

99753

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Halûk KİPER

DENEYSEL AKUT PANKREATİTDE
ERKEN DÖNEM PROSTAGLANDİN E₁'İN
ETKİSİ (DENEYSEL ÇALIŞMA).

— UZMANLIK TEZİ —

Dr. Mustafa Kaptan ÜÇÜNCÜ/

— ESKİŞEHİR - 1990 —

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ ve YÖNTEMLER	28
BULGULAR	34
TARTIŞMA	57
SONUÇ	68
ÖZET	71
KAYNAKLAR	72

G İ R İ Ő

Akut pankreatit; spontan olarak yatışabilen hafif semptomlardan hastanın genel durumunu hızla bozup, ağır belirtiler göstererek ölümüne yol açabilen klinik bir tablodur (1-10). Mortalite oranları patolojinin şiddetine göre % 10 ile % 100 arasında değiştiğı saptanmıştır (1-10).

Akut pankreatitte patoloji glandın ödeminden hemorajik nekroza kadar giden değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Bu patoloji sadece pankreasla sınırlı kalmayıp başta böbrekler, karaciğer ve akciğerler olmak üzere diğer organlarda da görülebilmektedir.

Olayın patogenezesinden pankreas enzimlerinin çeşitli sebeplerle pankreas dokusu içerisinde aktive olarak kanal dışına çıkmaları ve yüksek konsantrasyonlarda kan dolaşımına geçmeleri sorumlu tutulmaktadır (1-10).

Bu nedenledir ki akut pankreatitin medikal tedavisinde bir yandan hastaların sıvı-elektrolit dengelerinin düzeltilmesi gibi destekleyici tedavi uygulanırken, öte yandan pankreas enzimlerinin lokal ve sistemik etki-

lerinin minimale indirilmesi amaçlanmış, bunu sağlayabilmek için de çeşitli ilaç ve yöntemler kullanılmıştır (8,9).

Tedavi amacı ile çeşitli ilaçların kullanılmasına rağmen akut pankreatit halen yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir. Kullanılan ilaçların etkinlikleri de tartışma konusudur (1,8).

O sebeple biz çalışmamızda PGE_1 in akut pankreatitin tedavisinde etkili olup olmadığı ve etki derecesini araştırarak mortalite ve morbiditeyi bu yolla düşürüp düşüremeyeceğimizi öğrenmek istedik.

GENEL BİLGİLER

Pankreas ortalama 70-90 g ağırlığında, alveolar bez yapısında bir organdır. Etrafında gevşek bağ dokusu bulunur, fibröz kapsülü yoktur. Histolojik olarak asinuslar, kendine özgü kanal, damar ve sinirleri olan lobulus ve lobuslardan oluşur (9-10).

Pankreasın tüm sinirleri kolinerjik sisteme aittir. Bu özelliği akut pankreatitin komplikasyonlarının gelişmesi, teşhisi ve tedavisi açısından önemlidir. Pankreasın sekresyon fonksiyonu N.vagus ile innerve edilirken, ağrı duyusu N.splenikus aracılığı ile taşınır (10).

Pankreas ekzokrin ve endokrin bir salgı bezidir. Ekzokrin salgı yapan hücreler bez hacminin % 82 sini oluşturur. İki tiptir:

1. Asiner hücreler (% 90) protein yapısında sindirim enzimlerini üretir ve ayrıca klordan zengin bir salgı yapar (10).

2. Santrasiner hücreler (% 5) ise Na ve bikarbonat-tan zengin bir salgı üretirler.

Ekzokrin salgı yapan hücreler, salgılarını Wirsung kanalı ile duodenuma akıtırlar (10).

Pankreasın endokrin salgısı, bezin % 2-4 ünü oluşturan Langerhans adacıklarında yapılır. Maksimow'a göre pankreasta 200.000 ile 1.780.000 arasında Langerhans adacığı vardır. Bu hücrelerde yapılan endokrin salgı direk kana karışır (10).

Pankreasın ekzokrin fonksiyonları temelde sindirim ve metabolizma ile ilgilidir. İnsan pankreası günde 1500-2500 ml, renksiz, kokusuz pH sı 7 ile 8.7 arasında, dansitesi 1007-1042 arasında değişen, ekzokrin salgı yapmaktadır. Ekzokrin salgının % 97 si su olup, enzimlerden ve elektrolitlerden zengindir. Ekzokrin salgı içerisindeki bikarbonat ve klor iyonlarının toplam yoğunlukları sabit olup, 154-175 mEq/l arasındadır. Sindirim evresinde pankreas salgısının miktar ve yapım hızına bağlı olarak bikarbonat konsantrasyonu da artar (Bazal şartlarda 25 mEq/l olan bikarbonat konsantrasyonu maksimal uyarı sonrası 150 mEq/l ye ulaşır). Klor ile bikarbonat konsantrasyonu arasında ters bir ilişki vardır. Bikarbonat iyonu aktif transport sistemi ile sekrete edilir (10).

Pankreasın sentra-asiner ve duktus hücreleri stimüle edildiklerinde salgı miktarı dakikada 4.5 ml nin üzerine çıkar (10).

Bikarbonat sekresyonu karbonik anhidrazın katalitik etkisi ile gerçekleşir. Pankreasın ekzokrin salgı-

sında bulunan sodyum ve potasyum konsantrasyonu, plazmadakinden biraz daha yüksektir (Na^+ 140, K^+ 6 mEq/l). Bu iyonlar pankreatik salgının akım hızına bağımlı değildir, pasif hareketlidirler. Salgının diğer elektrolitlerinin (Ca^{++} , Zn^{++} , Mg^{++} , $\text{PO}_4^{\equiv}$, $\text{SO}_4^{\equiv}$) yoğunlukları plazmadakinden düşüktür (10)

Pankreasın salgıladığı enzimlerin tamamını asiner hücreler üretirler. Bunların % 90 ı protein yapısındadır, geri kalan % 10 u ise tripsin inhibitörleri, mukoproteinler ve plazma proteinleridir.

Salgılanan Enzimler:

I. Proteolitik enzimler

a) Endopeptidazlar:

- Tripsinojen (Tripsin)
- Kimotripsinojen
- Elastaz

b) Ekzopeptidazlar:

- Karboksi peptidaz
- Aminopeptidaz

II. Lipolitik enzimler

- Lipaz
- Lesitinaz A
- Fosfolipaz

III. Amilolitik enzimler

- o amilaz
- İzo amilaz

IV. Diğerleri

- Ribonükleaz
- Ko-lipaz
- Deoksiribonükleaz

Bu enzimlerden en fazla salgılanan lipaz, amilaz ve tripsinojendir (10).

Pankreas enzimlerinin aktivasyon göstermesi için optimal pH ın 7 nin üstünde olması gerekir (10).

Sindirim enzimlerinin bir kısmı (Amilaz-Lipaz vb.) aktif formda sekrete edilirken, özellikle proteolitik enzimler (tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz A ve B) başlangıçta aktif olmayıp, duodenum içerisinde aktive olurlar (1-10).

Duodenuma gelen pankreas salgısındaki tripsinojen, sadece duodenal mukozadan salgılanan enterokinaz enziminin etkisi ile aktif şekli olan tripsine dönüşür. Tripsin bütün sindirim enzimlerinin prekürsörlerini etkileyen ve bunları aktif biçime çeviren önemli bir enzimdir. Akut pankreatitte duodenum enterokinazı ile temas gelmeden aktif tripsinin nasıl oluştuğu halen araştırma konusudur (1-10).

Proteolitik enzimler proteinleri önce dipeptit haline getirip, sonra amino-asitlere kadar parçalarlar. Proteolitik enzimlerden yalnız elastazın elastin maddesine karşı özel affinitesi vardır ve akut hemorajik

pankreatitin meydana gelmesinde sorumlu olan tek enzimdir (10).

Enzimlerin inaktif biçimde salgılanmaları, salgılandıkları an beraberinde yeteri kadar tripsin inhibitörü olan başka bir polipeptidin salgılanması, inaktif enzimlerin etrafında ayrıca bir lipoprotein mantosunun bulunması, pankreasın kendi kendini sindirmesini önleyen etkenlerden bir kağıdır. Ayrıca tripsinojen aktivatörü enterokinazın sadece duodenumdan salgılanması çok önemlidir (1-10).

Lipolitik enzimlerden lipaz aktif biçimde salgılanır. Lipaz nötral yağları tamamen hidrolize edemez, serbest yağ asitleri gliserol ve esterlerine indirger. Diğer lipolitik enzimlerden olan kolesterol esteraz, fosfolipaz A, fosfolipaz B yağların daha ileri hidrolizasyonunu sağlar (1-10).

Amilolitik enzimlerden amilaz aktif biçimi ile salgılanır. Nişasta ve glikojeni disakkaritlere kadar indirger (10).

Normal koşullarda pankreas enzimlerinin kandaki yoğunlukları önemsiz düzeydedir. Buna karşın pankreas kanalında bir engelleme gelişir ise o zaman enzimlerin kan düzeyleri derhal yükselir (1-10).

Pankreasın ekzokrin sekresyonu nöral ve hü^umoral mekanizmalar ile düzenlenir. Vagal sinir terminallerinden salgılanan asetil kolin sindirim enzim sekresyonunu sti-

müle eder. Kandaki amino asit miktarına son derece duyarlı olduğu için hipoproteinemilerde ekzokrin fonksiyon defektleri meydana gelir (10).

Kolesistokinin, duodenumdan ve jejunumdan besinlerin şimik etkisi ile salgılanır. Salgılamada peptitler, amino asitler, yağ asitleri, monogliseritler etkili olup, pankreas enzim sekresyonunda sabit bir artışa neden olurlar. Kolesistokininin bu etkisi sekretinden daha kuvvetlidir, ayrıca zayıf şekilde su ve bikarbonat sekresyonunu da uyarmaktadırlar. Parasempatomimetik ilaçlar kolesistokinin gibi etki yaparlar (1-10).

Midedeki HCl, protein ve proteinlerin parçalanma ürünleri, yağ asitleri ve amino asitler duodenuma geçtiğinde duodenal mukozadan ve az miktarda jejunum mukozasından sekretin salgılatır. Sekretinin pankreas üzerine etkisi kuvvetli su ve bikarbonat sekresyonu yaptırmasıdır. Aynı zamanda salgının hızını ayarlamada da rolü olabilir. Sekretin ayrıca kolesistokinin salgılanmasını da uyarır. Alkol de sekretin tipi etki yapar (8-10).

Tüm GIS mukozasından, myenterik pleksus ve pankreas sinir liflerinden salgılanan VIP de pankreastan bikarbonat salgısını arttırmaktadır (10).

Mide ve duodenumdaki G hücrelerinden antrumun yiyeceklerle uyarılması sonucu salgılanan gastrin, kolesistokinin ile çok yakın bir yapıya sahiptir. Bu özelliği nedeni ile daha zayıf olmakla beraber, gastrinde pank

reas salgısını kolesistokinine benzer bir biçimde etkilemektedir (10).

Pankreatik polipeptit, somatostatin ve glukagon pankreasın ekzokrin fonksiyonunu inhibe eder. Pankreas üzerine vagal uyarı ise enzimce zengin pankreatik ekzokrin sekresyona neden olur. Entero-pankreatik refleks ise kısa süreli olup, daha çok enzim salgılanmasına yol açar (10-14).

Kalsiyum, pankreas enzimlerinin salgılanmasında rol alan en önemli etkenlerden bir tanesidir. Yeterli düzeydeki kalsiyum pankreas salgısının devamlılığını sağlar. Eğer ekstra sellüler kalsiyum miktarı yetersiz ise uyarının devamlı olması bile salgı süresinin kısa olmasına yol açar. Ekzokrin salgıyı yapan hücrelerde hormon reseptör uyarısı (kısa veya uzun zamanlı) hücre membranına bağlı kalsiyum açığa çıkmasını ve enzim salgısının başlamasını sağlar (10).

Pankreasın ekzokrin salgısının devamından ve artışından çok karmaşık bir nöral-hüморal mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Pankreas salgısı devamlı olup, uyarılar sonucu miktarı ve içeriği değişir.

Bazal salgılama evresinde, salgı miktarı azdır, bikarbonat ve enzim oranı düşüktür. Bu evrede pankreas üzerine uyaran olmadığı kabul edilmektedir. Bu evrenin karakteristik özelliği pankreas sekresyonunun inhibisyonudur (8-10).

Sefalik evrede pankreas salgısından vaguslar sorumludur. Salgının enzim yoğunluğu artmış olup, bikarbonat ve su miktarı değişmemiştir. Bu evrede vagusların mide-den gastrin salgılatarak da pankreası uyardıkları düşünülmektedir (10).

Gastrik evreden gastrin hormonunun sorumlu olduğu sanılmaktadır. İntestinal evre ise en önemli evredir. Yiyeceklerin duodenuma geçmesi ile başlar, bazal evreye göre % 70 oranında daha fazla enzim salgılanır, hacim ve bikarbonat miktarı daha fazladır. Bu evrenin en önemli uyarıcı sekretindir, kolesistokininin ve nöral uyarılarda bu devrede etkilidir (10).

Sindirim sonu evrede, kan kimyasında olan değişiklikler pankreas salgısını etkiler, hiperglisemi, tripsin miktarını azaltırken; hiperamino asidem ise enzim salgılanışını durdurur. Sindirim sonrası salgılanan somatostatin ise pankreas üzerine her türlü uyarıcı önler (10).

Pankreasın endokrin fonksiyonları Langerhans adacıklarının bir ürünüdür. Normal pankreas ağırlığının % 1.5'ini bu adacıklar oluşturmaktadır. Langerhans adacıklarının % 75'ini beta hücreleri, % 20'sini alfa hücreleri, % 5'ini delta hücreleri, az bir miktarını da C hücreleri oluşturur.

- o hücrelerinden glukagon,
- Beta hücrelerinden insülin,

Delta hücrelerinden somatostatin, gastrin, pankreatik polipeptit salgılanır.

Bu endokrin hormonların hemen hepsi ekzokrin fonksiyonlar üzerine de etki yaparlar (13).

Akut pankreatit A.B.D. de 1/10.000 insidans ile görülmekte, mortalitesi % 10 dolayında seyretmektedir. Daha çok 50-60 yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Rekürren akut pankreatit atakları progressif bir pankreas hasarına yol açar. Kronik bir ağrıya, ekzokrin ve endokrin pankreas yetmezliğine neden olur (14-17).

Akut pankreatitin etyolojisinde 100 kadar etken rol oynamaktadır. Olguların % 86-90 ında bu etkenlerin sadece ikisi olan alkol ve safra yolları hastalıkları söz konusudur (10).

A.B.D. de etanol akut pankreatitin en sık görülen nedenidir. Safra taşına sekonder akut pankreatit daha ziyade kadınlarda ve ileri yaşlarda ortaya çıkar. Safra taşına bağlı pankreatitlerin gelişiminde, birçok teoriler söz konusudur. Pankreatit nedeni olarak pankreas kanalının obstrüksiyonu ileri sürülmüş olup, tek başına akut pankreatite neden olmamaktadır (18-19).

Safra taşı pankreatitli hastaların sadece % 7-8 ında ampullaya oturan taş saptanır (20).

Akut pankreatitin erken döneminde duktal sistemin bütünlüğünün bozulması ve aktive enzimlerin pankreas

Tablo I. Akut pankreatitin etyolojisi.

