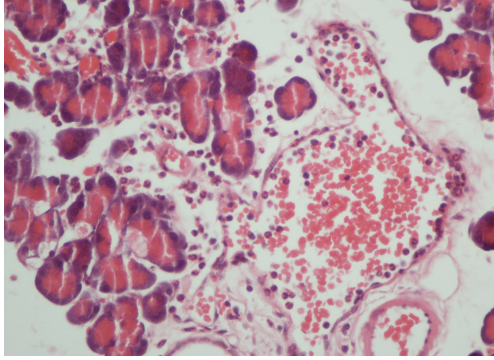
H&E X400: Ekzokrin pankreas dokusunda egzokrin glandlar arası stromayı ve perivasküler alanları infiltre eden nötrofilik iltihabi infiltrasyon, ödem ve hafif hemoraji görülmektedir.

Resim.10



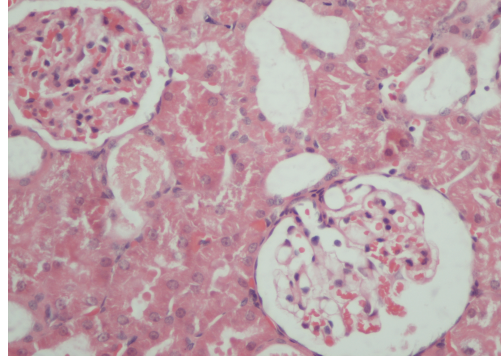
H&E X100: Ekzokrin pankreas dokusunda, konfluent asiner nekroz görülmektedir.

Resim.11



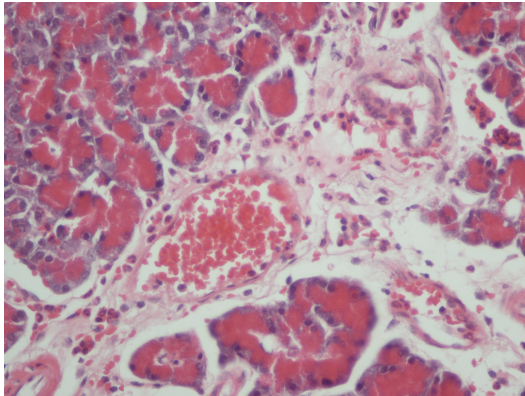
H&E X400: Egzokrin pankreas dokusunda, perivasküler alanları ve egzokrin glandlar arasındaki stromayı infiltre eden ve damar duvarlarını atake eden nötrofilik iltihabi infiltrasyon görülmektedir.

Resim.12



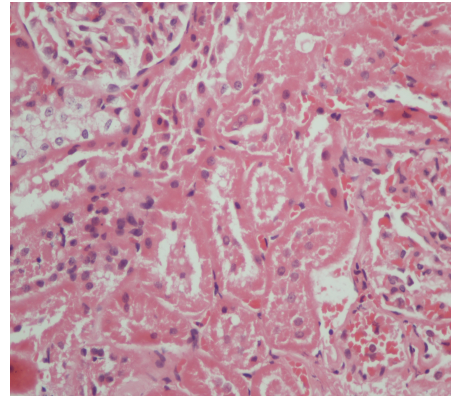
H&E X400: Böbrek dokusunda glomeruler kapiller konjesyon görülmektedir

Resim.13



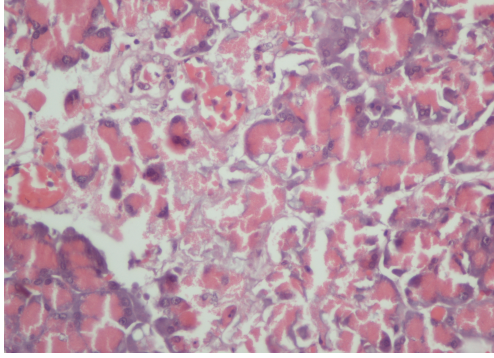
H&E X400: Pankreas dokusunun kesitlerinde, egzokrin pankreasta perivasküler nötrofilik iltihabi infiltrasyon görülmektedir

resim.14



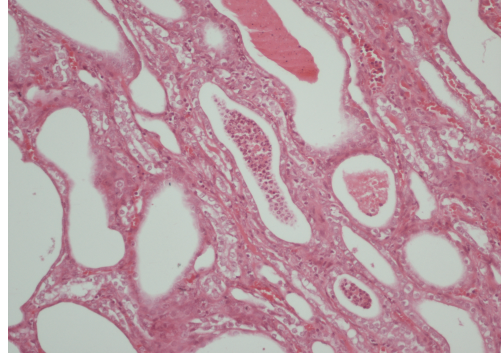
H&E X400: Böbrek dokusunda fokal renal tubuler intraepitelyal nekroz ve glomeruler kapiller konjesyon görülmektedir.

Resim15



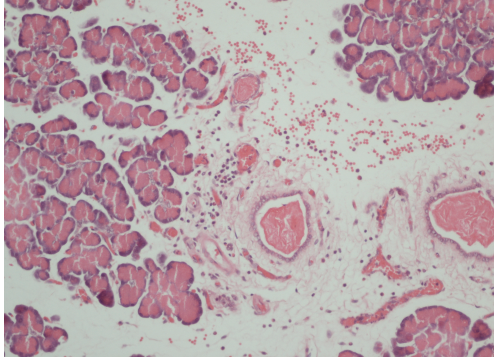
H&E X400: Egzokrin pankreas dokusunda fokal asiner nekrozis görülmektedir

Resim.16



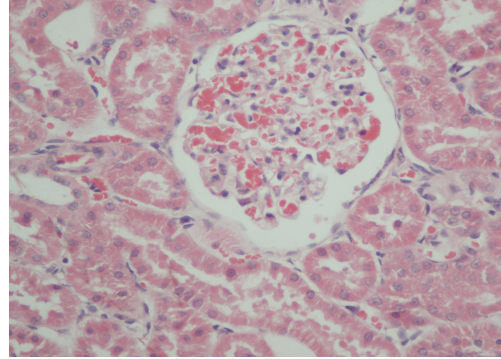
H&E X200: Böbrek dokusunun kesitlerinde, fokal odakta intratubuler nötrofilik abse. Görülmektedir.

Resim.17



H&E X200: Egzokrin pankreas dokusunda perivasküler nötrofilik iltihabi infiltrasyon, ödem ve hemoraji görülmektedir.

