

Akut Pankreatitlerde Etyopatogenez

Mustafa GÜLFİEN

GATA, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Akut pankreatit; spesifik bir tedavisi olmayan ve mortalitesi yüksek olan önemli bir hastalıktır. Kesin tedavilerin geliştirilebilmesindeki en önemli sorun, bozukluğun patogenezini kavramamızdaki zorluklardır. Son yıllarda bu bozukluğun altında yatan anahtar süreçlerin mekanizmalarını açığa çıkarmada önemli aşamalar kaydedilmiştir. Bu mekanizmaların rollerinin daha iyi anlaşılması, yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesini sağlayabilecektir (1).

ETYOLOJİ

Akut pankreatitlerin patogenezinde rol alan çok sayıda etyolojik faktör söz konusudur (Tablo 1.)

Tablo1. Akut pankreatite yol açan faktörler (2, 3)

Safra taşı hastalıkları
Akut ya da kronik alkol kullanımı
İlaçlar
Enfeksiyonlar
Künt ya da penetran abdominal travmalar
Cerrahi müdahaleler
ERCP
Metabolik hastalıklar
Pankreatik veya ampuller tümörler
Ampulla Vater bölgesinin anatomik bozuklukları
Vasküler hastalıklar
Hereditör hastalık
Kistik fibrozis
Penetre peptik ülser
İdiyopatik hastalık
Çeşitli nedenler

Safra taşı hastalıkları: A.B.D.'de safra taşlarının ampulladan geçişi, akut pankreatitlerin en sık görülen sebebidir. Akut pankreatitlerin %35'inden safra taşı sorumlu olmasına karşın, safra taşı olan hastaların ancak %3-5 kademada akut pankreatit gelişmektedir (4). Akut pankreatit gelişmeden önce yapılan kolesistektomi ve koledok taşlarının temizlenmesi işlemleri, pankreatit gelişme riskini azaltmaktadır.

Safra taşı varlığında pankreatit gelişme riski, erkeklerde daha fazladır, fakat safra taşı kadınlarda daha fazla görüldüğü için pankreatit de kadınlarda daha fazla görülmektedir. Safra taşının çapı, 5 mm. den daha küçük ise akut pankreatit daha kolay gelişmektedir (5). Bu durum, küçük taşların sistik kanaldan kolayca geçip, ampullada obstrüksiyon yapmaları ile ilişkilidir.

Safra taşı pankreatiti, hastada daha önceden bilinen safra taşı hastalığı ve/veya biliyer kolik atakları varsa akla gelmelidir. Tanıda US, CT, ERCP, MRCP faydalıdır.

Yapılan bir metaanalizde serum ALT değerinin yaklaşık 3 kat yükselmiş olmasının, safra taşı pankreatiti tanısı için %95'lik pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (6).

Biliyer sludge (safra çamuru); 5 mm. den küçük taşları bulunduran kesedeki viskoz bir süspansiyondur. Bu tür hastalar genellikle asemptomatiktirler. Bu hastaların safra kanlarında sıklıkla kolesterol monohidrat kristalleri veya kalsiyum bilirubinat granülleri görülürler (7). Çamur oluşumu, fonksiyonel veya mekanik safra stazlarında ortaya çıkar (uzun süreli açlık, total parenteral nütrisyon,

seftriakson kullanımı (8) gibi). Safra çamuru ve pankreatit arasındaki ilişki ispatlanamamıştır. Prospektif randomize çalışmalar bulunmamakla birlikte bazı kontrolsüz çalışmalarda safra çamuru bulunan pankreatitli hastalarda yapılan kolesistektomilerin sonraki atakları önlemede faydalı olduğu gösterilmiştir (7, 9).

Biliyer pankreatitlerde mortalite oranı ilk atakta %8, sonraki ataklarda %1 civarındadır (2).

Alkol kullanımı: Kronik alkoliklerin yaklaşık %10-15 kadarında akut pankreatit gelişmektedir (4). A.B.D.'de alkol, tüm akut pankreatitlerin %30-50 kadarından sorumludur (2). İngiltere, İsrail ve İslam ülkelerinde bu oran daha düşüktür. Biliyer pankreatitlere nazaran mortalite oranları alkolik pankreatitlerde daha düşüktür.

Alkolün nasıl etki ettiği tam olarak bilinmemektedir. Alkol, asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin sentezlerini artırabilir. Alkolün Oddi sfinkterini genişleterek ya da spazma uğratarak da etki edebileceği ileri sürülmüştür (10). Diğer bir teori de alkolün ya da bir metabolitinin doğrudan pankreas üzerine olan zararlı etkilerinin var olabileceğidir (10). Alkolün, viral pankreatiti potansiyalize edebileceği ve Cocksackievirüs B3'ün toksik etkilerine karşı pankreası sensitize edebileceği de bildirilmiştir (4, 33).

Alkole bağlı akut pankreatitlerin kronik pankreatit zemininde gelişebileceği bilinmektedir. Migliori'nin çalışmasında (11), pankreatik nekroz nedeniyle cerrahi müdahale uygulanan akut alkolik pankreatitli 6 hastanın pankreaslarının histopatolojik incelemelerinde akut ve kronik değişikliklere rastlanmıştır. Bazı çalışmalarda da (12,13) akut alkolik pankreatit geçiren hastaların bir kısmında alkol alımı devam etmesine rağmen, kronik pankreatitin gelişmediği bildirilmektedir. Yani bu konu tartışmalıdır. Kronik alkoliklerin sadece %10 kadarında pankreatit gelişmesinde genetik ve çevresel faktörler rol oynuyor olabilir.