-
- A. EN SIK GÖRÜLENLER
1. Safra yolları hastalıkları
 2. Alkol
 3. Travma
 4. Ameliyat sonrası
 5. İdiopatik
- B. İNFEKSİYONLAR
1. Kabakulak
 2. Coxsacki virüs (B2, B3, B5)
 3. Hepatit virüsleri
 4. Tifo (salmonella typhi)
 5. Kızıl (streptokok Grup A)
 6. Stafilokoklar
 7. Enterovirüsler (Echo 6,11,22,30)
 8. Miliyer tüberküloz
 9. Aktinomikoz
 10. Candida albicans
 11. E coli
- C. PARAZİT HASTALIKLARI
1. Askariyazis
 2. Kist hidatik
 3. Klonorchis sinensis (uzakdoğu kolanjiyohepatit)
 4. Giardia lamblia
- Ç. METABOLİK BESLENME
1. Hiperkalsemi
 - a. Hiperparatiroidi
 - b. Multipl myeloma
 - c. Lenfoma
 - d. Kemik metastazları
 - e. D vitamini hipervitaminozu
 - f. Paratohormona benzer hormon imal eden tümörler
 2. Hiperlipoproteinemiler Tip I, IV, V
 3. Herediter
 - a. Lökopeni
 - b. Aminoasitüri
 - c. Trombositopeni
 4. Hemosiderozis
 5. Hemokromatozis
 6. Kistik fibrozis
 7. Kwashiorkor
 8. Gebelik
 9. Sprue hastalığı
 10. Postgastektomi send. (malnütrisyon nedeniyle)

11. Weber-Christian hastalığı
12. Şişmanlık
13. Whipple hastalığı
14. Üremi
15. Böbrek transplantasyonu (immünosupresifler)
16. Ekstrakorporeal dolaşım sonucu

D. MEANİK

1. Periapuller taş
2. Pankreas kanseri
3. Periapuller divertikül
4. Radyolojik incelemeler
5. Afferent lup obstrüksiyonu
6. Duodenumun Crohn hastalığı
7. A. Mes. Sup. Sendromu
8. Anüler pankreas
9. Polipozis
10. Peutz-Jeghers sendromu
11. Konjenital malformasyonlar
12. Papillitis
13. ERKP

E. ÇEŞİTLİ İLAÇLAR

1. ACTH ve kortikosteroidler
2. Isoniazid
3. Antikoagülanlar
4. Diüretikler (Özellikle Thiazid)
5. Thiouracil
6. Oral kontraseptifler
7. Azathioprine
8. Toksinler: Methanol, Zn, Co, HgCl, Şekerli FeO
9. Salazopyrine (azulfidine)

F. ZEHİRLER

1. Akrep zehiri. T. Trinitatis

G. DEĞİŞİK NEDENLER

1. Myokard infarktüsü
2. Atherom plakları
3. Mezenter infarktüsü
4. Diyabetik koma
5. Eklampsi
6. Poliarteritis
7. Dissemine lupus eritematosus

H. VE DİĞER NEDENLER

1. Kaza
 2. Elektrik şoku
 3. Cerrahi travma
 4. Subtotal gastrektomi
 5. Splenektomi
 6. Wirsung kanalı zedelenmesi
-

dokusuna geçmesi, olayı başlatan önemli faktördür. Günümüzde safra taşı pankreatiti ile ilgili mekanizmalardan en çok kabul göreni şudur:

Safra taşının ortak safra kanalına ampulladan geçmeden, pankreatik duktus orifisinde, geçici bir obstrüksiyona yol açması küçük safra taşlarının duodenuma sık sık geçmesi ile oddi-sifinkterinde, irritasyon, spazm ve fibrozisin oluşması, 40 yaşın üstünde bilier pankreatitli hastaların çoğunda bu kronik irritasyon ve obstrüksiyon sorumlu tutulmaktadır (18).

Bir başka teori yukarı akım teorisidir. Bu teoriye göre geçici obstrüksiyonun proksimalindeki pankreasın asiner hücre membranları ve duktusları parçalanır ve böylece aktive pankreas enzimleri dokuya geçerek inflamasyon, ödem ve iskemiye yol açar (18).

Akut pankreatitin diğer nedenleri arasında şunlar

sayılabilir: Travmalar, pankreasın retroperitoneal, fikse organ olması nedeni ile, künt karın travmaları sonucu pankreatit görülür. Herediter pankreatit; otozomal dominant geçişli, rekürren akut ataklar ve kronik pankreas yetmezliği ile karakterize bir klinik tablodur. Pankreas kanallarında sakkuler transformasyon ve dilatasyon ile karakterizedir (21).

Tip I, IV, V lipoproteinemiler ve hiperlipidemiler hastalığının sebebinden ziyade sonucu gibi görünmektedir.

Akut pankreatit etyolojisinde birçok ilaç sorumlu tutulmaktadır. Bunların içinde K.Steroidler, Klortalidon L-Asparaginaz, etakrinik asit, fenformin, procainamid sayılabilir.

Kardiak cerrahinin bir komplikasyonu olarak akut pankreatit gelişebilir. Olguların % 10-30 u idiopatik olarak değerlendirilmektedir (21).

Glassman ve ark. hemofilik bir hastada intramural duodenal hematoma bağlı akut obstrüktif pankreatitin geliştiğini tespit etmişlerdir (Tablo I), (22).

Akut pankreatitin tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanılarak konur.

Etyolojisi ne olursa olsun patolojik yanıtlar birbirine benzer. Patolojik bulgular aynı sırayı takip etmeyip, herhangi bir anda geri dönebilir. Anlama kolaylığı için patoloji akut ödematöz pankreatit, akut süpüratif pankreatit, akut nekrotizan pankreatit diye sınıflan-

dirılmış ve kanamanın etkin olduğu durumlar ise akut hemorajik pankreatit olarak ayrılmıştır (10).

Akut pankreatitin tedavisinde bazı defisit ve komplikasyonlar spesifik yaklaşım gerektirir. Mutlak yatak istirahati, oral alınının mutlak kesilmesi gerekir. Sıvı elektrolit replasmanı mutlaka yapılmalıdır. Kan gazı tayinleri ile hipoksemi düzeltilmelidir. Kanamada kan transfüzyonu veya cerrahi girişim uygulanmalıdır. Metabolik bozuklukları düzeltilmeli, semptomatik hipokalsemi tedavi edilmelidir. Diabet insülin kullanılmasını gerektirebilir. Safra taşı pankreatitinde erken dönemde cerrahi tedavi endikasyonu vardır (30-35).

Profilaktik antibiyotik uygulamasının tedavide fazla yeri bulunmadığı savunulmakla birlikte, özellikle safra taşı pankreatitinde bilier sepsis riskini azaltmak amacı ile ve genel durumu bozuk hastalarda önerilir (35-36).

Pankreas enzimlerinin sentez ve salınımını nötralize etmek için Cimetidin, Atropin, Glukagon, Tripsin inhibitörü (Aprotonin), Somatostatin ve Kalsitonin gibi çok çeşitli ilaçlardan faydalanılmaya çalışılmış, ancak faydalı sonuçlar elde edilememiştir (30,34).

Son zamanlarda anti-sekretuar ve sitoprotektif etkileri nedeni ile prostaglandinler akut pankreatitin tedavisinde kullanılmak istenmiş ve etkilerini araştırmak için çeşitli deneysel akut pankreatit modellerinde denen-

miştir ve denenmektedir.

1934 de Von Euler, insan seminal sıvı ekstrelerinin izole barsak ve uterusu vazodilatasyon ve kontraksiyona yol ağtığını buldu. Bu etkiden sorumlu olan madde, o ana kadar bilinen maddelerden özellikleri açısından farklıydı ve bu maddenin prostattan salgılandığına inanan Von Euler "prostaglandin" terimini kullandı. Aslında bu isimlendirme hatalıdır. Çünkü bugün biz bu maddenin seminal veziküllerden kaynaklandığını biliyoruz.(38).

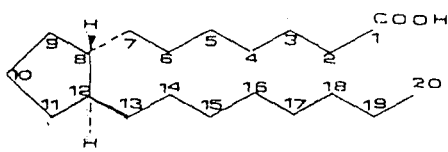
1962 de Bergstrom ve ark. seminal sıvıdaki prostoglandinin gerçekte 5 maddenin karışımı olduğunu buldular. Bu maddelere prostaglandin E_1 , E_2 , E_3 , F_1 ve F_2 adları verildi. Daha sonra yine Bergstrom altıncı prostaglandini (F_3) buldu. Bundan sonra da sırasıyla A ve B serileri, C, D, G, H ve en son olarakta 1976 yılında prostaglandin I_2 bulundu. Tromboksan A_2 ve B_2 nin bulunuşu da aynı tarihlere rastlar (38).

İnsan seminal sıvısında 15 kadar farklı prostaglandin bulunur. Prostaglandin E lerin konsantrasyonu 50 ug/ml, F grubunun konsantrasyonu ise 8 ug/ml yi bulur. Organize dokularda bu derece yüksek konsantrasyonlar yoktur. Çünkü prostaglandinler hücre membranı ile ilişkilidirler. Dokular, sinir terminallerinin transmitter depoladığı gibi prostaglandin depolayamazlar. Hücreden prostaglandin açığa çıkartan uyarı, aynı zamanda sentezi de stimüle eder

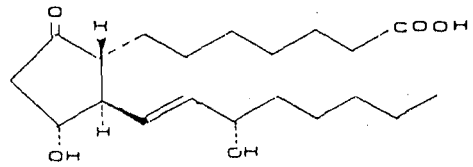
Bu prostaglandinlerin akılda tutulması gereken bir özelliğidir.

Yapısal açıdan prostaglandinler, prostanoid asit türevleri olarak kabul edilebilirler, bu sentez edilen ancak doğal olarak oluşmayan bir bileşiktir (38).

Yapısında siklopentan halkası bulunan uzun zincirli bir yağ asitidir (Şekil 1).



Prostanoid asit



Prostaglandin E₁

Şekil 1. Prostanoid asit ve prostaglandin E₁ in yapısı.

Prostaglandin molekülündeki çift bağların pozisyonu tamamen uniformdur. Prostaglandinlerin hepsinde C 13-C 14 pozisyonunda çift bağ vardır. Zincirde başka çift bağ bulunmayanlar 1 takısını alırlar. 2 takısını alanlar da C 5-C 6 pozisyonunda da çift bağ vardır. 3 takısı alanlarda bunlara ilaveten C 17-C 18 arasında da bir çift bağ vardır (39,40).

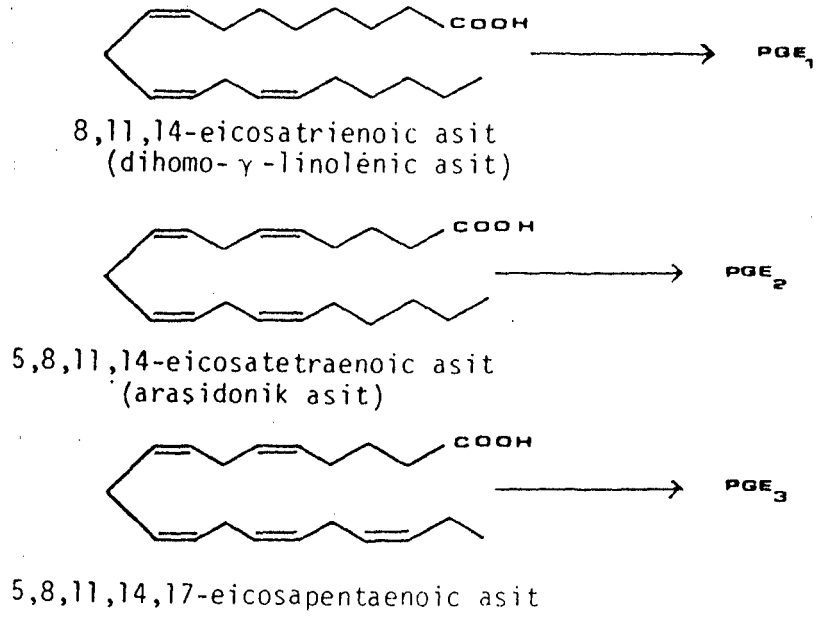
Prostaglandin sentezi in vitro, koyun vezikula seminalislerinin, 20 karbon atomlu zincir uzunluğu olan a çık zincirli doymamış yağ asitleri ile inkübe edilmesiyle sağlanır. Bu tür asitler olan 8, 11, 14-eicosatrienoid asit (dihomo- - linolenik asit), 5, 8, 11, 14-eicosa-

tetraenoik asit (araşidonik asit) ve 5,8,11,14,17-eicosa-pentaenoik asit sırası ile 1,2 ve 3 çift zincirli prostaglandinlerin oluşmasını sağlarlar (Şekil 2). Bunlar in-vivo sentez edilen prostaglandin prekürsörleridir. Bu asitlerin ilk ikisi linoleik asitten, sonuncusu da linolenik asitten oluşur. Dihomo- - linolenik asit, arasıdonik aside dönüşebilir ve insülin, tiroid hormonları bu değişimi etkileyerek, 1 ve 2 tipi prostaglandinlerin dengesini değiştirebilirler (37,38).

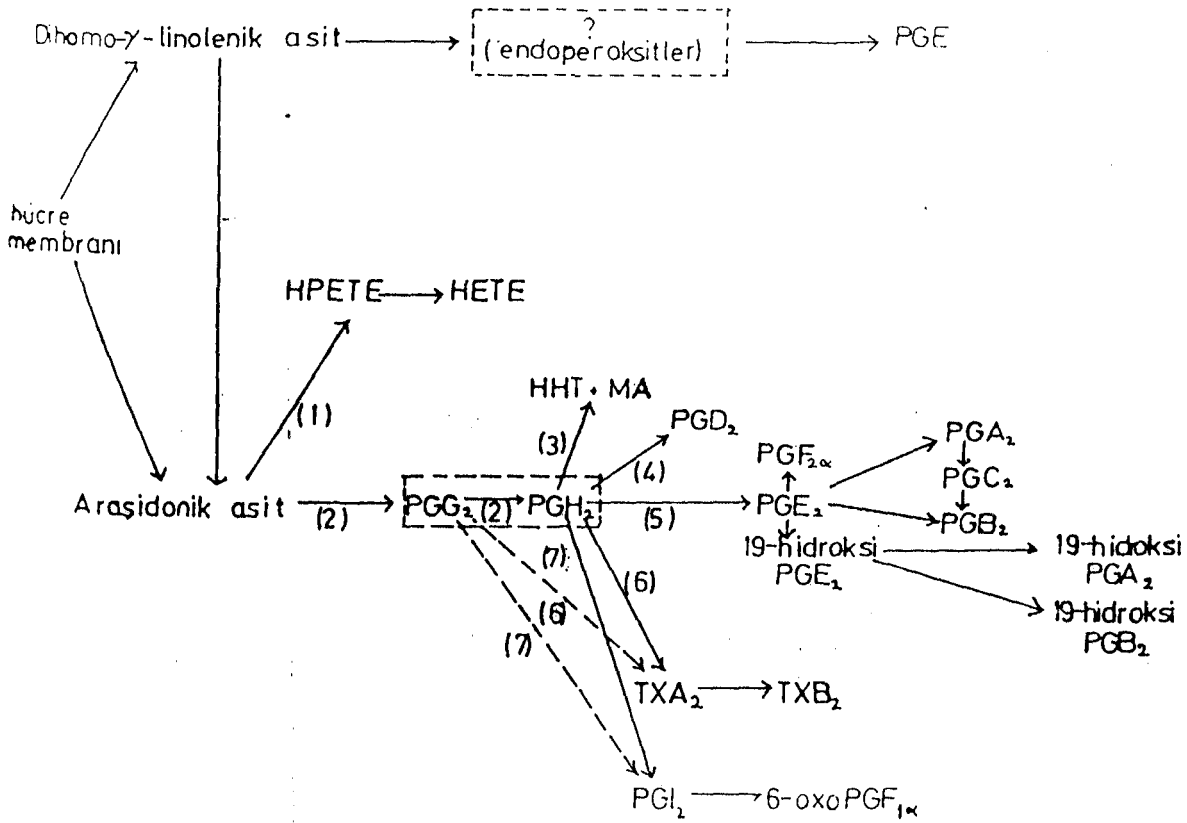
Prostaglandinlerin yağ asidi prekürsörleri, hücre zarında özellikle fosfolipid olmak üzere esterifiye formda bulunurlar ve sentez başladığı zaman fosfolipaz A_2 nin etkisi ile bunlar açığa çıkarlar. Hücre zarından açığa çıkan arasıdonik asidin iki sonucu vardır. Bir tanesi lipoksijenazla katalizlenerek HPETE üzerinden HETE ye dönüşmesidir. Diğer yol ise prostaglandin sentetaz olarak bilinen bir grup enzimin kontrolü altındadır (Şekil 2). Siklooksijenaz, arasıdonik asidi, siklik endoperoksitlere (PGG_2 ve PGH_2 ye dönüştürür ki bunlar prostaglandin sentezinin orjininde yer alırlar. Buradan 6 yol ayrılır. Bu 6 yola yardım eden prostaglandin sentetaz sisteminin komponentleri Şekil da gösterilmiştir. Bir dokuda hangi yolun izlenecğini enzimlerin, kofaktörlerin yapısı ve lokal durumlar belirler (37,38).