Resim.18



H&E X400: Böbrek dokusunda glomeruler kapiller konjesyon görülmektedir

Tablo 10: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında inflamasyon değerleri

		Ort	Ss	P	
İnflamasyon	4. saat	ANP	2,714	1,349	0,565**
		EPO	1,857	0,988	
	24. saat	ANP	3,286	1,350	0,021*
		EPO	1,429	0,932	
	Kontrol		0,286	0,393	<0,001***

*** Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

** ANP ve EPO 4 saat için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

* ANP ve EPO 24 saat için istatistiksel olarak anlamlı fark vardı

Tablo 11: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında asiner nekroz değerleri

		Ort	Ss	P	
Asiner nekroz	4. saat	ANP	57,14	1,51	0,887*
		EPO	0,714	0,189	
	24. saat	ANP	1,07	1,67	0,444*
		EPO	0,142	0,243	
	Kontrol		0,00	0,00	0,267**

** Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yok.

** ANP ve EPO grupları arasında 4. ve 24. saat için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 12 ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında ödem değerleri

		Ort	Ss	P	
Ödem	4. saat	ANP	1,285	0,755	0,010*
		EPO	0,500	0,408	
	24. saat	ANP	2,00	0,00	<0,001*
		EPO	0,857	0,243	
	Kontrol		0,142	0,243	<0,001**

** Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı.

* ANP ve EPO grupları arasında hem 4. hemde 24. saat için istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tablo 13: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında yağ nekrozu değerleri

		Ort	Ss	P	
Yağ nekrozu	4. saat	ANP	1,857	0,852	0,006*
		EPO	0,142	0,377	
	24. saat	ANP	1,571	1,511	0,118*
		EPO	0,428	0,607	
	Kontrol		0,142	0377	<0,001**

** Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı.

*ANP ve EPO grupları arasında hem4 hemde 24. saat için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 14: ANP 4-24 ve EPO 4-24 gruplar arasında hemoraji değerleri

		Ort	Ss	P	
Hemoraji	4. saat	ANP	0,857	0,377	0,396*
		EPO	0,428	0,534	
	24. saat	ANP	0,857	0,377	0,754*
		EPO	0,571	0,534	
	Kontrol		0,142	0,377	<0,026**

**Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı.

**ANP ve EPO grupları arasında hem 4 hemde 24. saat için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 15: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında pankreas total skor değerleri

			Ort	Ss	P
Total	4. saat	ANP	7,214	3,683	0,008*
		EPO	2,642	1,03	
Skor	24. saat	ANP	8,285	2,705	0,064**
		EPO	4,785	2,324	
Kontrol			0,785	0,487	<0,001***

*** Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı.

*ANP ve EPO 4 saat için istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

*ANP ve EPO 24 saat için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 16: ANP 4-24 ve EPO 4-24 grupları arasında renal hasar skor değerleri

			Ort	Ss	P
Böbrek	4. saat	ANP	2,00	0,00	0,209*
		EPO	1,571	0,534	
	24. saat	ANP	2,00	0,00	0,008**
		EPO	1,285	0,487	
Kontrol			0,142	0,377	<0,001***

*** Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı.

*ANP ve EPO 4 saat için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**ANP ve EPO 24 saat için istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

5.TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreas bezinin kendi enzimlerinin aktivasyonu ve interstisyel serbestleşmesi sonucu oluşan inflamasyondur. Ancak böbrek, akciğer gibi uzak organlar üzerinde de sistemik etkileri vardır. Alkol ve safra kesesi taşları %60-75 oranında en sık etyolojik nedendir. Diğer önemli nedenleri arasında ERCP, travma, ilaç toksisitesi, iskemi, herediter nedenler ve viral enfeksiyonlar yer alır. Olguların yaklaşık %15'i idiyopatikdir. Yine %5-10 arasındaki hastada ise neden diabetes mellitus, porfiriya, hiperkalsemi, hipertrigliseridemi, Wilson hastalığı gibi metabolik hastalıklara bağlıdır(Kota et al 2013).

Akut pankreatit oluşturmak için kullanılan, duktus ligasyon modelinin ödem, nekroz ve hemoraji ile karakterize ve safra taşı pankreatitine benzer bir pankreatit oluşturduğu kabul edilir (Su et al 2008). Deneysel akut pankreatit modelinde, hastalığın şiddeti, verilen sodyum taurocholate konsantrasyonu veya uygulanan basınç değişiklikleriyle ayarlanabilir (Chan and Leung 2007). Çalışmamızda Ucan ve ark. tarafından deneysel akut pankreatit oluşturmak için kullanılan duktus ligasyon modeli ile aynı sürede (3 dk) ve aynı dozda (%5'lik, (0.1ml/100g)) sodyum taurocholate infüzyonu uygulanmıştır (Ucan et al 2009). Bu çalışma ile benzer şekilde ödem, nekroz ve hemoraji ile seyreden akut pankreatit tablosu meydana gelmiştir.

Akut pankreatitin iki evresi vardır: Erken faz; ilk hafta içinde meydana gelir. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ve organ yetmezliği ile ilişkilidir. Genelde erken fazda enfeksiyon gelişmez. Hastaların yaklaşık %25'inde şiddetli akut pankreatit gelişir. Akut pankreatitin şiddeti sistemik organ işlev bozukluğu veya nekrotizan pankreatit varlığı ile bağlantılıdır. Şiddetli akut pankreatit gelişimini belirleyen risk faktörleri çoklu organ yetmezliği, enfekte nekroz ve %50'nin üzerinde geniş nekrozdur. Proinflamatuvar sitokinler solunum, karaciğer ve renal yetmezliğe katkıda bulunur. İnflamasyonda rol alan başlıca sitokinler, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10 dur (Gijs et al 2006). Yapılan çalışmalarda akut pankreatitin erken dönemlerinde TNF- α ve IL-6

gibi sitokinlerin sentezinin arttığı görülmüştür. Ortaya çıkan birçok sistemik etkiden bu sitokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (McKay et al 1996). Hastalığın başlangıcından yaklaşık 14 gün sonra ikinci ya da geç faz başlar. Pankreasta enfeksiyon, nekroz ve septik sistemik komplikasyonlar bu fazda görülür. Ölüm oranında önemli bir artış vardır. Nekrozitan pankreatitli hastaların %30-40'ında akut pankreatitli hastaların %8-12'inde nekroze pankreas enfekte olur ve bu durum pankreatitin en önemli komplikasyonlarındanıdır. Bakteri translokasyonunun intestinal bariyer yetmezliği sonucunda gerçekleştiğine inanılır. Akut pankreatitte sıvı koleksiyonları yaygındır. İlk 4 hafta akut sıvı toplanması olarak, 4 haftadan sonra ise pankreatik psödokist olarak adlandırılır. Hastalığın seyirinde mortalite erken dönemde SIRS nedeniyle ve geç dönemde sistemik sepsis ya da enfektif lokal komplikasyonlara sekonder çoklu organ yetmezliği nedeniyle olmak üzere iki peak yapar (Besselink et al 2013, Doctor N et al 2012).

Zhang ve ark. sodyum taurocholate'ın intraduktal enjeksiyonu ile oluşturdukları deneysel akut pankreatit modelinde, Çin'de kullanılan ligustrazin isimli yerel bitkinin, akut pankreatite bağlı gelişen böbrek hasarı üzerindeki, koruyucu etkilerini araştırmış ve bu çalışmada ratlar 0.5, 2, 6 ve 12 saatlik subgruplara ayrılmıştır. Histopatolojik inceleme sonucu tüm gruplarda pankreatit geliştiği gösterilmiştir (Zhang et al 2006). Bizim çalışmamızda da pankreatit induksiyonu yapılan ratlar 4 ve 24 saatlik iki gruba ayrılmış her iki grupta da histopatolojik olarak pankreatit meydana geldiği görülmüştür. Pankreatit gelişiminde proinflamatuvar sitokin rolü Uçan ve ark. tarafından yapılan çalışmada IL-6, Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada TNF- α ve IL-6, Taşçılar ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise TNF- α , IL-6 ve IL-2 serum seviyeleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm çalışmalarda pankreatitle ilişkili olarak serum amilaz seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmaların hepsinde bu parametreler induksiyon yapılan tüm gruplarda sham grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Ucan et al 2009, Zhang et al 2009, Tascilar et al 2007). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde serum Amilaz, TNF- α ve IL-6 serum seviyeleri ölçülmüş, değerler induksiyon yapılan gruplarda sham grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar pankreatitte görülen hasarın sitokin aracılığı ile meydana geldiği görüşünü destekler niteliktedir.

Pankreatit tanısı anamnez, fizik muayenede epigastrik bölgeden sırta vuran hassasiyet, laboratuvar değerlerinde, serum lökosit ve amilaz yüksekliği, radyolojik olarak ise USG, MR

ve özellikle BT gibi non invaziv tanı araçları ile pankreatik ödem, peripankreatik sıvı, inflamasyon ve safra yollarındaki taşların görüntülenmesi ile konulabilir. Kontrastlı BT pankreas nekrozu tanısında altın standarttır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda MR iyi bir alternatiftir (Sayek 2013).

AP tanısı konulduktan sonra hastanın tedavi yönetiminin planlanması, yoğun bakım ihtiyacı olup olmaması gibi klinik kararların doğru bir şekilde verilebilmesi için hastalığın şiddeti en doğru şekilde tahmin edilmelidir. Bu nedenle akut pankreatitin şiddetini derecelendirmek amacıyla Ranson, Glasgow, APACHE II, SOFA gibi çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Wu et al 2008).

Akut pankreatitin şiddeti hafif, orta şiddetli ve şiddetli olarak 3'e ayrılabilir. Hafif pankreatitte organ yetmezliği, lokal ve sistemik komplikasyonlar yoktur. Orta şiddetli pankreatitte 2 günden az süren geçici organ yetmezliği, lokal komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklarda alevlenmeler vardır. Şiddetli pankreatitte 2 gün ve daha fazla devam eden organ yetmezliği BT ile gösterilmiş sıvı koleksiyonu, psödokist, nekroz vardır. Bu sınıflandırma şekli akut pankreatitli hastaların prognoz tayininde klinisyenlere yardımcı olabilecek pratik bir yöntemdir (Sarr 2013). Zhang ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada indüklenmiş akut pankreatit sonrası akciğer, böbrek, karaciğer, intestinal mukoza, dalak ve lenf nodu gibi çeşitli organlarda akut pankreatite bağlı, değişik düzeylerde hasar geliştiği gösterilmiştir (Zhang et al 2009). Akut böbrek hasarı, şiddetli akut pankreatitte görülen ciddi bir komplikasyondur. Kritik hastalarda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır. Akut pankreatit sırasında akut böbrek hasarı gelişmesinin nedeni: hipoksemi, intraabdominal hipertansiyon, abdominal kompartman sendromuna bağlı renal perfüzyonda azalma, renal mikrosirkülasyonun zayıflaması olabilir (Petejova and Martinek 2013). Zhang ve ark. tarafından yapılan başka bir deneysel çalışmada baicalin isimli yerel bir çin bitkisel ilacı ile octreotide isimli somatostatin analogu başka bir ilaç akut pankreatitte gelişen böbrek hasarı üzerine olan koruyucu etkileri denenmek üzere araştırılmıştır. Bu amaçla 3., 6. ve 12. saatlerde serum üre ve kreatin seviyeleri ölçülmüş ve böbrek hasarı histopatolojik olarak incelenerek skorlanmıştır. Bu çalışmaya göre induksiyon yapılan tüm gruplarda serum üre ve kreatin seviyeleri ve histopatolojik hasar skoru sham grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve bu sonuç akut pankreatite bağlı böbrek hasarı geliştiği yönünde yorumlanmıştır (Zhang et al 2007). Bizim çalışmamızda benzer şekilde serum üre ve kreatin seviyeleri

ölçülerek böbrek hasarı histopatolojik olarak incelenmiş ve aynı skorlama sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçta kreatin ve histopatolojik hasar skoru indüksiyon yapılan tüm gruplarda sham grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken, bizim çalışmamızda üre seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Paralitik ileus gelişmedikçe şiddetli akut pankreatitin erken fazında enteral beslenme parenteral beslenmeye üstündür. Yetersiz kalori alımında enteral beslenmeye parenteral beslenme eklenebilir. Gerektiğinde tüple beslenme hastaların çoğunda mümkündür. Genelde peptid bazlı formüller tolere edilir (Meier et al 2006).

Profilaktik geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, BT ile kanıtlanmış enfekte nekrozitan pankreatit oranlarını azaltır ancak sağ kalımı artırmaz. Doku penetrasyonu iyi olan geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır. Yaygın olarak kullanılan antibiyotikler karbapenemler, kinolonlar ve 3.kuşak sefalosporinlerdir (Kochhar et al 2009).

Akut biliyer pankreatitli hastalarda kolesistektominin zamanlaması halen tartışma konusudur. Hafif pankreatitli hastalarda kolesistektomi altın standart tedavi yöntemidir. Erken laparoskopik kolesistektomi semptomları ve amilaz seviyelerini kısa sürede azaltabilir (Doctor et al 2012).

İnsan eritropoetini 30.4 kDa ağırlığında 165 aminoasitden oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur. Eritropoetinin primer kaynağı böbreklerdir. Eritrosit progenitör hücrelerinin gelişimi ve varlığını sürdürmesi için gerekli başlıca faktördür (Jelkmann 2013). Eritropoetinin fonksiyonu hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasıyla başlar ve reseptör aracılığı ile endositoz gerçekleşir. Bu eritropoetin-reseptör kompleksinin varlığında eritropoetinin, kemik iliğinde eritroid progenitör hücreleri aktive etmektedir. Doku hipoksisine neden olan hastalıkların varlığında serum eritropoetinin düzeyinde yükselmeler olur. Doku hipoksisi, artan eritroid seri ile düzelinece serum değerleri baskılanır. Eritropoetin ile ilgili araştırmalar sonucu reseptörlerinin rat ve insan endotel hücrelerinde, nöronlarda, splenik hücrelerde, kardiyomyositlerde bulunduğu gözlenmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalara verilen eritropoetin, pozitif nitrojen dengesi sağlamaktadır, bunlar eritropoetinin anabolik etkilerini göstermektedir. Eritropoetin serbest radikal oluşumunda gerekli serum demirinin dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlar. NO aracılığı ile oluşan serbest radikalleri baskılar veya

toksitelerini ortadan kaldırır. Ayrıca peritoneal makrofajları baskılayarak proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını ve inflamatuvar etkilerini baskılar. Eritropoetinin etkinliği ile ilgili intestinal ve nöronal iskemik hasarın araştırıldığı deneysel çalışma modellerinde elde edilen sonuçlar gelişen hasar üzerine olumlu etkilerini göstermiştir. Ayrıca akut pankreatit ve akut pankreatite bağlı gelişen akciğer hasarında etkinliği deneysel hayvan modellerinde daha önce araştırılmış ve elde edilen sonuçlarda, eritropoetinin sitokin aracılığı ile oluşan inflamasyonu ve doku hasarını azalttığı gösterilmiştir (Moran et al 2013).