Prostaglandin E_1 ve F_2 , dihom- - linolenik asitten oluşur ve in vivo sentezin, prostaglandin endoperoksit ara ürünlerinin yolunu izlemesi üzerinde durulmaktadır

ve muhtemelen tromboksan, prostasiklin gibi dallara da yönelmektedir (39).



Şekil 2. Prostaglandin prekürsörleri.

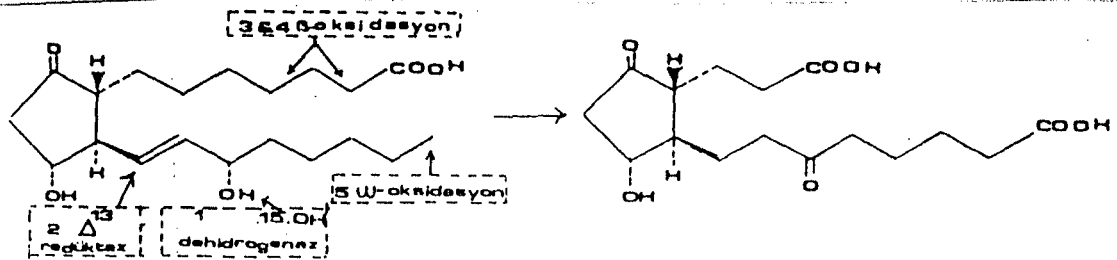


Sistemde yer alan enzimler:

1. Lipo-oksijenaz
2. Siklooksijenaz (prostaglandin endoperoksit sentetaz)
3. Serum albumin glutathione-S-transferaz
4. Prostaglandin endoperoksit reduktaz
5. Prostaglandin endoperoksit E izomeraz
6. Prostaglandin endoperoksit-tromboksan A izomeraz (tromboksan A₂ sentetaz)
7. Prostaglandin endoperoksit I izomeraz

Şekil 3. Prostaglandinlerin ve derivelerinin oluşumu.

Prostaglandin yıkımında birçok enzim görev alır. Prostaglandin E nin katabolizmasında ilk basamak, C 15 deki hidroksil grubunun oksidasyonudur. Bu basamağı katalize eden, özellikle akciğerlerde yüksek konsantrasyonda bulunan 15-OH dehidrojenazdır (Şekil 3), (39,40). Bu reaksiyon prostaglandin yıkımında hız sınırlayıcı basamaktır. Sonuçta 15-keto prostaglandin oluşur. Bir sonraki basamak, C 13 deki çift bağın saturasyonudur ki bunu ¹³ redüktaz katalizler ve 15-keto-13,14 dihidro prostaglandin oluşur ((39-41).). Bu reaksiyon özellikle akciğerlerde meydana gelir. İki reaksiyon çok hızlı olarak meydana gelirken, bundan sonraki basamaklar daha yavaş seyreder. Daha sonra karbon zincirinin iki ucu atake olur, B oksidasyon iki kez oluşur (B oksidasyonda karboksil grubunun 2. karbon atomu okside olur), bu şekilde oluşan bileşimler dinordur. Bu evre ve son katabolik değişim olan w-oksidasyon primer olarak karaciğerde meydana gelir. Bu olaylar sonucu gerek prostaglandin E₁ in ve gerekse E₂ nin idrardaki majör metaboliti olan polar dikarboksilik asit açığa çıkar (Şekil 4) (39).



Şekil 4. Prostaglandin E₁ in katabolizması.

Deney hayvanlarında intravenöz (İV) yoldan verilen prostaglandin dozunun % 95 i akciğerlerden ilk geçişi esnasında inaktive edilir. İnsanlarda ise bu oran % 70 den biraz fazladır (39). Bu hızlı inaktivasyon iki noktayı belirler; akciğer önemli bir metabolizma sahasıdır ve prostaglandinler bulundukları dokuda lokal aktivite düzenleyicileri olarak rol oynarlar (39).

Aspirin benzeri ilaçlar, araşidonik asidin, unstable endoperoksit adı verilen ara ürünlere dönüşümünü inhibe ederler (42-45). Her ajanın siklooksijenaz üzerinde değişik bir etki mekanizması vardır (43). İbuprofen, enzimin aktif ucunda, araşidonik asitle kompetisyona girmek yoluyla etki eder (44). Bu özellik ilacın etkisinin çok spesifik olmasının temel nedenidir. Şöyle ki; steroidler membran stabilizasyonu yapmak ya da fosfolipaz A aktivitesini inhibe etmek yoluyla araşidonik asidin hücre membranından serbestleşmesini önleyerek ortamdaki araşidonik asit miktarını azaltırlar (44). Böylece bir yandan inflamasyonu azaltırlarken, öte yandan immünolojik cevabı da supresse ederler. Bu etkiler klinikte kendilerini, yara iyileşmesinin bozulması ve infeksiyon oranlarının artmasıyla gösterirler (44).

Oysa ki ibuprofen, kompetisyon yoluyla etki ettiğinden ilacın dozu istenen etkiye göre, yan etkiler minimize indirilerek titre edilebilir. Buna ilaveten araşidonik asidin lipoksijenaz metabolizması kısıtlanmadan, siklooksijenaz metabolizmasının selektif inhibisyonu da müm-

kündür. Lipoksijenaz metabolizması sonucunda oluşan HPETE ve HETE hidroksiperoksitleri beyaz küreler için güçlü kemotaktik ajanlardır. Bu suretle bakteriyel kontaminasyona karşı sellüler cevap korunmuş olur (44).

Prostaglandinlerin organizmanın hemen tüm sistemleri üzerinde değişik etkileri vardır.

Trombotik olayları önlemenin bir başka yolu da diyetle alınan linoleik ya da dihomolinolenik asidin arttırılmasıyla PGE_1 sentezinin arttırılmasıdır (39,40).

Prostaglandinler renin oluşumunu stimüle ederler. Böbrekte yapılan prostaglandinlerin bir ya da bir kaç diğeryayarılara karşı renin cevabını düzenlerler. Prostaglandinlerin kan akımı ile ilgili olmayan diğerenal etkileri, kollektör tubullerin vazopressine bağlı permeabilite arttımını antagonize etmeleri ve mesane aktivitesini arttırmalarıdır (44).

Prostaglandinler Gİ trakta yaygındırlar ve çeşitli GİS fonksiyonlarını etkilerler. PGE ve A serilerinin gastrik asit sekresyonunu inhibe edici etkileri ve PGE nin vagal ya da gastrin stimülasyonu ile mide lümenine salınması bu ajanların megatif feedback inhibitör etkileri bulunduğunu düşündürmektedir. Prostaglandinler deney modellerinde çeşitli nedenlerle oluşan ülserasyonları engellemektedirler. Prostaglandinlerin bu etkilerine sitoproteksiyon denir ve bu durum bütün prostaglandinlerde vardır. Bunun için gereken prostaglandin dozu anti sekretuar dozdan çok daha azdır. Mevcut deliller prostaglandinlerin gerçekten sitoprotektif olduklarını göstermektedir (44).

Robert prostaglandinlerin GİS mukozası üzerinde gast-

rine benzer şekilde topik etki oluşturabileceklerini öne sürdü. Prostaglandinler hem mide hem de intestinden ekscrete edilebilirler. NSAİİ lerin prostoglandin sentezini inhibe etmelerini bu ajanlara bağlı GİS ülserasyonlarının prostoglandin yetmezliğine bağlı olabileceğini ve intrasellüler prostaglandinlerin GİS epitel bütünlüğünü sağladığını düşündürmektedir. Prostaglandinler anti ülser etkilerini mide kan akımı üzerinden de oluşturabilirler. Prostaglandin formasyonunu inhibe eden ilaçlardan indomethazin mide mukozal kan akımını azaltır. Bu ajanın yol açtığı gastrik mukozal erozyonların insidans ve şiddeti gastrik mukozal prostoglandin seviyelerinin düşmesi ile sabit bir hal alır. Lokal ya da sistemik olarak perfüze edilen PGE ve A midede istirahat anında mukozal kan akımını azaltırlar. Bu nedenle ilaca bağlı lezyonlar parietal hücrelerin sekretuar uyarılara duyarlılığının artması yanı sıra prostoglandin azlığının yol açtığı mukozal iskemiye de bağlıdır. Diğer RAD çalışmalarında tek başına mukozal kan akımını arttırmış ve minimal ülserojenik etki göstermiş ancak indomethazin ile verildiği zaman (birlikte) kan akımı önemli derecede azalmıştır. 15-5 methyl PGE₂ bu etkileri geri çevirmiştir. Bu bulgular indomethazin ve thaurokolitin yol açtığı hasar ile prostoglandin analoglarının koruyuculuğunun gastrik sirkülasyon değişimleri ile direkt olarak ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Kan akımı değişimleri prostoglandinlerin

bazı GİS ülserasyon formlarında koruyucu etkilerinde rol oynar. Ancak deneysel gözlemler diğer bazı mekanizmalarında sorumlu olduğunu düşündürmektedir. (36).

Ancak bunun tersi görüşlerde mevcuttur. Morris prostoglandinlerin gerçek anlamda sitoprotektif olmadıklarını, ülserin oluşum aşamasında engelleyici rol oynamadıklarını GİS mukozasının kendini tamir etme yeteneğini arttırarak emigrasyon yolu ile, epitelial devamlılığın sağlanmasını kolaylaştırdıklarını savunmaktadır (37).

Prostaglandin sistemini in vivo çalışmanın bir kaç yolu vardır. Bunlardan birincisi maddenin saf olarak, değişik vasküler yataklar içine İV ya da intraarteriyel olarak verilmesi ve elde edilecek olan cevabın gözlenmesiyle farmakolojilerinin saptanmasıdır. Bu uygulama, bir organ sistemi içinde prostaglandinlerin etkilerinin saptanmasını sağlar. Kullanılan yöntemlerden bir diğeri de prostaglandin sentezinin inhibe edilmesiyle oluşacak değişikliklerin saptanmasıdır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların tümü güçlü siklooksijenaz inhibitörüdürler ve in vivo olarak prostaglandin sisteminin etkisinin saptanmasında kullanılabilirler. Bu gruba dahil olan ilaçlar tüm siklooksijenaz ürünlerini inhibe ettiklerinden, bu ilaçlara alınan cevap hangi prostaglandinin etkilendiğini göstermez. Katekolamin sisteminde adrenoreseptör blokörleri gibi, prostaglandin sisteminde spesifik prostaglandin reseptör blokajı yapacak bir ilaç bugün için elimizde yoktur.

Biz alışmamızda, prostaglandin sisteminin in vivo değerlendirmesinde önerilen bu iki yöntemin kombinasyonunu kullandık. Nonsteroidal anti inflamatuvar bir ilaç olan ibuprofen ile tüm endojen prostanoid sentezini inhibe ettiğimizden, iki grup arasında görülecek olan her türlü fark direkt olarak prostaglandin E_1 in sistemik infüzyonuna bağlanabilir.

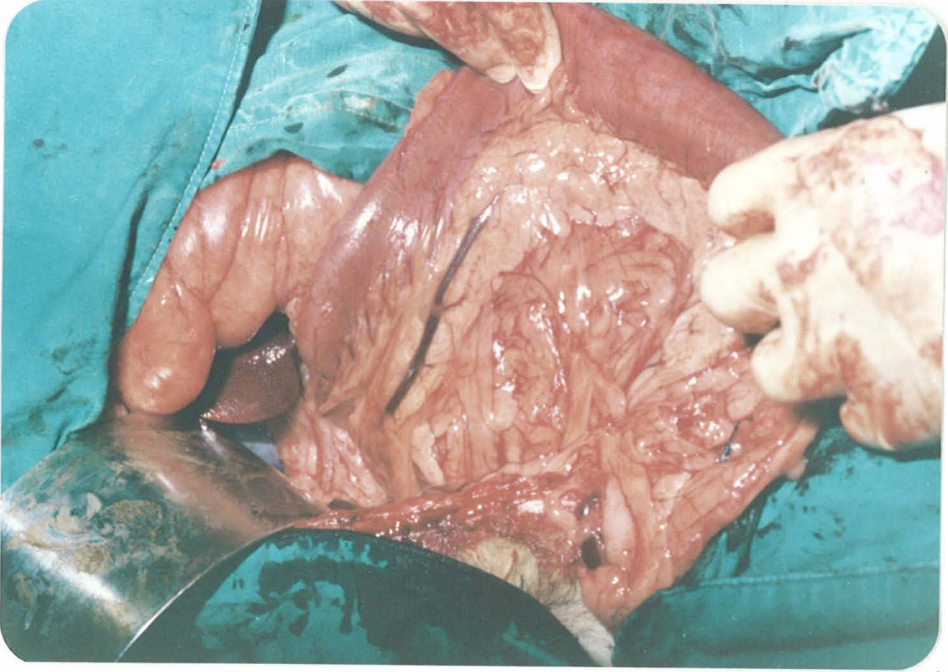
Prostaglandinlerin plazma seviyelerinin tayini son derece g ve güç olduğu oranda da faydasız bir yöntemdir (47). Her şeyden önce genel olarak, normalde prostaglandinlerin sirküle etmedikleri kabul edilmektedir. Ayrıca kanın şekilli elemanları kolayca prostaglandin sentezleyebildiklerinden, kan örneğinin alınması sırasında örneğin iğnenin damar duvarında prostaglandin sentezini arttırmaması gibi herhangi bir olay, bu maddelerin yapımının stimülasyonuna neden olabilir (47). Dolayısıyla elde edilen prostaglandin seviyesi kan örneğinin alınmasından önceki seviyeyi yansıtmayabilir. Deney ncesi hayvanlara ibuprofen vermek suretiyle bu ihtimali ortadan kaldırmış olmamıza rağmen, yöntemin güçlüğü oranında bilgi sağlamadığı dşncesiyle böyle bir ölçüm yoluna gitmedik.

G E R E Ç V E Y Ö N T E M L E R

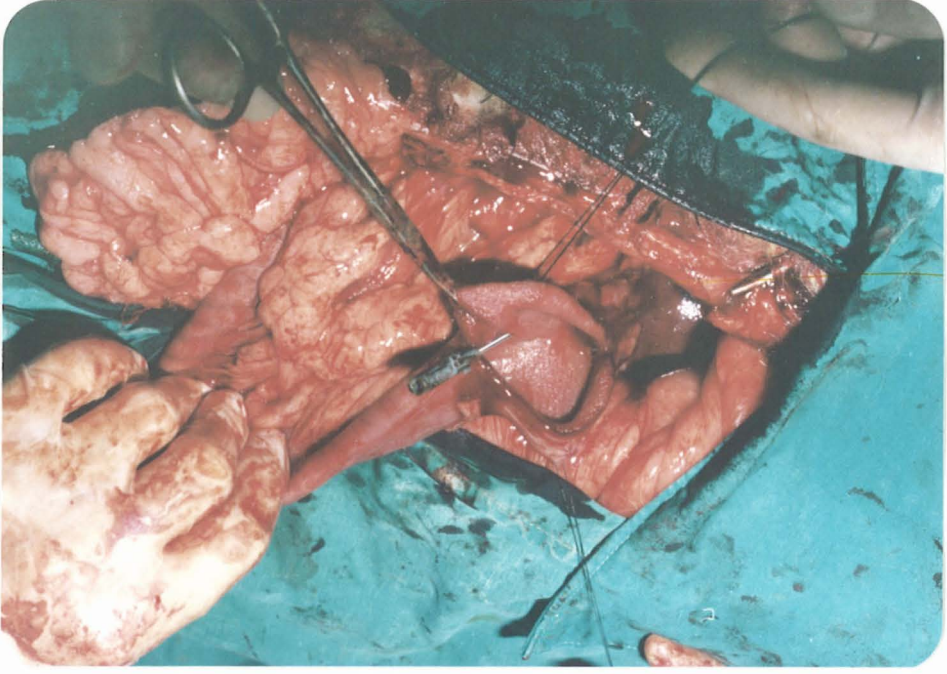
Çalışmamızda Eskişehir Belediyesi İl Veteriner Müdürlüğü karantinasından sağlanan 16-42 kg ağırlığında erkek ve dişi sokak köpekleri kullanıldı. Deneyler Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı deney laboratuvarında yapıldı.

Deneylerde kullanılan hayvanlar iki gruba ayrıldılar. Deneyden önce hayvanlar 12 saat aç bırakıldılar. Hayvanlar 5 mg/kg ketamin HCl ün (ketalar, parke Davis) İM uygulanması ile anestezi altına alındıktan sonra ağırlıkları ölçüldü. 16-42 kg ağırlığındaki köpekler supine pozisyonunda hazırlandı. Daha sonraki anestezileri V. femoralislerine yerleştirilen venöz kateter aracılığı ile, sodyum pentotal'in (sodium thiopentone, BP abbott) drip infüzyonuyla sağlandı. Endojen prostaglandin sentezini inhibe etmek amacıyla 12 mg/kg dan ibuprofen İV. bolus şeklinde verildi. İbuprofen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde hazırlatıldı. İbuprofen verildikten sonra 45 dak. beklendi. Karın temizliği yapıp deri % 10 luk povidone iodine ile sterilize edildikten sonra, median kesi ile karına girildi. Pilorun 4-5 cm distalinden duode-

notomi yapılıp, duktus pankreatikus majörün duodenuma açıldığı yer bulundu ve ince bir polietilen kateter kanal içine 0.5-1 cm kadar sokuldu (Resim 1, 2, 3).



Resim 1. Köpekte normal pankreasın görünümü.

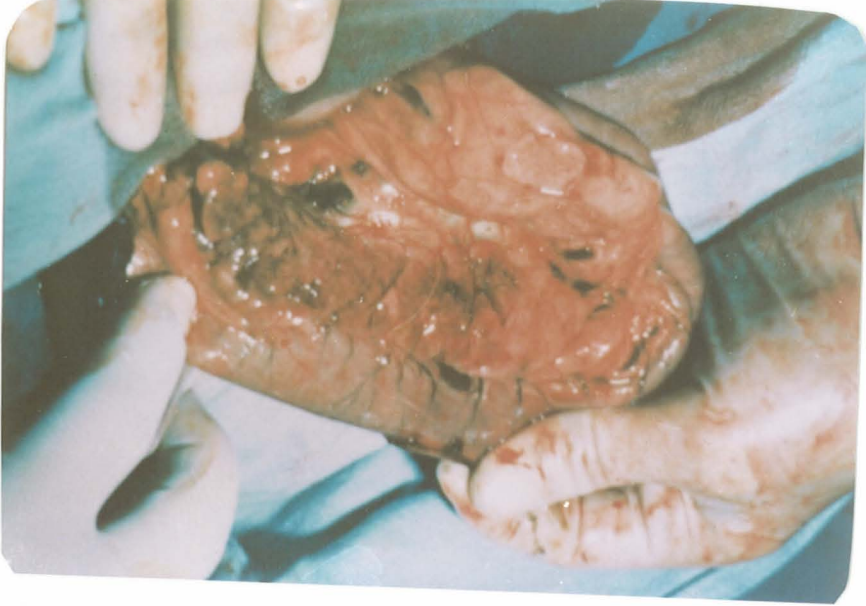


Resim 2. Köpekte duodenotominin görünümü.



Resim 3. Pankreatik kanalın kanüle edilmesinin görünümü.

Safra kesesinden 10 cc kadar safra alındı. Alınan otojen safra polietilen tüp vasıtasıyla 0.5 ml/kg, kanal içine 5-10 dakika verildi. Safra injeksiyonunu takiben pankreasın büyük bölümünün koyu kanverengi-yeşil bir renk aldığı ve hızla subkapsüler ödem oluştuğu görüldü (Resim 4).



Resim 4. Pankreas kanalına safra injeksiyonunu takiben gelişen subkapsüler ödem.

Duodenum ve karın makroskopik subkapsüler ödem ve renk değişikliği oluşuktan 10 dakika sonra usulüne uygun kapatıldı. Pankreatit oluşuktan sonra 100 cc SF içinde 400 ug/kg PGE_1 bir saat gidecek şekilde verilmeye başlandı. İV kateter aracılığı ile her köpeğe 60 cc/kg/24 saat olacak tarzda serum fizyolojik (SF) verildi. Laparotomi öncesi (0. saat) ve pankreatit oluşuktan sonra 3., 6., 12. ve 24.

saatlerde kan örnekleri alınarak serum amilaz (Caraway Yöntemi) (37), alkalen fosfataz (AF), kreatinin, s.protein, Na^+ , K^+ , BUN, SGOT, SGPT, kan şekeri ve serum Ca değerleri incelendi. Hayvanlar 24. saati doldurduklarında İV. 10 mEq K^+Cl verilerek öldürüldü ve hemen sonra otopsi yapıldı. Makroskopik otopsi bulguları kaydedildi. Pankreasın tamamı, karaciğer, akciğer ve böbrekten birer parça alınıp % 10 luk formalin solüsyonunda tespit edilerek deneye son verildi.

Grup 2 (erken tedavi grubu): Bu grupta da 9 köpek kullanıldı. Köpeklere kontrol grubundaki gibi ibuprofen verildi. Bu gruptaki hayvanlara da İV kateter yerleştirildikten 45 dak sonra pankreatit oluşturuldu. Pankreatit 100 cc SF içerisinde PGE_1 (400 ug/kg/dak) oluşur oluşmaz bir saat süre ile İV olarak verildi. Diğer işlemler kontrol grubundaki gibi yürütüldü.

Pankreas, karaciğer, akciğer ve böbreklerden alınan doku örnekleri tespit amacıyla % 10 luk formalin solüsyonuna konuldu. Tüm deney hayvanlarından alınan doku örneklerinden frozen section yapıldı, kesitler alınarak yağ boyası (Oil Red-O) ile boyandı. Alınan kesitler Hematoksilen-eosinle boyanarak histopatolojik değişiklikler incelendi.

Patolojik tetkikler Eskişehir Devlet Hastanesi Patoloji laboratuvarında, kan numunelerinin analizleri ise SSK Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler Anadolu Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Biyoistatistik bölümü tarafından yapılmış
olup, değerlendirmede "Varyans Analizi" ve "Nitelik-
ler Arası Korelasyon" testleri kullanıldı (45).

B U L G U L A R

Serum BUN Değerleri:

Kontrol grubunda serum BUN değerleri deney aşamalarında progressif bir artma göstermiş, bu artış istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.001$)^{n.s} (Tablo I).

Tablo I . Kontrol grubu serum BUN değerleri.

Grup No.	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	9	27.44	5.27	1.76	A
2	9	32.78	6.42	2.14	AB
3	9	39.11	7.80	2.60	BC
4	9	43.00	8.11	2.70	C
5	9	43.78	10.38	3.46	C

PGE_I uygulanan deney grubunda BUN değerleri deney aşamalarında progressif artma göstermiş ve bu artış istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($P < 0.001$)^{n.s} (Tablo II).

Tablo II. PGE_1 grubu serum BUN değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	13	29.46	8.08	2.24	A
2	13	36.15	9.88	2.74	AB
3	13	37.23	15.91	4.41	A
4	13	37.77	15.38	4.27	AB
5	13	47.85	19.95	5.53	B

Her iki grup kendi aralarında mukayese edildiklerinde 0, 3, 6, 12, 24. saatlerde gruplar arasında BUN değerlerinde farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$)^{n.s.}

Serum Kreatinin Değerleri:

Serum kreatinin değerleri gerek deney, gerekse kontrol gruplarında önemli bir artma göstermemiş ve istatistiksel açıdan deney aşamalarında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.005$)^{n.s.}, (Tablo III, IV).

Her iki grup birbirleri ile mukayese edildiğinde istatistiksel farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$)^{n.s.}

Tablo III. Kontrol grubu serum kreatinin değer-
leri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	13	1.74	0.69	0.19	A
2	13	2.21	1.61	0.45	A
3	13	2.48	1.87	0.52	A
4	13	2.15	1.11	0.31	A
5	13	1.93	0.65	0.18	A

Tablo IV . PGE₁ grubu serum kreatinin değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.Hata	Karşılaştırma
1	9	1.78	0.64	0.21	A
2	9	2.07	0.51	0.17	A
3	9	2.17	0.54	0.18	A
4	9	2.19	0.81	0.27	A
5	9	1.99	0.97	0.32	A

Serum Alkalen Fosfataz Değerleri:

Kontrol grubunda, deney aşamalarında alkalen fosfa-
taz değerleri belirgin bir şekilde artmıştır. Bu durum
istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.001$)^{n.s}
(Tablo V).

Tablo V . Kontrol grubu alkalen fosfataz değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştıırma
1	13	32.82	11.85	3.29	A
2	13	122.02	63.24	17.54	B
3	13	192.08	101.99	28.29	C
4	13	273.72	118.60	32.89	D
5	13	353.58	112.13	31.10	E

PGE₁ grubunda da alkalen fosfataz değerleri progressif olarak yükselme göstermiştir. İstatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.001$)^{n.s} (Tablo VI).

Tablo VI . PGE₁ grubu alkalen fosfataz değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştıırma
1	9	26.81	11.95	3.98	A
2	9	83.11	18.91	6.30	B
3	9	178.27	53.39	17.80	C
4	9	153.00	36.06	12.02	C
5	9	162.90	56.92	18.97	C

Gruplar kendi aralarında mukayese edildiklerinde 12. saate kadar farklılık görülmez iken, 12. saatte çok önemli ($p < 0.01$)^{n.s}, 24. saatte ise ileri derecede önemli farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.001$)^{n.s}.

Serum SGOT Değerleri:

Kontrol grubunda deney aşamalarında serum SGOT değerleri önemli artış göstermiştir. Bu artış istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($P < 0.001$)^{n.s} (Tablo VII).

Tablo VII. Kontrol grubu SGOT değerleri.

Grup no.	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	13	43.69	10.20	2.83	A
2	13	70.46	20.30	5.63	A
3	13	80.54	28.27	7.84	A
4	13	123.54	75.67	20.99	B
5	13	164.85	62.68	17.38	C

PGE₁ uygulanan deney grubunda SGOT değerleri progressif olarak yükselme göstermiştir ve bu artış istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.001$)^{n.s} (Tablo VIII).

Tablo VIII. PGE₁ grubu SGOT değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	9	43.33	9.85	3.28	A
2	9	70.78	32.55	11.18	A B
3	9	81.22	46.22	15.41	B C
4	9	105.11	42.24	14.08	C D
5	9	114.44	41.15	13.72	D

Gruplar arası karşılaştırmada 24. saate kadar farklılık bulunmaz iken, 24. saatte gruplar arasında önemli düzeyde farklılık olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.005$)^{n.s}

Serum SGPT Değerleri:

Kontrol grubunda deney aşamalarında serum SGPT değerleri önemli artışlar göstermiştir. Bu artış istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo IX).

Tablo IX . Kontrol grubu SGPT değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	13	30.31	10.79	2.99	A
2	13	84.62	20.70	5.74	B
3	13	116.46	39.30	10.90	C
4	13	152.38	50.67	14.05	C
5	13	171.23	43.55	12.08	C

PGE₁ uygulanan deney grubunda SGPT değerleri deney aşamalarında önemli artışlar göstermiştir. Bu artışlar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.001$)^{n.s} (Tablo X).

Her iki grup birbirleri ile mukayese edildiğinde SGPT değerleri açısından önemli bir farklılık tespit

edilmemiştir ($p > 0.05$)^{n.s.}

Tablo X . PGE_1 grubu SGPT değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	9	33.56	12.71	4.24	A
2	9	71.11	22.36	7.45	A
3	9	140.00	47.31	15.77	B
4	9	166.44	51.42	17.14	B
5	9	171.33	42.95	14.32	B

Her iki grup birbirleri ile mukayese edildiğinde, SGPT değerleri açısından önemli bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$)^{n.s.}

Serum Amilaz Değerleri:

Kontrol grubunda deney aşamaları boyunca serum amilaz değerleri önemli derecede artış göstermiştir. Bu artışlar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.001$ (Tablo XI).

PGE_1 uygulanan deney grubunda ise serum amilaz değerleri deney aşamalarında önemli artışlar göstermiştir. Bu artış istatistiksel bakımdan önemli bulunmuştur ($p < 0.001$)^{n.s.} (Tablo XII).

Tablo XI . Kontrol grubu Amilaz değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St. hata	Karşılaştırma
1	13	91.68	18.35	5.08	A
2	13	174.15	25.63	7.11	A
3	13	322.08	77.72	21.56	B
4	13	517.55	141.54	39.26	C
5	13	584.77	131.62	36.51	C

Tablo XII. PGE₁ grubu Amilaz değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	9	94.44	21.60	7.20	A
2	9	162.33	31.63	10.54	B
3	9	218.11	57.22	19.07	C
4	9	263.00	101.67	33.89	D
5	9	159.89	26.46	8.82	B

Her iki grup karşılaştırıldığında 6. saatten itibaren gruplar arasında önemli farklılıklar tespit edilmiş, özellikle 12. ve 24. saatlerde bu farklılık ileri düzeyde değerlendirilmiştir ($p < 0.001$)^{n.s.}

Kan Şekeri Değerleri:

Kontrol grubunda deney aşamaları boyunca kan şekeri değerleri önemli derecede artış göstermiştir. Bu artışlar istatistiksel bakımdan önemli bulunmuştur ($p < 0.001$)^{n.s} (Tablo XIID).