Akut pankreatitle ilgili olarak PubMed veri tabanı üzerinden “acute pancreatitis erythropoietin” kelimeleri ile Temmuz 2013 itibari ile arama yapıldığında akut pankreatite eritropoetinin etkisini araştıran yalnızca 5 makaleye ulaşılabilmektedir. Bu çalışmaların ikisinde eritropoetinin akut pankreatite bağlı pankreatik hasarı azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (Li et al 2012, Ucan et al 2009). Diğer iki çalışmada ise akut pankreatitte eritropoetinin akciğer hasarı üzerine olan koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (Shang et al 2009, Tascilar et al 2007). Çalışmaların yalnızca bir tanesinde eritropoetinin akut pankreatite bağlı gelişen böbrek, beyin, kalp ve akciğer dokuları üzerine etkisi araştırılmıştır (Korkmaz et al 2014). Bu çalışmada, amilaz düzeyi kontrol grubunda sham ve EPO gruplarından yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yalnızca kreatin düzeyleri tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı seviyede düşük bulunmuş, amilaz ve üre seviyeleri arasında ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Böbrekte histopatolojik değişiklikler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise üre seviyeleri açısından gruplar arasında fark saptanmazken 4. saat için serum kreatin, 24. saat için serum amilaz ve böbrek hasar skoru istatistiksel olarak tedavi gruplarında daha düşük olarak bulunmuştur.

Bu bilgiler ışığında planlanan tez çalışmasında indüklenmiş akut pankreatit modelinde pankreas ve böbrek hasarına yol açan inflamasyonun, patofizyolojik sürecinde eritropoetinin koruyucu etkisi olup olmayacağı araştırılmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda teorik olarak eritropoetinin akut pankreatit gelişimindeki inflamatuvar süreci baskılayacağı söylenebilir.

Akut pankreatit indüksiyonu sonrası sham grubu ile diğer gruplar arasında üre dışında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. 4. saat için serum TNF- α , kreatin, total pankreas hasar skoru, 24. saat için serum amilaz, TNF- α , IL-6, total pankreas hasar skoru

ve böbrek hasar skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde, tedavi edilen gruplarda tedavi edilmeyenlere göre düşük bulundu. Üre seviyeleri arasında ise 4. ve 24. saat için fark saptanmadı. Bu bulgular kullanılan deneysel pankreatit modelinin başarılı olduğu, hem 4 hem de 24. saat için eritropoetinin tedavi edici etkisi bulunduğu ve tedavi edici bu etkinin geç dönemde (24. saat) daha belirgin olduğu şeklinde yorumlandı.

Pankreatit gelişen ratlarda pankreas ve renal hasarın sitokin aracılı mekanizmalarla gerçekleştiği ve eritropoetinin proinflamatuvar sitokin salınımını azaltarak antiinflamatuvar etki ile serum proinflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığı görüldü. Bu durum deney modelimizde akut pankreatitte tedavi edici etkinliği araştırılan eritropoetinin pankreatitin neden olduğu inflamasyon, pankreas ve böbrek hasarı üzerine olumlu yönde etkileri olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada kullanılan deneysel modelin pankreatit oluşturmada başarılı olduğu, 4. ve 24. saatte eritropoetinin tedavi edici etkisinin bulunduğu ve bu etkinin 24. saatte daha belirgin olduğu gözlemlendi. Bu çalışmanın sonuçları, pankreatitin eritropoetin ile tedavi edilmesi sonucu, eritropoetinin etyopatogenez üzerine olumlu etkisi ile kötü prognozun baskılanabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Tüm bu bilgiler ışığında eritropoetinin akut pankreatit ve buna bağlı gelişen uzak organ hasarı üzerine tedavi edici etkileri klinik ve deneysel çalışmalarla desteklendiği zaman akut pankreatit yönetiminde daha başarılı sonuçlar alınması sağlanabilir.

KAYNAKLAR

Amana H, Takada T, Isaji S, Takeyama Y, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Yamanouchi E, Gabata T, Kadoya M, Hattori T, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Wada K, Sekimoto M, Kiriya S, Yokoe M, Hirota M, Arata S. (2010). Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat*, 17:53-59.

Bader A, Ebert S, Giri S, Kremer M, Liu S, Nerlich A, Günter CI, Smith DU, Machens HG. (2012). Skin regeneration with conical and hair follicle structure of deep second-degree scalding injuries via combined expression of the EPO receptor and beta common receptor by local subcutaneous injection of nanosized rhEPO. *Int J Nanomedicine*, 7:1227-1237.

Berry AR, Taylor TV, Davies GC. (1982). Diagnostic tests and prognostic indicators in acute pancreatitis. *J R Coll Surg Edinb*, 27: 345-252.

Besselink MG, Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, Goor H, Dejong CH, Schaapherder AF, Dutch Acute Pancreatitis Study Group. (2009). Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 96:267–273.

Bhadade RR, de Souza RA, Harde MJ, Khot A. (2011). Clinical characteristics and outcomes of patients with acute lung injury and ARDS. *J Postgrad Med*, 57(4):286-290.

Canlas KR, Branch MS. (2007). Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 13(47):6314-6320.

Chan YC, Leung PS. (2007). Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas*, 34(1):1-14.

Cikrikcioglu MA, Karatoprak C, Cakirca M, Kiskac M, Zorlu M, Cetin G, Yildiz K, Erkok R, Alay M, Erkal S, Erkal SN, Dogan S, Kazancioglu R. (2013). Association of calcium channel blocker use with lower hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(18):2530-2537.

Dawra R, Sah RP, Dudeja V, Rishi L, Talukdar R, Garg P, Saluja AK. (2011). Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 141(6):2210-2217.

DiMagno EP, Shorter RG, Taylor WF, Go VL. (1982). Relationships between pancreaticobiliary ductal anatomy and pancreatic ductal and parenchymal histology. *Cancer*, 49(2):361–368.

Dimcevski G, Erchinger FG, Havre R, Gilja OH. (2013). Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: New aspects. *World J Gastroenterol*, 19(42):7247-7257

Doctor N, Agarwal NP, Gandhi V. (2012). Management of severe acute pancreatitis. *Indian J Surg*, 74(1):40-46

Garip G, Sarandöl E, Kaya E. (2013). Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 19(44):8065-8070.

Gijs J, Eric W, Michael S, George P. (2007). Cause effect relationships between zymogen activation and other early events in secretagogue-induced acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 292:1738- 1746.

Gompertz M, Lara I, Fernández L, Miranda JP, Mancilla C, Watkins G, Palavecino P, Berger Z. (2013). [Mortality of acute pancreatitis in a 20 years period]. *Rev Med Chil*, 141(5):562-567.

Gorelick FS, Thrower E. The acinar cell and early pancreatitis responses. (2009). *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7(Suppl 11):10-14.

Gukovskaya AS, Gukovsky. (2012). Autophagy and pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 303(9):G993-997.

Gukovsky I, Pandol SJ, Gukovskaya AS. (2011). Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. *Antioxid Redox Signal*, 15(10):2699-2710.

Gürleyik G, Emir S, Kiliçoğlu G, Arman A, Sağlam A. (2005) Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. *JOP*, 10;6(6):562-567.

Jelkmann W. (2013). Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*, 40(5):302-309.

Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK. (2013). Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surg*, 2013:367581.

Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A, Ray P, Sinha SK, Dutta U. (2009). Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 24:743–747.

Kolodecik TR, Shugrue CA, Thrower EC, Levin LR, Buck J, Gorelick FS. (2012). Activation of soluble adenylyl cyclase protects against secretagogue stimulated zymogen activation in rat pancreatic acinar cells. *PLoS One*, 7(7):e41320.

Korkmaz T, Kahramansoy N, Kilicgun A, Firat T.(2014). The effect of erythropoietin to pulmonary injury and mast cells secondary to acute pancreatitis.BMC Res Notes, 7:267.

Kota SK, Krishna SV, Lakhtakia S, Modi KD. (2013). Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. Indian J Endocrinol Metab, 17(5):799-805.

Lee J, Gene L, John E, Panogiotis N, Loukas M, Mırılas P. (2011). Mastery of Surgery 5 th ed çeviri editörü Mahir MM, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., Ankara,p:1223-1224.

Leese T, Shaw D, Holliday M. (1988). Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted?. Ann R Coll Surg Engl, 70(4):227-232.

Li J, Luo Y, Li Z, Liu Y, Liu Z.(2012). Effects of erythropoietin pretreatment on pro-and anti-inflammatory balance in rats with severeacute pancreatitis Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.32(1):93-96

Mayer AD, Airey M, Hodgson J, McMahon MJ. (1985).Enzyme transfer from pancreas to plasma during acute pancreatitis. The contribution of ascitic fluid and lymphatic drainage of the pancreas. Gut, 26(9):876-881.

McKay CJ, Gallagher G, Brooks B, Imrie CW, Baxter JN.(1996). Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis.Br J Surg,83(7):919-923.

Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J. (2006). DGEM (German Society for Nutritional Medicine) Löser C, Keim V, ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: pancreas.Clin Nutr, 25:275–284.

Moran M, Oruc MT, Ozmen MM, Dikicier E, Dilektasli E, Han U, Besler. (2009) Effect of erythropoietin on oxidative stress and liver injury in experimental obstructive jaundice. Eur Surg Res, 43(2):228-234.

Neoptolemos JP. (1989) The theory of 'persisting' common bile duct stones in severe gallstonepancreatitis. Ann R Coll Surg Engl, 1(5):326-331.

Novovic S, Andersen AM, Ersbøll AK, Nielsen OH, Jorgensen LN, Hansen MB. (2009).Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced acute pancreatitis. A prospective study. JOP, 10(3):256-262.

O'Dowd JF, Stocker CJ. (2013).Endocrine pancreatic development: Impact of obesity and diet. Front Physiol, 4:170.

Opie EL, Meakins JC. (1909). Data concerning the etiology and pathology of hemorrhagic necrosis of the pancreas (acute hemorrhagic pancreatitis). J Exp Med, 11(4):561-78.

Papachristou GI. (2008). Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol*, 14(41):6273-6275.

Park JY, Jeon TJ, Ha TH, Hwang JT, Sinn DH, Oh TH, Shin WC, Choi WC.(2013). Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 12(6):645-650.

Perides G, Weiss ER, Michael ES, Laukkarinen JM, Duffield JS, Steer ML. (2011). TNF-alpha-dependent regulation of acute pancreatitis severity by Ly-6C(hi) monocytes in mice. *J Biol Chem*, 286(15):13327-13335.

Petejova N, Martinek A. (2013). Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review.. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 157(2):105-113.

Pitchumoni CS, Agarwall N, Jain NK. (1988). Systemic complications of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 83: 597- 606.

Raraty MG, Murphy JA, McLoughlin E, Smith D, Criddle D, Sutton R. (2005). Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis. *Scand J Surg*, 94(2):89-96.

Rosseland AR, Solhaug JH.(1984). Early or delayed endoscopic papillotomy (EPT) in gallstone pancreatitis. *Ann Surg*, 199(2):165–167.

Sai JK, Suvama M, Kubokawa Y, Matsumura Y, Inami K, Watanabe S. (2010). Efficacy of camostat mesilate against dyspepsia associated with non alcoholic mild pancreatic disease. *J Gastroenterol*, 45:335-341

Sarr MG.(2013). 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn*. 123(3):118-24.

Sayek, (2013) *Temel Cerrahi 4.Baskı Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., Ankara s.: 1677-1699.*

Schwartz's Principles of Surgery.(2010).9th ed: p.1266-1270.

Shang Y, Li X, Prasad PV, Xu S, Yao S, Liu D, Yuan S, Feng D.(2009). Erythropoietin attenuates lung injury in lipopolysaccharide treated rats. *J Surg Res*. 155(1):104-110.

Shinowara GY, Stutman LH, Walters JL. (1963). Hypercoagulability in acute pancreatitis. *Am J Surg*, 105:714-719.

Souza AC, Volpini RA, Shimizu MH, Sanches TR, Camara NO, Semedo P, Rodrigues CE, Seguro AC, Andrade L. (2012). Erythropoietin prevents sepsis-related acute kidney injury in rats by inhibiting NF- κ B and upregulating endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol*, 302(8):1045-1054.

Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. (2006). Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB(Oxford)*, 8(4):264--286.,

Su MS, Jiang Y, Yan XY, Zhao QH, Liu ZW, Zhang WZ, He L. (2013). Alcohol abuse-related severe acute pancreatitis with rhabdomyolysis complications. *Exp Ther Med*, 5(1):189-192.