Tablo XIII. Kontrol grubu kan şekeri değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	13	84.38	3.52	0.98	A
2	13	102.23	8.83	2.45	B
3	13	113.23	6.86	1.90	BC
4	13	122.77	14.46	4.01	CD
5	13	132.00	29.09	8.07	D

PGE₁ uygulanan deney grubunda kan şekeri değerleri deney aşamaları boyunca önemli derecede artış göstermiştir. Bu artışlar istatistiksel yönden önemli bulunmuştur ($p < 0.001$)^{n.s} (Tablo XIV).

Her iki grup mukayese edildiğinde kan şekeri değerleri yönünden gruplar arasında önemli bir farklılık görülmemiştir ($p > 0.005$)^{n.s}.

Tablo XIV . PGE₁ grubu kan şekeri değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	9	84.78	3.42	1.14	A
2	9	105.00	10.14	3.38	B
3	9	115.67	6.12	2.04	C
4	9	123.33	14.29	4.76	D
5	9	136.56	15.31	5.10	E

Serum Ca⁺⁺ Değerleri:

Gerek kontrol gerekse deney gruplarında serum Ca⁺⁺ değerleri deney aşamalarında progressif olarak düşme göstermiştir. Bu düşüş istatistiksel olarak önem taşımaktadır ($p < 0.001$),^{n.s} (Tablo XV, XVI).

Tablo XV. Kontrol grubu serum Ca⁺⁺ değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St. sapma	St. hata	Karşılaştırma
1	13	9.34	1.21	0.33	B
2	13	9.42	0.81	0.23	B
3	13	8,20	0.65	0.18	A
4	13	8.42	0.64	0.18	A
5	13	7.84	0.66	0.18	A

Tablo XVI . PGE₁ grubu serum Ca⁺⁺ değerleri

Grup no	n	Ortalama	St. sapma	St. hata	Karşılaştırma
1	9	9.74	0.76	0.25	B
2	9	9.02	0.79	0.26	B
3	9	8.26	0.70	0.23	A
4	9	8.67	1.07	0.36	A
5	9	8.13	0.80	0.27	A

Her iki grup mukayese edildiği zaman 12. saat dışın-
da diğer deney aşamalarında serum Ca⁺⁺ değerleri açısın-
dan farklılık bulunmaz iken, 12. saatte gruplar arasında
önemli düzeyde farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.05$)^{n.s.}

Serum Protein Değerleri:

Gerek deney gerekse kontrol gruplarında serum prote-
in değerlerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiş olup,
istatistiksel açıdan da her iki grupta deney aşamalarında
önemli farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)^{n.s.}, (Tablo XVII, XVIII).

Her iki grup mukayese edildiklerinde gruplar arasın-
da farklılık görülememiştir ($p > 0.05$)

Tablo XVII. Kontrol grubu serum protein değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	13	3.03	0.56	0.16	A
2	13	7.05	0.63	0.17	A
3	13	7.21	0.63	0.17	A
4	13	7.15	0.46	0.13	A
5	13	7.02	0.41	0.11	A

Tablo XVIII. PGE_1 grubu serum protein değerleri

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	9	7.06	0.44	0.15	A
2	9	6.98	0.44	0.15	A
3	9	7.07	0.51	0.17	A
4	9	7.14	0.44	0.15	A
5	9	6.99	0.58	0.19	A

Serum Na değerleri:

Deney ve kontrol gruplarında serum Na^+ değerlerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiş olup, istatistiksel bakımdan her iki grupta da deney aşamaları boyunca önemli bir farklılık bulunamamıştır ($P > 0.05$)^{n.s} (tablo XIX, XX).

Her iki grupta mukayese edildiklerinde gruplar arasında farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$)^{n.s}.

Tablo XIX . Kontrol grubu serum Na^+ değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	13	135.54	8.44	2.34	A B
2	13	126.92	8.44	2.34	A
3	13	136.62	9.46	2.62	B
4	13	126.38	7.52	2.09	A
5	13	138.23	9.55	2.65	B

Tablo XX . PGE_1 grubu serum Na^+ değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	9	132.22	8.14	2.71	A
2	9	128.33	7.84	2.61	A
3	9	136.44	7.57	2.52	A
4	9	129.33	7.55	2.52	A
5	9	132.00	8.80	2.93	A

Serum potasyum (K^+) değerleri:

Gerek deney gerek ise kontrol gruplarında serum potasyum değerlerinde bir değişiklik gözlenmemiş olup, istatistiksel açıdan her iki grupta deney aşamalarında önemli farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$)^{n.s} (Tablo XXI, XXII).

Tablo XXI . Kontrol grubu K^+ değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.nata	Karşılaştırma
1	13	3.91	0.73	0.20	A
2	13	3.47	0.77	0.21	A
3	13	3.29	0.91	0.25	A
4	13	3.64	0.75	0.21	A
5	13	3.84	0.91	0.25	A

Tablo XXII. PGE_I grubu K^+ değerleri.

Grup no	n	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
1	9	4.03	0.65	9.22	A
2	9	3.78	0.71	0.24	A
3	9	3.69	0.61	0.20	A
4	9	3.91	0.97	0.32	A
5	9	3.72	0.49	0.16	A

Her iki grup mukayese edildiklerinde gruplar arasında farklılık görülememiştir. ($p > 0.05$) n.s.

Akut pankreatitte:

Pankreasın , akciğerlerin, karaciğerin ve böbreklerin histopatolojik bulguları "Fisher Tabı Olasılık" testi ile değerlendirildi.(Tablo XXIII, XXIV, XXV, XXVI) , (43).

Pankreastaki histopatolojik bulgular, interstisiel ödem, lökosit-eritrosit infiltrasyonu, hemoraji, yağ ve hemorajik nekroz incelenmiş, lökosit eritrosit infiltrasyonu istatistiksel bakımdan anlamsız olarak bulunmuştur ($p > 0.05$)^{n.s}. İnterstisiel ödem, parankimal hemoraji, yağ nekrozu ve hemorajik nekroz istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$)^{n.s}

Tablo XXIII.Pankreastaki histopatolojik bulgular.

	Hafif		Orta		Şiddetli		
	K	PG	K	PG	K	PG	
İnterstisiel ödem	1	5	6	4	6	0	$\chi^2=0.02$ $p < 0.05$ n.s anlamlı
Lökosit-eritrosit infiltrasyonu	1	4	6	5	6	0	$\chi^2=0.07$ $p > 0.05$ n.s anlamsız
Parankimal hemoraji	1	5	6	4	6	0	$\chi^2=0.02$ $p < 0.05$ n.s anlamlı
Yağ hemorajik nekroz	1	5	7	4	5	0	$\chi^2=0.02$ $p < 0.05$ n.s anlamlı

Akciğerdeki histopatolojik bulgular interstisiel ödem, lökosit, eritrosit infiltrasyonu, interstisiel hemoraji, fibrin depozitleri, atelektazi ve amfizem açısından incelenmiş, istatistiksel bakımdan anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$)^{n.s}, (Tablo XXIV).

Tablo XXVI. Akciğerin histopatolojik bulguları.

	Hafif		Orta		Şiddetli		
	K	PG	K	PG	K	PG	
Ödem interstisiel	4	6	7	3	2	0	$x^2=0.11$ $p > 0.05$ n.s anlamsız
Lökosit-eritrosit infiltrasyonu	6	6	7	3	0	0	$x^2=0.305$ $p > 0.05$ n.s anlamsız
İnterstisiel hemoraji	7	6	6	3	0	0	$x^2=0.439$ $p > 0.05$ n.s anlamsız
Fibrin depozitleri	11	9	2	0	0	0	$x^2=0.338$ $p > 0.05$ n.s anlamsız
Atelektazi	7	6	6	3	0	0	$x^2=0.439$ $p > 0.05$ n.s anlamsız
Amfizem	3	6	9	3	1	0	$x^2=0.054$ $p > 0.05$ n.s anlamsız

Karaciğerdeki histopatolojik bulgular, bulanık şişme, parankimal fokal nekroz, yağ metamorfozu ve safra stazı incelenmiş olup, istatistiksel bakımdan anlamlı

bulunmuştur ($p < 0.05$)^{n.s}, (Tablo XXV).

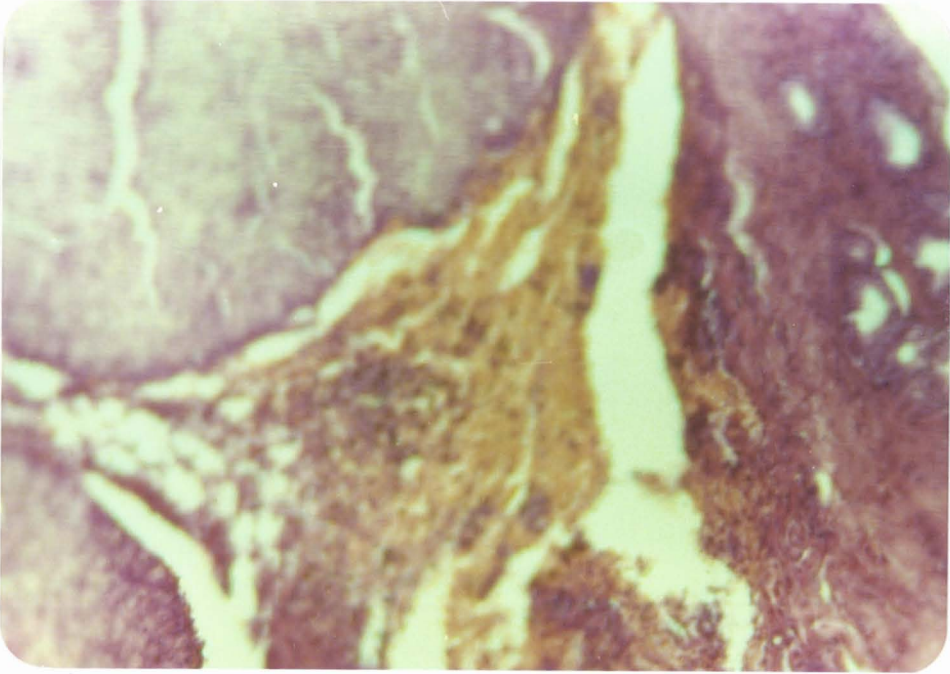
Tablo XXV. Karaciğerdeki histopatolojik bulgular.

	Hafif		Orta		Şiddetli		
	K	PG	K	PG	K	PG	
Bulanık şişme vakuoler dejen- erasyon	1	6	7	3	5	0	$\chi^2=0.006$ $p < 0.01$ n.s anlamlı
Parankimal fokal nekroz	2	7	7	2	4	0	$\chi^2=0.0059$ $p < 0.01$ n.s anlamlı
Yağ metamorfozu	1	9	7	0	5	0	$\chi^2=0.0001$ $p < 0.001$ n.s anlamlı
Safra stazı	4	7	6	2	3	0	$\chi^2=0.04$ $p < 0.05$ n.s anlamlı

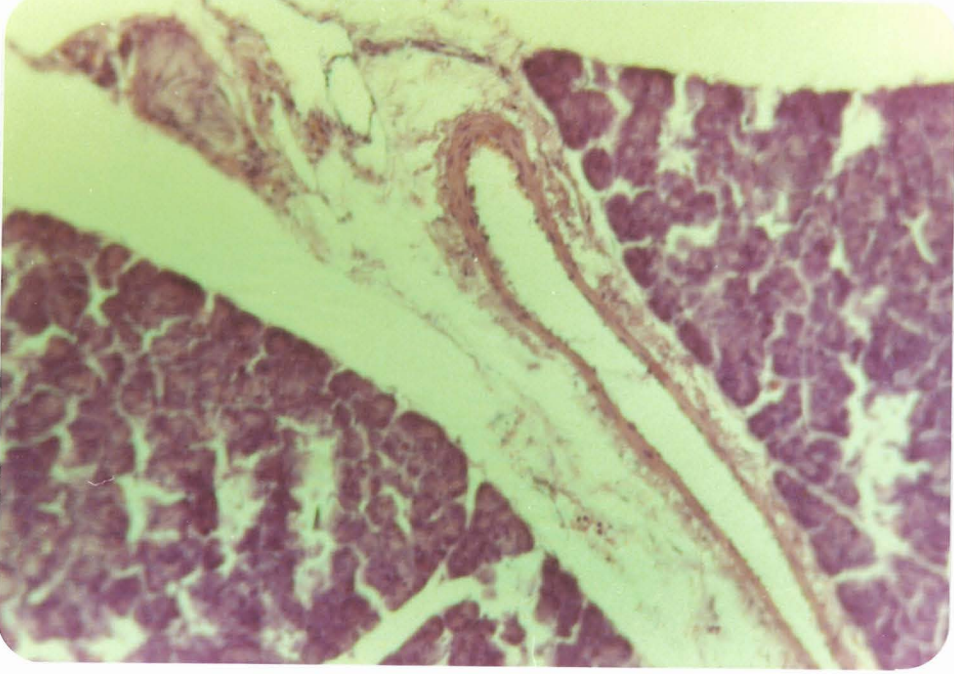
Böbrekteki histopatolojik bulgular tubuler epitelin-
de bulanık şişme, interstisiyel ödem, interstisiyel hemora-
ji incelenmiş, istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur
($p < 0.001$)^{n.s} (Tablo XXVI), (Resim 6,7,8,9,10,11,12,13,
14,15).

Tablo XXVI. Böbreğin histopatolojik bulguları.