Tascilar O, Cakmak GK, Tekin IO, Emre AU, Ucan BH, Bahadir B, Acikgoz S, Irkorucu O, Karakaya K, Balbaloglu H, Kertis G, Ankarali H, Comert M. (2007) Protective effects of erythropoietin against acute lung injury in a rat model of acutenecrotizing pancreatitis *World J Gastroenterol*, 13(46):6172-6182

Ucan BH, Irkorucu O, Cakmak GK, Tascilar O, Tekin IO, Acikgoz S, Emre AU, Bahadir B, Ankarali H, Comert M. (2009) Erythropoietin: a possible cytoprotective cytokine in acute necrotizing pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.*;16(4):530-537.

Yanar F, Agcaoglu O, Sarici IS, Ozcinar B, Gok AF, Gunay K, Ertekin C. (2013). Clinical challenges in drug induced pancreatitis: Presentation of two cases and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*, 4(8):708-710.

Yoon YK, Ji JH, Mun BS. [Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis]. (2008). *Korean J Gastroenterol*, 51(5):309-313.

Van Acker GJ, Perides G, Ster ML. (2006). Co localization hypothesis: A mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 12(13):1985-1990.

Wada K, Takada T, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Yokoe M, Kiriya S, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Arata S, Hirota M, Sekimoto M, Isaji S, Takeyama Y, Gabata T, Kitamura N, Amano H. (2010). Treatment strategy for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat*, 17:79-86

Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. (2008). The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*, 57: 1698–1703.

Zhang JX, Dang SC, Qu JG, Wang XQ. (2006). Ligustrazine alleviates acute renal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 12(47):7705- 7709.

Zhang XP, Tian H, Lai YH, Chen L, Zhang L, Cheng QH, Yan W, Li Y, Li QY, He Q, Wang F. (2007). Protective effects and mechanisms of Baicalin and octreotide on renal injury of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 13(38):5079-5089.

Zhang XP, Tian H, Wu DJ, Feng GH, Chen L, Zhang J, Xu RJ, Cai Y, Ju TF, Xie Q. (2009). Pathological changes in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis treated by baicalin and octreotide *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 8(1):85-92.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: YUSUF ARSLAN

Doğum yeri ve tarihi: 06.08.1977, GÜMÜŞHANE

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: 28. Mekanize Piyade Tugay Komutanlığı, ÇANKIRI 2006-2007

İletişim adresi ve telefonu: Korukent sitesi korukent blokları Kardelen: 3 D: 14

Adapazarı, Sakarya, Türkiye

Tel: (264) 2553068 - (506) 6119618

e-mail: arslanyusufa@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı 2009-2014

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi KONYA 1997-2006

Ünye Lisesi ORDU 1991-1994

Ünye Merkez Ortaokulu ORDU 1988-1991

İnönü İlköğretim Okulu ORDU 1983-1988

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Hekim 2007-2008

Araştırma Görevlisi 2009-2014

IV- Mesleki Deneyimi: Bingöl Ilıcalar Merkez Sağlık Ocağı 2007-2008

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

Altıntoprak F, Dikicier E, Arslan Y, Özkeçeci T, Akbulut G, Dilek ON. (2013). Comparision of the Limberg flap with the V-Y flap technique in the treatment of pilonidal disease. Journal of the Korean Surgical Society, 85(2):63-67.

Arslan Y, Demir H, Altıntoprak F, Gündüz Y, Uzunoğlu Y. (2013). A rare ethiology of acute abdomen syndrome: gallbladder torsion. Journal of Medical Cases, 4(7):488-490

Altıntoprak F, Dikicier E, Çakmak G, Arslan Y, Akbulut G, Dilek ON, Kahyaoğlu Z. (2013). Intestinal tuberculosis mimicking colon carcinoma. Journal of Surgery, 3(2013):15-18

Altıntoprak F, Dikicier E, Akyüz M, Deveci U, Arslan Y, Gündüz Y, Yücel M, Dilek ON. (2013). A Retrospective review of patients with non-traumatic spontaneous intramural hematoma. Turkish Journal of Gastroenterology, 24(5):392-399.

Arslan Y, Altıntoprak F, Özkan OV, Yalkın Ö, Gündüz Y, Kahyaoğlu Z. (2013). International Androgen insensitivity syndrome diagnosed in an elderly patient during a strangulated inguinal hernia repair. Journal of Surgery Case Reports, 4(12):1124-1126.

Altıntoprak F, Arslan Y, Yalkın Ö, Uzunoğlu Y, Özkan OV. (2013). Mean platelet volume as a potential prognostic marker in patients with acute mesenteric ischemia retrospective study. World J Emerg Surg , 8(1): 49

Arslan Y, Karaman K, Altıntoprak F, Kahyaoğlu Z, Zengin İ, Uzunoğlu MY, Demir H. (2014). Indirect inguinal hernia sac containing testis and spermatic cord in an adult patient with cryptorchidism. JSCR, ;3(2 pages)

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında(Proceedings) basılan bildiriler :

Altıntoprak F, Dikicier E, Kıvılcım T, Arslan Y, Dilek ON. Hodgkin Lenfoma nedenli intraabdominal lenfadenomegalilere bağlı tekrarlayan mezenter torsiyonu olgu sunumu.. I. Uluslararası Kadın ve Sağlık Kongresi, 3-5 Haziran,2010 Sakarya, Türkiye.

Altıntoprak F, Dikicier E, Arslan Y, .Kıvılcım T, Çakmak G, Demir H, Aydın A, Müderris V, Dilek ON. Meme hastalıklarındaki cerrahi deneyimlerimiz.. I.Uluslararası Kadın ve Sağlık Kongresi, 3-5 Haziran,2010 Sakarya, Türkiye.

Altıntoprak F, Dikicier E, Arslan Y, Kıvılcım T, Dilek ON. Teorik olarak her doktorun bildiği fakat nadir görülen bir olgu: Unilateral dev krukenberg tümörü – olgu sunumu.. I. Uluslararası Kadın ve Sağlık Kongresi, 3-5 Haziran,2010 Sakarya, Türkiye.

Dikicier E, Altıntoprak F, Arslan Y, Kıvılcım T, Çakmak G, Demir H, Aydın A, Müderris V, Dilek ON. Tiroid cerrahisi deneyimlerimiz.. I. Uluslararası Kadın ve Sağlık Kongresi, 3-5 Haziran,2010 Sakarya, Türkiye..

Altıntoprak F, Dikicier E, Arslan Y, Ergönenç T, Değirmenci B, Yürümez Y, Akbulut G, Dilek ON. A rare ethiology of intestinal obstruction. Paraduodenal hernia.. The 2nd EurAsian Congress on Emergency Medicine, 28-31 Ekim,2010 Antalya,Türkiye

Altıntoprak F, Yalkın Ö, Arslan Y, Yücel M, Çelebi F. Fournier gangreni ve spontan ince barsak perforasyonu birlikteliği olgu sunumu.. Uluslararası Acil Tıp Sempozyumu, 13-15 Nisan, 2012, Bakü, Azerbaycan.

Altıntoprak F, Arslan Y, Asil G, Yalkın Ö, Akbulut G, Dilek ON. Ultrasonographic evaluation of post-operative flap thickness in patients with pilonidal sinus. Annual Meeting of the European Society of Surgery, 22-24 Kasım, 2012, İstanbul, Turkey.