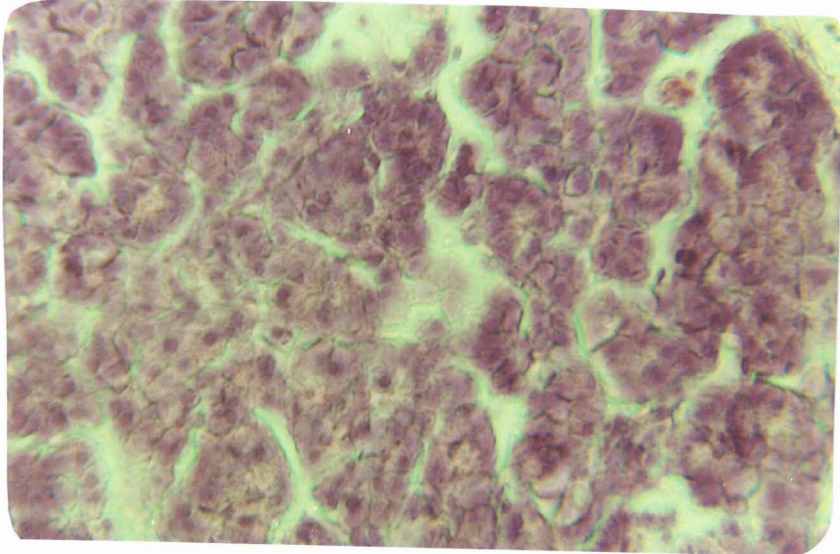
	Hafif		Orta		Şiddetli		
	K	PG	K	PG	K	PG	
Tubul epitelin- de bulanık şişme	4	9	7	0	2	0	$\chi^2=0.0014$ $p < 0.01$ n.s anlamlı
İnterstisiyel ödem	2	9	7	0	4	0	$\chi^2=0.0001$ $p < 0.001$ n.s anlamlı
İnterstisiyel hemoraji	2	9	8	0	3	0	$\chi^2=0.0001$ $p < 0.001$ n.s anlamlı



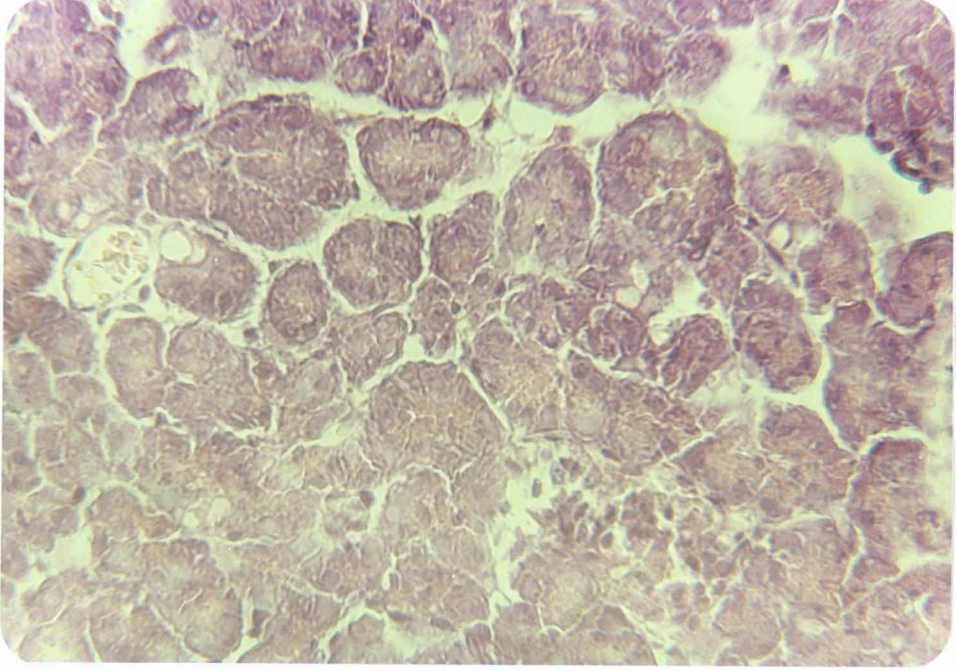
Resim 5. Kontrol grubunda akut pankreatit sonrası
hemorajik alanların görünümü.



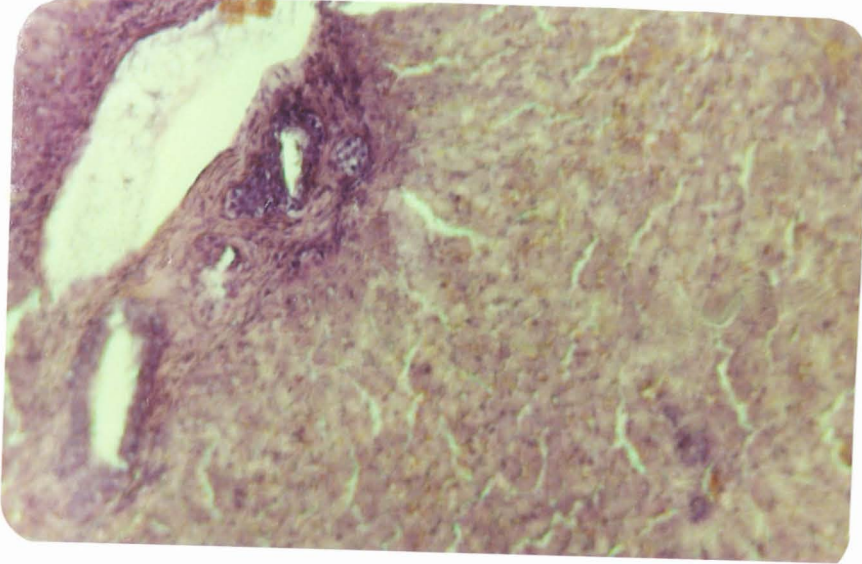
Resim 6. Kontrol grubunda akut pankreatiti sonrası konjesyon ve ödemin görünümü.



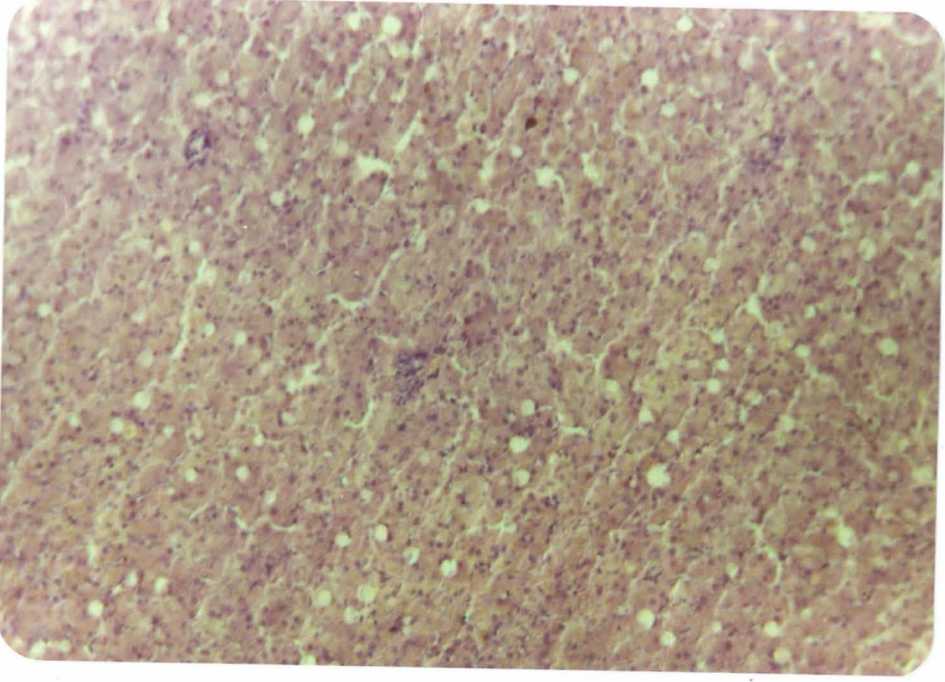
Resim 7. PGE₁ uygulanan grupta akut pankreatit sonrası pankreasın görünümü.



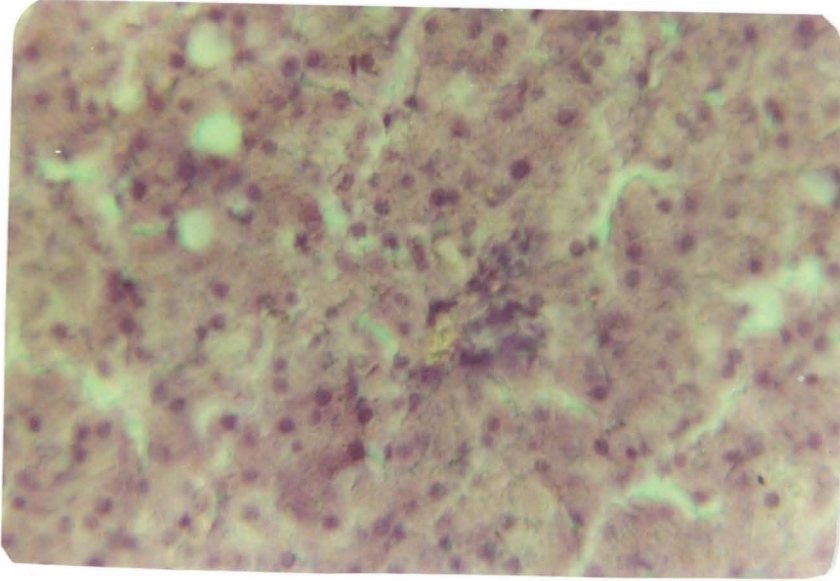
Resim 8. PGE_1 uygulanan grupta akut pankreatit sonrası pankreasın görünümü.



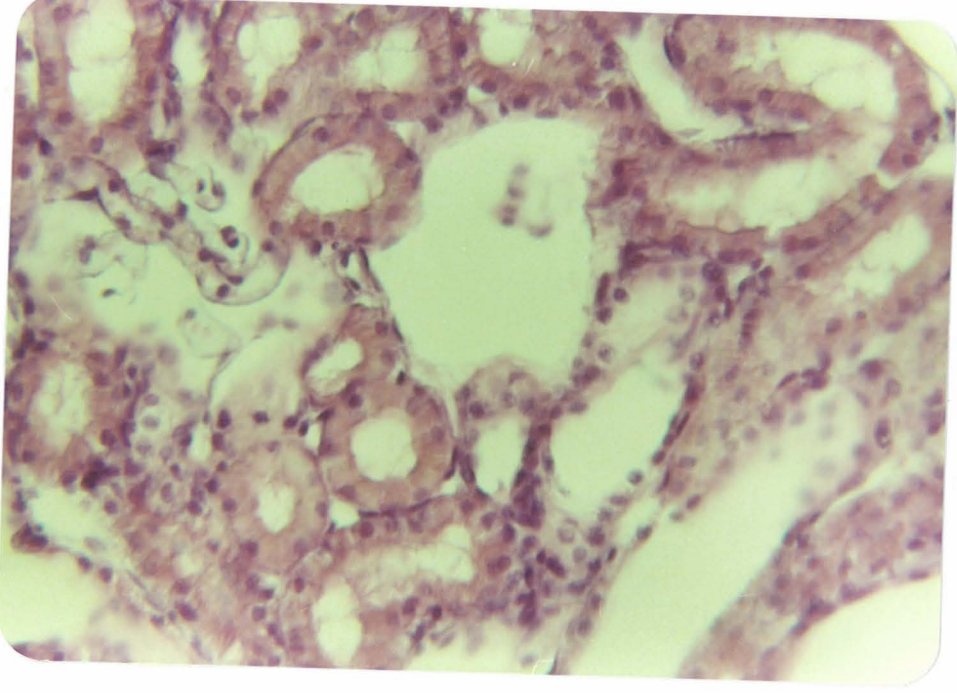
Resim 9. Kontrol grubunda akut pankreatit sonrası karaciğerde portal alanda fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonunun görünümü.



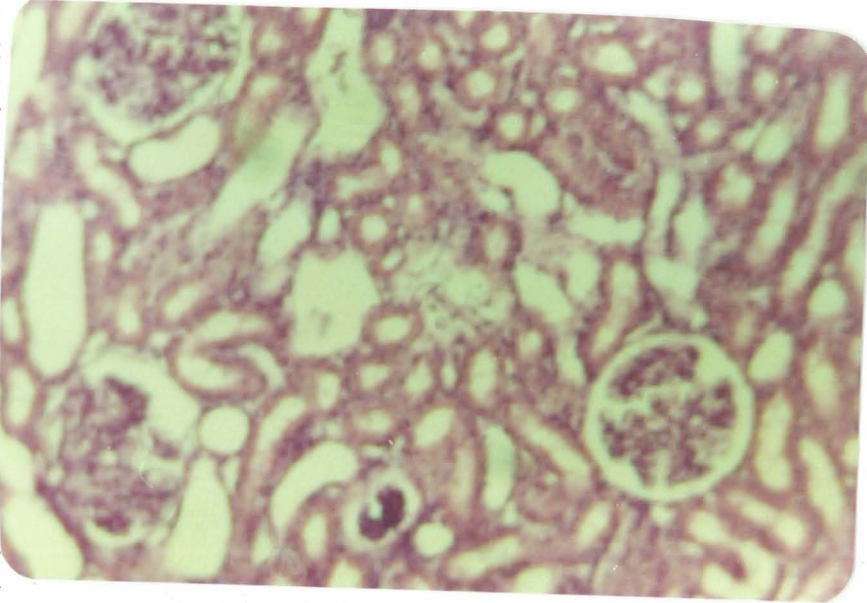
Resim 10. Kontrol grubunda akut pankreatit sonrası karaciğerde yağlanmanın görünümü.



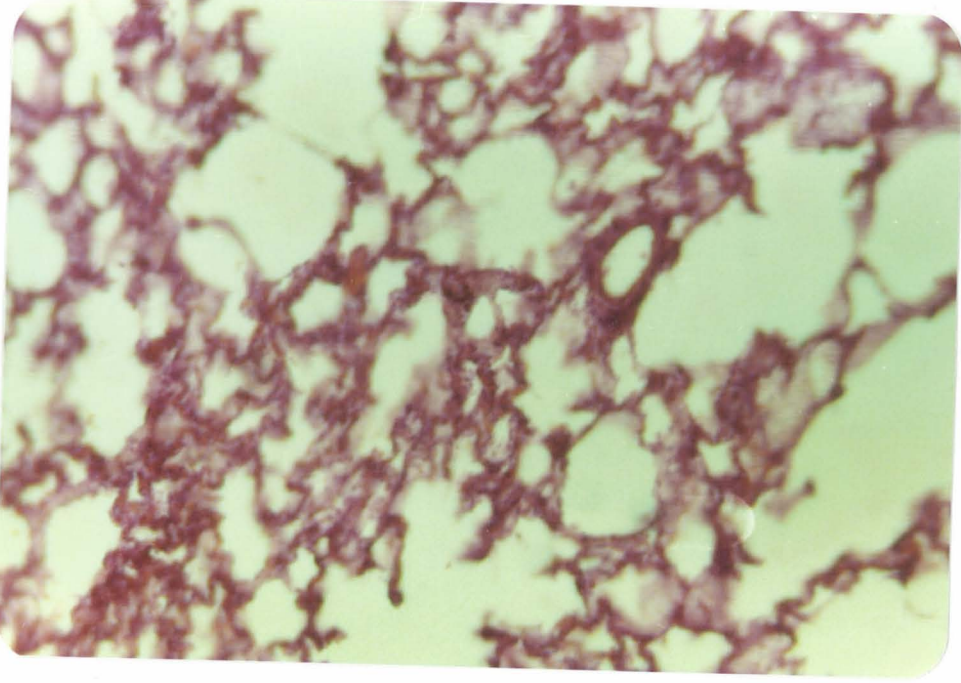
Resim 11. PGE_1 uygulanan grupta akut pankreatit sonrası karaciğerin görünümü.



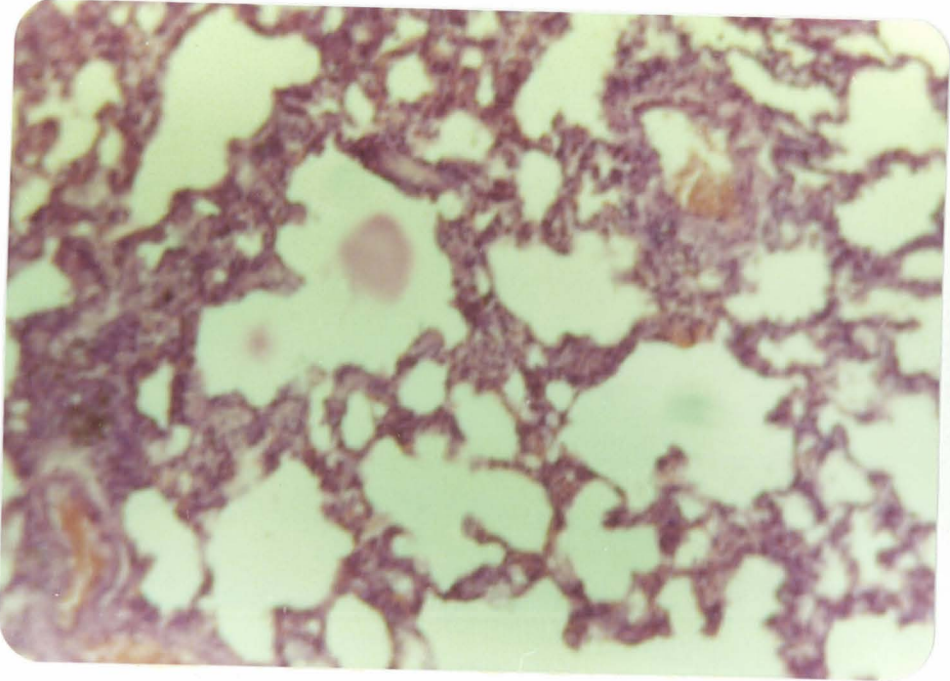
Resim 12. Kontrol grubunda akut pankreatit sonrası böbreğin görünümü.