Kıvılcım T, Altıntoprak F, Yalkın Ö, Arslan Y. Breast Tuberculosis - A case report. 15th. Milan Breast Cancer Conference, 23-25 Haziran, 2013, Milano, Italy.

Altıntoprak F, Arslan Y, Dikicier E, Kahyaoğlu Z, Kıvılcım T, Çakmak G, Demir H, Çelebi F. Carcinoid tumors: Retrospective review of 1490 consecutive appendectomies. F. World Congress on Gastrointestinal Cancer, 25-28 Haziran, 2013, Barcelona, Spain.

Altıntoprak F, Dikicier E, Sönmez Ö, Çakmak G, Gündüz Y, Arslan Y, Kıvılcım T, Çelebi F. Gastrointestinal stromal tumor: single center experience.. World Congress on Gastrointestinal Cancer, 25-28 Haziran, 2013, Barcelona, Spain.

Uzunoğlu MY, Altıntoprak F, Arslan Y, Usta E, Zengin İ, Aka SA, Çelebi F, Yağmurkaya O. Fournier gangrene developing in a case with transverse myelitis. 10. Ulusal Acil Tıp Kongresi 1st Intercontinental Emergency Medicine Congress, 15-18 Mayıs 2014 Antalya, Turkey.

Yalkın Ö, Altıntoprak F, Arslan Y, Dikicier E, Gündoğdu K, Zengin İ, Yağmurkaya O. Simultaneous Meckel's diverticulum and carcinoid tumor of the appendix. 10. Ulusal Acil Tıp Kongresi 1st Intercontinental Emergency Medicine Congress, 15-18 Mayıs 2014 Antalya, Turkey.

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler :

Altıntoprak F, Müderris V, Dikicier E ,Kahyaoğlu Z, Kıvılcım T, Arslan Y, Akbulut G, Dilek ON.(2010). Nadir görülen bir karın içi kitle etyolojisi: Malign mezotelyoma. Cerrahi Sanatlar Dergisi; 2:18-21

Altıntoprak F, Arslan Y. (2012). Korozif özofajitler ve Özofagus Striktürleri. Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Dergisi, Benign Özofagus Hastalıkları Özel Sayısı; 5(3): 77-82.

Uzunoğlu Y, Altıntoprak F, Dikicier E, Arslan Y, Gündüz Y, Çelebi F.(2014). Travmatik abdominal duvar hernisi - 3 olgu sunumu, J Surg Arts 2014 (KABUL EDİLDİ)

Gündoğdu K, Uzunoğlu Y, Arslan Y, Dilek FH, Kahyaoğlu Z, Altıntoprak F.(2014). Erkek meme kanseri - 3 olgu sunumu. Cumhuriyet Tıp Dergisi,ek sayı, 22-26 doi:
<http://dx.doi.org/10.7197/1305-0028.2253>

Arslan Y, Altıntoprak F.(2014).Superior mezenterik arter sendromu (Wilkie sendromu).
Türkiye Klinikleri İleuslar Özel Sayısı (KABUL EDİLDİ)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler :

Altıntoprak F, Dikicier E, Arslan Y, Çeldir A, Demir H, Aydın A, Çakmak G, Dilek O.N Kist hidatikte cerrahi tedavi. IX. Ulusal Hepatopankreatikobiliyer Cerrahi Kongresi. 12-15 Kasım 2009, Bursa.

Altıntoprak F, Dikicier E, Arslan Y, Özkeçeci T, Akbulut G, Dilek O.N Pilonidal sinüs tedavisinde Limberg flep ile V-Y flep tekniklerinin karşılaştırılması – 2 merkez deneyim. 17.Ulusal Cerrahi Kongresi, ,26-29 Mayıs 2010, Ankara.

Dikicier E, Altıntoprak F, Çakmak G, Arslan Y, Akbulut G, DilekON Travmatik anal bölge yaralanması olan 3 olgunun sunumu. 8.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, 14-18 Eylül 2011, Antalya.

Altıntoprak F, Dikicier E, Akyüz M, Deveci U, Arslan Y, Gündüz Y, Yücel M, Dilek ON. Aşırı antikoagülasyona bağlı non-travmatik spontan ince barsak intramural hematomu - Tanı ve tedavide neler yapılmalı.18.Ulusal Cerrahi Kongresi, 23-27 Mayıs 2012, İzmir.

Uzunoğlu Y, Arslan Y, Dilek FH, Altıntoprak F.Erkek meme kanseri - 2 olgu sunumu.. 18.Ulusal Cerrahi Kongresi, 23-27 Mayıs 2012, İzmir.

Dikicier E, Usta E, Altıntoprak F, Uzunoğlu MY, Arslan Y, Çakmak G, Özkan OV.Beslenme gastrostomisi açılan hastaların değerlendirilmesi. 8.KEPAN Kongresi, 27-31 Mart 2013, Antalya.

Arslan Y, Dikicier E, Altıntoprak F, Çakmak G, Uzunoğlu MY, Gündüz Y, Çelebi F. Künt karın travması sonrası görülen rektum perforasyonu.. 9. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, 19-23 Nisan 2013, Antalya.

Dikicier E, Altıntoprak F, Çakmak G, Arslan Y, Uzunoğlu MY, Ergönenç T, Özkan OV Travmaya bağlı izole ince barsak perforasyonu olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. 9.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, 19-23 Nisan 2013, Antalya.

Dikicier E, Gündoğdu K, Altıntoprak F, Arslan Y, akmak G, Demir H, Usta E, Şit E
Akut apandisit tanısı ile ameliyat edilen geriatric hastalarda cerrahi tedavi sonuçlarımız
9.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, 19-23 Nisan 2013, Antalya.

Dikicier E, Altıntoprak F, Arslan Y, akmak G, Yalkın , Demir H, Ergöne T, Çelebi F.
Etrangüle herni nedeni ile acil opere edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi..
9.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, 19-23 Nisan 2013, Antalya.

Altıntoprak F, Yalkın , Dikicier E, Kıvılcım T, akmak G, Arslan Y, Gündoğdu K, Demir
H, Çelebi F. Acil cerrahi servisinde yatırılarak tedavi edilen 65 yaş üstü hastaların retrospektif
olarak değerlendirilmesi.. 9.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, 19-23 Nisan 2013,
Antalya.

Altıntoprak F, Yalkın , Dikicier E, Arslan Y, Kıvılcım T, akmak G, Çelebi F. Acil cerrahi
servisinde yatırılarak tedavi edilen geriatric kadın hastaların retrospektif olarak
değerlendirilmesi. II. Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013,
Sakarya.

Dikicier E, Arslan Y, Altıntoprak F, Yalkın , akmak G, Kıvılcım T, Demir H, Çelebi F.
Etrangüle herni tanısı ile opere edilen geriatric yaş grubu kadın hastalardaki deneyimlerimiz.
II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs, 2013. Sakarya.

Altıntoprak F, Kıvılcım T, Dikicier E, Arslan Y, akmak G, Yalkın , Demir H, Kahyaoğlu
Z, zkan OV. Akut apandisit tanısı ile ameliyat edilen gebe hastaların retrospektif
değerlendirmesi. II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013,
Sakarya.

Altıntoprak F, Kıvılcım T, Dikicier E, Arslan Y, Çakmak G, Uzunoğlu Y, Özkan OV Mastalji şikayeti ile meme polikliniğine başvuran hastaların retrospektif değerlendirmesi. II. Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013, Sakarya.

Kıvılcım T, Altıntoprak F, Dikicier E, Kahyaoğlu Z, Gündüz Y, Arslan Y, Yalkın Ö, Çakmak G, Özkan OV. Meme polikliniğine memede ele gelen kitle şikayeti ile başvuran hastaların retrospektif değerlendirmesi.. II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013, Sakarya.

Dikicier E, Yalkın Ö, Altıntoprak F, Gündoğdu K, Arslan Y, .Kıvılcım T, Çakmak G, Demir H, Çelebi F. Akut kolesistit tanısı ile tedavi edilen geriatrik yaş grubu kadın hastalardaki tedavi sonuçları. II. Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013, Sakarya.

Dikicier E, Yalkın Ö, Altıntoprak F, Arslan Y, Çakmak G, Kıvılcım T, Demir H, Gündoğdu K, Uzunoğlu Y, Arslan E, Özkan OV Akut apandisit tanısı ile ameliyat edilen geriatrik yaş grubundaki kadın hastalarda cerrahi tedavi sonuçları. II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013, Sakarya.

Kıvılcım T, Altıntoprak F, Demir H, Arslan Y, Kahyaoğlu Z, Kuru B, Gebelik + Mezenter fibromatozis + Mezenter iskemi + Kısa barsak sendromu = Mortalite. II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013, Sakarya.

Dikicier E, Yalkın Ö, Altıntoprak F, Uzunoğlu Y, Çakmak G, Arslan Y, Kıvılcım T, Gündoğdu K, Arslan E, Demir H, Çelebi F. Peptik ülser perforasyonu tanısı ile opere edilen geriatrik yaş grubu kadın hastalardaki deneyimlerimiz. II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013, Sakarya.

Arslan Y, Demir H, Altıntoprak F, Kahyaoğlu Z, Kıvılcım T, Gündoğdu K, Çelebi F. Bilateral over metastazı ile prezente olan kolon tümörü II..Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013, Sakarya.

Arslan Y, Altıntoprak F, Özkan OV, Yalkın Ö, Gündüz Y, Kahyaoğlu Z Etrangüle inguinal herni sonrası tanı koyulan komplet testiküler feminizasyon. II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013, Sakarya.

Arslan Y, Altıntoprak F, Kahyaoğlu Z, Dikicier E, Kıvılcım T, Yalkın Ö, Özkan OV. Psödomembranöz enterokolite bağlı toksik megakolon - olgu sunumu. II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi, 14-16 Mayıs 2013, Sakarya.

Altıntoprak F, Gündoğdu K, Ergönenç T, Dikicier E, Çakmak G, Arslan Y, Kıvılcım T, Çelebi Limberg flep sonrası erken dönemde taburculuk beklenen sonuçları etkiler mi? - 324 hastanın kesitsel incelemesi. Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi, 15-19 Mayıs 2013, Antalya.

Altıntoprak F, Dikicier E, Gündüz Y, Arslan Y, Demir H, Çakmak G, Yalkın Ö, Çelebi F. Kist hidatikte cerrahi tedavi. 34.Ulusal Radyoloji Kongresi, 15-19 Mayıs 2013, Antalya.

Gündüz Y, Asil K, Altıntoprak F, Arslan Y. Rectal foreign body - deodorant bottle - in a schizophrenic patient; a case report. 34.Ulusal Radyoloji Kongresi, 15-19 Mayıs 2013, Antalya.

Uzunöğlu MY, Altıntoprak F, Dikicier E, Gündüz Y, Çelebi F, Arslan Y. Travmatik abdominal duvar hernisi - olgu sunumu 34.Ulusal Radyoloji Kongresi, 15-19 Mayıs 2013, Antalya.

Uzunoğlu MY, Altıntoprak F, Dikicier E, Arslan Y, Gündüz Y, Çelebi F Travmatik abdominal duvar hernisi-3 olgu sunumu. 19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 16-20 Nisan 2014, Antalya.

Arslan Y, Altıntoprak F, Demir H, Kahyaoğlu Z, Kıvılcım T 16 haftalık gebede apendiks karsinoid tümörü. 19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 16-20 Nisan 2014, Antalya.

Demir H, Uzunoğlu MY, Arslan Y, Yazar H, Akdoğan M. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda 25-hidroksi D vitamin eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm. 19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 16-20 Nisan 2014, Antalya.

Arslan Y, Altıntoprak F, Serin KR, Öztürk İ, Yalkın Ö, Çakmak G, Özkan OV. Safra kesesi kist hidatiği nadir bir lokalizasyon. 19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 16-20 Nisan 2014, Antalya.

Kıvılcım T, Altıntoprak F, Çiftçi İH, Arslan Y, Memiş B, Çelebi F, Dilek FH. İdiyopatik granüloamatöz mastit etyolojisinde mikrobiyoljik ajanların etkinliğinin araştırılması-prospektif çalışma. 19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 16-20 Nisan 2014, Antalya.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

IX. Ulusal Hepatopankreatikobiliyer Cerrahi Kongresi, 2009 BURSA

The 2nd EurAsian Congress on Emergency Medicine, 2010 ANTALYA

17.Ulusal Cerrahi Kongresi, 2010 ANKARA

8.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi, 2011 ANTALYA

18.Ulusal Cerrahi Kongresi, 2012 İZMİR

9.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi.2013.ANTALYA

19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 2014 ANTALYA

Türk Hepato – Pankreato - Bilier Cerrahi Derneği ESKİŞEHİR Bölge Toplantısı

Projeleri

T.C. Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından kabul edilerek desteklenmiş (proje numarası 2013-80-02-002) T.C.Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 02/04/2013-332 tarih ve karar numarası ile onay alınarak hazırlanmış: Deneysel akut pankreatit modelinde eritropoetinin böbrek hasarı üzerine koruyucu etkisi başlıklı proje.

T.C. Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından kabul edilerek desteklenmiş (proje numarası2012-1008-01-00-22) T.C.Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu 16214662.050.01.04/24 karar numarası ile onay alınarak hazırlanmış: Travma dışı akut karın sendromu olgularında cerrahi kararının verilmesinde D-dimer, Prokalsitonin ,CRP ve beyaz küre sayısının etkinliği.

VIII- Diğer Bilgiler

Yedi Tepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu .Deney Hayvanları Kullanımı ile ilgili kurs. Katılım tarihi: 12-22 Kasım 2012.