Resim 13. PGE₁ uygulanan grupta akut pankreatit sonrası akciğerin görünümü.



Resim 14. Kontrol grubunda akut pankreatit sonrası akciğerin görünümü.



Resim 15. PGE₁ uygulanan grupta akut pankreatit sonrası akciğerin görünümü.

T A R T I Ş M A

Deneysel olarak akut pankreatit çeşitli şekillerde oluşturulabilir. Bunlardan bir tanesi kapalı duodenal loop tekniğidir. Bu teknikte duodenum ortak safra kanalının açıldığı yerin 2 cm kadan proksimal ve distalinden bağlanarak pankreatit oluşumu gözlenir (29). İkinci teknik ise deney hayvanlarına kolinden fakir ethioninden zengin diyet uygulamasıdır. Hayvanlar bu şekilde 48 saat beslendikten sonra akut pankreatit oluşur (30). Deney ortamında pankreatit oluşturmak için en sık kullanılan yöntem pankreas kanalının kanüle edilerek, belirli bir basınç altında safra tuzlarının ya da aktif pankreas enzimlerinin enjeksiyonu yöntemidir. Biz bu çalışmamızda akut pankreatit oluşturmak için; safra kesesi safrasından faydalandık ve bunu kanüle ettiğimiz pankreas kanalına asinileri yırtacak bir basınçla enjekte ettik, enjeksiyondan 3-5 dak. sonra akut pankreatitin geliştiğini gözledik.

Pillgram ve ark. domuzlarda deneysel pankreatit geliştirmek amacı ile pankreas kanalını kanüle etmiş ve 10 ml % 10 luk sodyum taurocholat'ı bir dakika içinde enjekte etmişlerdir (31). Pankreasda 30 dakika içerisinde

nekroz, peritoneal kavite içerisinde hemorajik eksudanın biriktiğini gözlemişlerdir (31).

B. Van Ooijen ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada pankreas kanalı içerisinde sodyum tauracolat enjekte etmişler ve nekrotizan pankreatit oluşturmuşlardır (32).

Satake ve ark. deneysel akut pankreatit geliştirmek amacı ile pankreas kanalı içerisinde 0.5 mg/kg saf-ra ve 10.000 Ü/kg tripsin enjekte etmişler ve akut pankreatit olduğunu gözlemişlerdir. (33).

P.Puolakkainen ve ark. domuzlar üzerinde yaptıkları bir deneyde pankreas kanalına % 15 lik sodyum taurocholate ve 1.500 Ü tripsin enjekte etmişler. Eş zamanlı olarak sekretin enjekte ederek pankreatik sekresyonu uyar-mışlar ve hemorajik pankreatit olduğunu gözlemişlerdir. (34).

Uygulanan deney modeli ne olursa olsun pankreasda sindirim enzimlerinin sekresyonu bloke edilir. Ancak protein sentezi ve intrasellüler transport normal olarak devam eder. Büyük vakuoller içerisinde sindirim enzimleri bulunur. Aynı vakuoller içerisinde tripsinojeni aktive edebilen lizozomal hidrolazlarda bulunur. Sindirim enzimleri ile bu hidrolazların aynı yerde lokalize olmaları ve bunları taşıyan vakuollerin fragil olmaları nedeni ile sindirim enzimleri teorik olarak aktive olabilir. Bu aktive enzimler stoplazmaya geçebilir. Bu nedenle er-

ken dönende pankreatik otohidrolizasyon interstisiyalında değil, asiner hücrelerin içerisinde sekretuar proteinlerin transporthunun bozulması ile birlikte pankreatit meydana gelir (35).

Dr. Kiper ve ark. köpeklerde otojen safra kullanarak pankreas kanalına verdikleri safradan 3-5 dak sonra pankreatit oluştuğunu gösterdiler. Yaptıkları çalışmada DMS nun profilaktik kullanıldığında akut pankreatitin biyokimyasal değişikliklerinin çok önemli oranda önlediğini aynı deneyde terapötik amaçla kullanıldığında, bu etkinin daha sınırlı olduğunu gösterdiler.

Dr. Yaşar ve ark. köpeklerde aynı deney modelini kullanarak akut pankreatit oluşturdular. Aynı deneyde 5 FU in özellikle erken verildiğinde akut hemorajik pankreatitin gelişiminde pankreas, karaciğer ve akciğer organlarını histopatolojik değişikliklerden önemli ölçüde koruduğunu, geç verildiğinde daha az yararlı olduğunu saptadılar.

B. Von Ooijen ve ark. ratlar üzerinden oluşturdıkları nekrotizan pankreatit modellerinde prostanooid imbalansı olduğunu göstermişlerdir. Nekrotizan pankreatit indüksiyonundan 6 saat sonra plazmada tromboksan B_2 düzeylerinin üç misli arttığını, 6-keto PGF_{10} nın ise hafif bir yükselme olduğunu bulmuşlardır (32). Trom-

boksan B_2 düzeylerindeki artmadan iskemi sorumlu tutulabilir (36).

Kiviniemi ve ark. radlarda geliştirdikleri akut ödematöz pankreatitte tromboksan B_2 artımı olduğunu gözlemişlerdir. Bu şekilde akut nekrotizan pankreatitin fizyopatolojisinde arasidonik asit metabolizması ürünlerinin kısmen de olsa rol oynadıkları düşünülebilir (48).

Tromboksan A_2 güçlü bir vazokonstrüktör ve platelat agregasyon stimülatörüdür (49).

Pankreas kan akımı ve mikro sirkülasyonu üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Vasküler hemostazın sağlanmasında tromboksan A_2 / PGI_2 ye oranı önemli olup, bu oranın bozulması çeşitli sellüler fonksiyonların bozulmasına yol açabilir (49).

PGE_2 nin akut nekrotizan pankreatitte rol oynayacağı gösterilmiştir. PGE_2 membran permeabilitesini sabit tutmakta ve kan akımını çeşitli yollarla etkilemektedir (50).

Bu şekilde pankreatit sürvi üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir.

Harvey ve ark. nın kediler üzerinde oluşturdukları bir pankreatit modelinde pankreas kanalına aktive pankreas enzimleri perfüze edilmiş ve akut ödematöz pankreatit oluşturulmuştur. Perfüzyonun 1 saat öncesinden İV olarak 16-16 dimethyl PGE_2 infüze edildiğinde hemorajik pankreatit olduğu gözlenmiştir (51).

PGE_2 nin kan akımı ve mikro permeabiliteyi artırıcı etkilerinin hemorajiden sorumlu olduğu düşünülmüştür. Aynı deneyde bir grup deney hayvanını siklooksijenaz inhibitörü olan indomethazin verilmiş ve hemoraji insidansında azalma olduğu gözlenmiştir.

E.F. Coelle ve ark. nın fareler üzerinde diyet ile oluşturdukları akut pankreatit modelinde (30), 16-16 Dimetil PGE_2 uygulaması ile aktive enzim miktarında azalma olduğu ve mortalitede belirgin bir düşme meydana geldiği görülmüştür.

Manabe ve ark. nın farelerde oluşturdukları deney modelinde de PGE_2 nin koruyucu etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (52).

Coelle ve ark. çalışmalarının 2. aşamasında indomethazin ile endojen PG inhibisyonu yapmışlar, deney hayvanlarında mortalitenin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir (30).

Prostaglandinler zimogenlerin intracellüler aktivas

yonunu inhibe ediyor olabilir. Çünkü normalde PGE_2 nin pankreatik enzim sekresyonunu stimüle ettiği bilinmektedir. Prostaglandinlerin lizozomal enzimlerin sızmasını azaltıyor olmaları da mümkündür.

Robert ve ark. prostaglandinlerin sitoprotektif etkilerini hücre membranları stabilize ederek gösterdiklerini öne sürmektedir (53).

Crocket ve ark. kapalı duodenal loop tekniği ile ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri akut pankreatit modelinde sitoprotektif dozda PGE_1 kullanmışlardır. Bu araştırmacılar önce bolus tarzında 10 ug/kg PGE_1 vermişler ve 24 saat süre ile, 10 ug/kg/saat olacak şekilde subkutan infüzyona devam etmişlerdir. Subkutan infüzyonu yeterli plazma düzeyi sağlamak için yapmışlardır (29).

PGE_1 verilen deney grubunda ve kontrol grubunda serum amilaz düzeylerinde önemli artmalar olmuştur. Ultrastrüktürel incelemedeyse asiner hücre cevabında değişiklikler olduğu görülmüştür. PGE_1 vazodilatör etki gösterir. Sistemik hipotansiyon ve pankreas kan akımında azalmaya yol açabilir. Bu nedenle erken dönemde pankreatite karşı koruyucu etki gösterememesi şaşırtıcı olmamalıdır (54). Deneysel çalışmada ultrastrüktürel olarak 24 saat de PGE_1 in asiner hücreler, vasküler endothelial ve düz kas hücreleri üzerinde bir miktar sitoprotektif etkisi olduğu görülmüştür. Ancak PGE_1 in yol açtığı ödem şiddetli olmakta-

dır. Bu nedenle bu araştırmacılar PGE_1 in koruyucu olmadığı sonucuna varmış ve başka pankreatit modelleri üzerinde denenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (55).

Prostaglandinlerin deneysel olarak kullanıldığı bir başka konu pankreas transplantasyonlarıdır. Pankreas preservasyonu cerrahi teknikler imatinosüpressif protokoller ve postoperatif bakımdaki gelişmeler bu işlemden başarı oranını giderek arttırmaktadır (55,56).

Garvin ve ark. köpekler üzerinde pankreatik otoplasti ekzokrin sekresyonunu 16-16-dimethyl PGE_2 kullanılarak incelemişlerdir (57). 18 ug/kg PGE_2 uygulaması ile otoplastinin bikarbonat ve amilaz sekresyonlarında azalma gözlemişlerdir. Bu araştırmacılar pankreas transplantasyonlarında ekzokrin komplikasyonların azaltılması amacı ile 16-15-dimethyl PGE_2 nin kullanılabileceğini düşünmüşler, ancak bu konudaki çalışmaların yeterli olmadığını vurgulamışlardır.

Harvey ve ark.nın kediler üzerinde gerçekleştirdikleri akut pankreatit modellerinde PGE_2 ile B-adrenerjik agonist ilaçların etkileri mukayese edilmiştir.

Bir grup deney hayvanında prostaglandin bir başka gruba da isoproteranol İV enjekte edilmiş. PGE_2 uygulanan grupta ödematöz pankreatit hemorajik pankreatite dönüşmüş, isoproteranol verilen grupta ise hemoraji oluşumu engellenmiştir. Ancak isoproteranolün geç dönemde uygulanması halinde hemorajinin tam olarak önlenmesi mümkün olmamıştır.

Bu araştırmacılar akut pankreatitin tedavisinde B adren-
nerjik agonistlerin prostaglandinlerden üstün olduğunu
vurgulamışlardır.

Biz bu çalışmamızda bir sentetik prostaglandin olan
PGE₁ i akut pankreatitin erken döneminde, yani olay başlar
başlamaz kullandık ve terapötik etkisi olup olmadığını
araştırdık. Bu amaçla biyokimyasal ve histopatolojik pa-
rametrelerden faydalandık.

Akut pankreatit seyri sırasındaki hepatik ve renal
fonksiyonları inceledik.

Akut pankreatitlerde en önemli kan bulgusu amilaz
artımıdır. Bizim çalışmamızda her iki grupta da amilaz
değerlerinde önemli artışlar saptanmıştır. Ancak PGE₁
grubunda 6., 12., 24. saatlerde amilaz değerlerinin kont-
rol grubuna göre çok daha düşük seviyede kaldığı ve özel-
likle 12 ve 24. saatlerdeki farkın ileri düzeyde olduğu
görülmüştür (p 0.001)^{n.s} Kan amilaz değerine bakılarak
PGE₁ in amilaz artımını önemli ölçüde yavaşlattığı düşü-
nülebilir.

Her iki grubun kan şekeri seviyeleri deney aşamala-
rında önemli artışlar göstermiş ve PGE₁ uygulaması kan
şekeri üzerine herhangi bir etkide bulunamamıştır.

Serum Ca⁺⁺ düzeyleri her iki grupta da progressif
olarak önemli ölçüde düşüşler göstermiştir. Gruplar ara-
sında sadece 12. saatde PGE₁ lehine bir farklılık görülmü-
ştür. Ancak tüm deney aşamaları göz önüne alındığı za-

man bunun klinik açıdan önem taşımadığı sonucuna varılmıştır.

Böbrek fonksiyonlarının incelenmesinde BUN-kreatinin değerlerinden yararlanılmıştır. BUN ve kreatinin değerleri akut pankreatit takibinde önemli olup, özellikle Ranson kriterlerine göre BUN değeri 24. saatte $\% 5$ mg üzerinde artmış olması prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

Her iki grupta BUN ve kreatinin değerleri deney aşamalarında progressif olarak artmıştır. Prostaglandin uygulamasının BUN artışını engelleyemediği görülmüştür.

Çalışmamızda karaciğer fonksiyonları, alkalen fosfataz, SGOT, SGPT tayinleri ile incelenmiş, her üç enzimde deney aşamalarında progressif olarak artma göstermiş, PGE_1 grubunda 12. saatte serum alkalen fosfataz düzeyi deney grubuna göre önemli ölçüde düşük bulunmuş, bu farklılık 24. saatde daha belirgin bir hale gelmiştir ($p < 0.001$)^{n.s.}

24. saatteki serum SGOT değerleri de gruplar arasında PGE_1 lehinde bir farklılık göstermiştir ($p < 0.005$)^{n.s.}

Serum SGPT değerleri gruplar arasında önemli bir farklılık göstermemiştir. Bu bulguların ışığı altında PGE_1 in karaciğer fonksiyonlarını kısmen düzeltebileceği sonucuna varılmıştır. Bu kan değerleri karaciğerdeki histopatolojik bulgular ile korelasyon göstermektedir.

Deney hayvanlarından 24. saatte alınan doku örneklerinde histopatolojik incelemeler yapılmıştır. Kontrol

grubunda pankreasta ödem, cellüler infiltrasyon, hemoraji ve nekroz belirgindir. PGE_1 grubunda da bu histopatolojik bulgular tespit edilmiş, ancak kontrol grubundaki kadar şiddetli olmadığı yine de PGE_1 in bu lezyonları önleyemediği görülmüştür.

Böbreklerde kontrol grubunda belirgin bulanık şişme ödem ve hemoraji vardır. PGE_1 verilen grupta bu değişiklikler minimaldir. Ancak bu durum ken tablosuna (laboratuvar değerlerine) yansımamıştır.

Akut pankreatitte akciğerler ve karaciğerde de önemli patolojik bulgulara rastlanmaktadır (59,60).

Karaciğerde bulanık şişme vakuoler dejenerasyon, parankim nekrozu, safra stazı ve yağ metamorfozu meydana gelmektedir. Bu çalışmada PGE_1 in bu histopatolojik değişiklikleri engelliyemediği ancak minimal bir gerilemeye neden olduğu görülmüştür.

Akciğer komplikasyonları akut pankreatitin önemli komplikasyonlarındanıdır. Fosfolipaz A'nın pulmoner permabiliteyi arttırarak alveol içine girdiği ve surfactanın yapısını bozduğu, böylece atelektazi geliştiği öne sürülmektedir (9,38,46).

Ayrıca tripsinin fibrinojeni fibrine dönüştürmesi sonucunda akciğerlerde fibrin depolanması ve mikro emboliler meydana gelir (64,65).

Solunum yetmezliğinin patogenezinde trigliseritlerin rol oynadıklarına inanılır (66,67).

Bizim alışmamızda prostaglandinler ödem oluşumu ile fibrin depolanmasını bir miktar engellemiştir.

Bu çalışmada akut pankreatinin tedavisinde erken dönemde PGE₁ uygulamasının terapötik etkileri incelenmiş, prostaglandinlerin biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri üzerindeki etkilerinin bu ajanın klinikte kullanılmasınn henüz erken olduğu fikrini uyandırmıştır.

S O N U Ç

1. Serum Amilaz Değerleri:

Deney ve kontrol gruplarında progressif bir artma göstermekle birlikte, PGE_1 grubunda, kontrol grubundan daha düşük seviyede kalmaktadır. Bu farklılık istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur.

2. Kan Şekeri Değerleri:

Her iki grupta da artma göstermiştir. Fakat gruplar arasında önemli bir fark bulunamamıştır.

3. Serum Ca^{++} Düzeyleri:

Progressif olarak düşük bulunmuş, gruplar arasında da bir fark tespit edilememiştir.

4. Serum BUN ve Kreatinin Değerleri:

Her iki grupta progressif olarak artmıştır. Fakat gruplar arasında istatistiksel bakımdan önemli bir

farklılık tespit edilememiştir. Ne var ki PGE_1 in böbreklerin histopatolojik incelemesinde koruyucu olduğu gözlenmiştir.

5. Karaciğer fonksiyonlarındaki farklılık alkalen fosfataz ve SGOT değerlerinde tespit edilmiştir. 12. ve 24. saatlerde PGE_1 grubu lenine istatistiksel bakımdan önem taşıyan değerler elde edilmiştir. Karaciğerin histopatolojik bulgularının anlamlı olduğu gözlenmiştir.

6. Akciğerin histopatolojik incelenmesinde PGE_1 uygulaması akut pankreatitin akciğerler üzerindeki etkilerini engelliyememiştir.

7. Serum Na^+ , K^+ değerlerini her iki grupta da etkilememiştir.

8. Serum SGPT değerleri her iki grupta da artış göstermiş, PGE_1 bu artışa terapötik etki sağlayamıştır.

9. Serum protein değerleri her iki grupta mukayese edildiklerinde; etkisi olmadığı gözlenmiştir.

10. Pankreasın histopatolojik incelemesinde PGE_1 in uygulaması; interstisiyel ödem, hemoraji, yağ nekrozu ve hemorajik nekroz üzerine istatistiksel açıdan anlamlı ko-

ruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir. Fakat lökosit-eritrosit infiltrasyonuna etkisi olmadığı gözlenmiştir.

11. Bu bulgulara dayanarak akut pankreatitte terapötik amaçla erken dönemde kullanılan PGE_1 in etkili olduğu görölmektedir. Ancak klinik kullanım için çalışmaların bu konuda devam etmesi gerektiğine inanıyoruz.

Ö Z E T

Akut pankreatitin, erken dönemde önlenmesinde; eksojen PGE_1 in sistemik etkisini araştırmak amacı ile 22 adet sokak köpeği kullanıldı.

Kontrol ve PGE_1 uygulanan deney gruplarında pankreatit oluşturulmadan 45 dakika önce endojen prostaglandin sentezini inhibe etmek için 12 mg/kg iboprufen i.v. olarak verildi.

Deney grubunda pankreatit oluşur oluşmaz bir saat süre ile 400 ug/kg/dak i.v. PGE_1 verildi.

PGE_1 in akut pankreatitin erken döneminde terapötik amaçla kullanıldığında, pankreasın yanısıra karaciğer ve böbrekleri de koruduğu gösterilmiştir.

K A Y N A K L A R

1. Ranson, J.H.C.: Acute pancreatitis. Ed.: Schwartz S.I., Ellis, H.: Maingot's abdominal operations, Century crofts, Norwalk, Connecticut, pp:2061-76, 1985.
2. Silen, W., Steer, M.L.: Acute pancreatitis, Ed.: Schwartz S.I.: Principles of surgery. Mc Graw-Hill Book Co., New York, pp.1350, 1984.
3. Akgün, S.: Akut pankreatitte cerrahi tedavi, Ed.: Koşay A.: Akut pankreatit. Ege Üniv. Mat., İzmir, s.81, 1976.
4. Tartan, A., Tatkan, Y., Savaşan, M.K. ve ark.: Akut pankreatitler. Gata Bülteni, 25:623, 1983.
5. Ranson, J.H.C., Lackner, H., Berman, I., et all.: Relationship of coagulation factors to clinical complications of acute pancreatitis. Surgery, 81:502, 1977.

6. Back, I.T., Kahn, D.S., Solyar, Z., et all.: The role of the pancreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancreatitis. Gastroenterology, 46:5,531, 1964.
7. Ranson, J.H.C.: Current problems in surgery: Acute pancreatitis. 16:11, 1979.
8. Lange, P., Pedersen, T.: Initial treatment of acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., 157:332, 1983.
9. Cameron, J.L.: Acute pankreatitis. Ed.: Shackelford R.T., Zuidema, G.D. Surgery of the alimentary tract. W.B. Saunders Co., Philedilphia, 3:31, 1983.
10. Alptuna, N.E.: Pankreas hastalıkları. Anadolu Üniv. Yayınları (Ders Kitabı), s.143-199, Eskişehir, 1984.
11. Yaşar, B., Kiper, M.H., Önder, Ü., Öner, E.: Deneysel akut hemorajik pankreatitte erken ve geç verilen 5. Floro Uracilin etkisi. Anadolu Tıp Derg., 8:1-22, 1986.
12. Kiper, M.H., Yaşar, B., Batum, S.: Deneysel akut hemorajik pankreatitin profilaksi ve tedavisinde Dimetil Sülfoksidin etkisi. Anadolu Üniv. Yay. No:292, 1988.

13. Lange, P., Pederson, T.: Initial treatment of acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., 157:332, 1983.
14. Manabe, T., Steer, M.C.: Protease inhibitors and experimental acute pancreatitis. Ann. Surg., 190:13, 1979.
15. Odar, İ.V.: Anatomi, 1984, Ankara.
16. Cameron, J.L.: Pancreatitis. Ed.: Shackelford, R. T., Zuidame, G.D.: Surgery of the Alimentary tract. W.B.Saunders Co., Philadelphia, 3:31, 1983.
17. Batum, S., Kiper, M.H., Yaşar, B.: Akut tubuler nekroz profilaksisinde post iskemik sistemik prostoglandin E_1 in etkisi. Anadolu Univ.,Yay., Eskişehir, 1988.
18. Kitamura, O., Ozawa, K., Hanjo, I.: Alteration of liver metabolism associated with experimental acute pancreatitis. Am. J. Surg., 126:379, 1973.
19. Warshaw, A.L., Richter, J.M.: A practical guide to pancreatitis. Curr. Prob. Surg., 21:1-67, 1984.
20. Brenner, R.W., Steward, C.F.: Cholecystitis in children. Rev. Surg., 21:327-35, 1964.
21. Mc Connell, R.B.: Genetic aspects of gastrointestinal cancer. Clin. Gastroenterol., 5:483, 1976.

22. Glassman, M.S., Rodrigues, R., Bussel, J., Spivak, W., Hilpartner, M.: Acute obstructive pancreatitis secondary to a duodenal hematoma. *Hem.*, 7:619-21, New York, 1983.
23. Mc Mahon, M.J., Pickford, R.: Biochemical prediction of gallstones early in an attack of acute pancreatitis. *Lancet*, 2(8142):541, 1979.
24. Steinberg, W.M., Goldstein, S.S., Davis, N.D., et al.: Diagnostic assays in acute pancreatitis. *Ann. Intern. Med.*, 102:576, 1985.
25. Spechler, S.I., Dalton, J.W., Robbins, A.H., et al.: Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 28:865, 1983.
26. Robert, L., Blake, Jr., M.D.: Gastrointestinal disease. Acute pancreatitis. Columbia, Missouri, Vol.:15, 1988.
27. Feyne, S.D., Barkinds: Acute pancreatitis. Update, *Mt Sinai J. Med.*, 53:396, 1986.
28. Aly, A.: Studies on prostaglandin formation in gastroduodenal mucosa of man. Academical dissertation. Karolinska Institute Stockholm, 1985.
29. Courtney, C., Neff, M.D., Ferrucci, T.: Pancreatitis. Massachusetts General Hospital, Boston, 1988.

30. Broe, P.I., Zinner, M.J., Cameron, J.L.: A clinical trial of cimetidine in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., 154:13, 1982.
31. Pillgram-Larsen, J., Ruud, T.E., Stadaas, J.O., Aasen A.O.: Haemodynamic effects of intravenous injection of peritoneal exudate in experimental acute pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol. 1986, 21:1111-1114.
32. Goebel, H., Ammann, R., Herfarth, C., et all.: A double-blind trial of synthetic salmon, calcitonin in the treatment of acute pancreatitis. Scand J. Gastroenterol., 14:881, 1979.
33. MRC Multicentre Trial of Glucagon and Aprotinin: Death from acute pancreatitis. Lancet, 2:632, 1977.
34. Regan, P.T., Malagelada, J.R., Go VLW, et all.: A prospective study of the antisecretory and therapeutic effects of cimetidine and glucagon in human acute pancreatitis. Mayo Clin. Proced., 56:499, 1981.
35. Geokus, M.C.: Acute pancreatitis. Ann. Intern. Med., 103:86, 1985.
36. Trudel, J.L., Thompson, A.G., Brown, R.A.: Prophylactic use of antibiotics in pancreatic sepsis: A 25-year appraisal. Can. J. Surg., 27:567, 1984.

37. Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C., et al.:
Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention
of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH,
Hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*,
77:433-43, 1979.
38. Lelcuk, S., Alexander, F.A., Kozbik, L., Valeri, .R.,
Shepro, D., Hechtman, H.B.: Acute pancreatitis. *Surg.*,
1985, 98:207-12.
39. Crossland, J.: The prostaglandins. *Lewis's Pharmacol.*,
3th Ed., Churchill Livingstone, London, pp.361-91,
1980.
40. Moncada, S., Flower, R.J., Vane, J.R.: Prostaglandins,
prostacyclin, thromboxane A₂ and leukotrienes. *Goodman
and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*.
Ed.: Gilman, A.E., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad,
F., 7th Ed., McMillan Pub. Co., New York, pp.660-73,
1985.
41. Anggard, E., Larsson, C., Samuelsson, B.: The
distribution of 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase
and delta 13-reductase in tissues of the swine. *Acta
Physiol. Scand.*, 81:396-404, 1971.
42. Flower, R.J., Moncada, S., Vane, J.R.: Analgeic,
antipyretic and antiinflammatory agents: Drugs employed
in the treatment of Gout. *Goodman and Gilman's, The
pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th Ed. Sec. V.,
Ch.29, pp.674, McMillan Pub. Co., New York, 1985.

43. Kulick, M.I., Brajlow, R., Smith, S., Hentz, V.R.:
Injectable ibuprofen: Preliminary evaluation of its
ability to decrease peritendinous adhesions. *Ann.
Plast. Surg.*, 13(6):459-67, 1984.
44. Tokunaga, M., Ohuchi, K., Yoshizawa, S., Tsurufuji,
S.: Change of prostaglandin E level in joint fluids
after treatment with flurbiprofen in patients with
rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann. Rheum.
Dis.*, 40(5):462-5, 1981.
45. Özdamar, K., Dinçer, S.: Bilgisayarla istatistiksel
veri analizi. *Bilim Tek. Yay.*, İstanbul, 1987.
46. Nies, U.S.: Prostaglandins and the control of the
circulation. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 39(5):481-8,
1986.
47. Wagner, J.G., Albert, K.S., Szpunar, G.J., Lockwood,
G.F.: Pharmacokinetics of ibuprofen in man IV:
Absorption and disposition. *J. Pharmacokinet.
Biopharm.*, 12(4):381-99, 1984.
48. Dreiling, D.A., Parc, R., Stahlberg, M., Laitinen,
S., Jalovaara, P., Viinikka, L., Kairuluoma, M.;
Gastroenterology. J.Surg. Res., 1987, 42:232-6.

49. Robert, A.: Adv prostaglandin thromboxane. J.Res. Surg., 8:1533-41, 1980.
50. Tweedie. J.H., Mosley, J.G., Austin, J.L., Reber, H. A.: Diabetes. Am. J. Surg., 1981, 141,227.
51. Kiviniemi, H., Ramo, O.J., Stahlberg, M., Laitinen, S., Jalovaara, P., Viinikka, L., Kairuluoma, M.: Cancer, J.Surg. Res., 1987, 42:232-6.
52. Manabe, T., Steer, M.L.; Protective effect of PGE₂ on diet-induced acute pancreatitis in mice. Gastroenterology. 1980, 78:777-81.
53. Robert, A.: Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology, 1979, 77:761-7.
54. Case, R.M., Scratcherd, T.: Prostaglandin action on pancreatic blood flow and on electrolyte and enzyme secretion by exocrine pancreas in vivo and in vitro. J. Physiol. 226:393-405, 1972.
55. Sutherland, D.E.R., Moudry, K.C.: Report of the international pancreas transplant registry.Clin. Transplants, 63, 1987.
56. Napamatsu, T., Suzuki, Y.: Antinephritic effect of prostaglandin E₁ on serum sickness nephritis in rats (3) suppression of leukocytes by prostoglandin E₁ as a mechanism for preventine immun complex glomerulonephritis. Nagoya, 42:109-16, 1986.

62. Reinitz, E.R., Motoyama, E., Smith, G.J., et al.:
Pulmonary sequelae of experimental pancreatitis.
J. Surg. Res., 22:566, 1977.
63. Imrie, C.W., Ferguson, J.C., Murphy, D., et al.:
Arterial hypoxia in acute pancreatitis. Br. J. Surg.,
64:185, 1977.
64. Cobo, J.C., Abraham, E., Bland, R., et al.:
Sequential hemodynamic and oxygen transport
abnormalities in patients with acute pancreatitis.
Surg., 95:324, 1984.
65. Berry, A.R., Taylor, T.V.: Effect of drugs on the
pulmonary changes in experimental acute pancreatitis
in the rat. Gut., 23:481, 1982.
66. Kimura, T., Toun, T., Margolis, S., et al.:
Respiratory failure in acute pancreatitis: A possible
role for triglycerides. Ann. Surg., 189:509, 1979.
67. Lankisch, P.G., Rahlf, G.: Pulmonary complications in
fatal acute hemorrhagic pancreatitis. Dig. Dis. Sci.,
28:111, 1983.