İlaçlar: Akut pankreatitlerin gelişmesinde ilaçların rolü küçüktür. Bir çalışmada %1.4 (14), bir diğerinde ise %0.3 (15) olarak bildirilmiştir. Pankreatitin ilaca bağlı olduğunu söyleyebilmek için şu kriterler kullanılmaktadır:

- Pankreatit ilaç kullanımına başlandıktan sonra ortaya çıkmış olmalıdır.
- Pankreatitin başka belirgin bir nedeni bulunmamalıdır.

- İlaç kesilince tablo düzelmelidir.
- İlacı yeniden başlanınca nüks gelişmelidir.

Akut pankreatite yol açtığı ispatlanmış olan ilaçlar ve yol açması muhtemel ilaçlar Tablo 2 ve 3'de görülmektedir (2).

Tablo 2. Akut pankreatite yol açtığı ispatlanmış ilaçlar

• Sülfonamidler	• Oral kontraseptifler
• Tetrasiklinler	• Azathioprine
• Mercaptopurine	• Furosemide
• Thiazideler	• Valproic asit
• Ethanol	• Methanol
• Pentamidine	• Organophosphate insektisitler
• ACE inhibitörleri	• 2',3'- dideoxynosine

Tablo 3. Akut pankreatite yol açması muhtemel ilaçlar

• Ethacrinic asit	• Chlortalidone
• Methyldopa	• L•asparaginase
• Kortikosteroidler	• Procainamide hydrochloride
• NSAİ ilaçlar	• İNH
• Nitrofurantoin	• Rifampin
• Metronidazole	• Eritromisin

Bu listelere hergeçen gün yeni ilaçlar eklenmektedir. Bazı vak'alarda idiosenkrazi (ör. Sülfonamidler, 6-MP), bazılarında ise direkt toksik etki söz konusudur. ACE inhibitörleri ise glandlarda anjiyodeme yol açmaktadır.

İmmünolojik mekanizmaların rol aldığı vak'alarda tablo, ilaca başlandıktan sonraki birkaç hafta içerisinde; toksik mekanizmaların rol aldığı vak'alarda ise (ör. Valproic asit, didanosine) birkaç ay içinde ortaya çıkmaktadır (4).

İlacı bağlı akut pankreatitlerde prognoz mükemmeldir, mortalite nadirdir. Vak'aların çoğunluğu interstisyel formdadır (%86).

Enfeksiyonlar: Enfeksiyöz ajanlarla oluşan pankreatitlerin sıklığı bilinmemektedir. Pankreatite yol açtığı bilinen enfeksiyonlar Tablo 4'te görülmektedir.

Bir çalışmada anti-HIV pozitif bulunan 939 hastanın %4.7'sinde akut pankreatit geliştiği bildirilmiştir (16). AIDS'lilerdeki pankreatit, primer hastalığın bir parçası olabileceği gibi, kullanılan antiviral ilaçlara (ör. didanosine), oportunistik enfeksiyonlara (P.

Tablo 4. Pankreatite yol açabilen enfeksiyonlar

- Virüsler: Kabakulak, Coxsackievirüs, hepatit B, CMV, Varicella zoster, herpes simplex, HIV
- Bakteriler: Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella, Mycobacterium avium, tbc.
- Funguslar: Aspergillus
- Parazitler: Toxoplasma, Criptosporidium, Ascaris lumbricoides

carinie, M. avium-intracellulare) veya bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlara (ör. pentamidine) bağlı olabilir.

Travmalar: Pankreasın retroperitoneal lokalizasyonundan ötürü künt ya da penetran travmalara bağlı pankreatitler nadirdir. Daha ziyade çocuk ve gençlerde rastlanmaktadır. Travma; glandda kontüzyondan daha ciddi yaralanmalara kadar değişen lezyonlara yol açabilir. Tanı oldukça zorluk arzedebilir, şüphelenmek şarttır. Pankreatik kanal yaralanmalarının iyileşmesi skar ve striktürlere yol açarak obstrüktif pankreatit gelişebilir (4).

Cerrahi müdahaleler: Cerrahi müdahalelere bağlı akut pankreatitlerde mortalite oranı yüksektir. Bir çalışmada (17) bu oran %17 olarak bildirilmiştir. Pankreas civarındaki operasyonlar (gastrektomi, safra yolu cerrahisi splenektomi), kardiyopulmoner by-pass operasyonları, torasik operasyonlar ve renal transplantasyonlardan sonra görülebilmektedir. Ameliyat sırasında pankreasa doğrudan olan travmalar, pankreas kan dolaşımının bozulması, perioperatif peryotta oluşan hipotansiyon ve pankreatik sıvıdaki tripsin inhibitör seviyelerinin azalması patogeneizde rol oynuyor olabilir.

Özellikle abdominal cerrahi müdahalelerden sonra gelişen pankreatiti tanımak zordur. Kanın ağrısı ve hassasiyet kullanılan ilaçlardan dolayı silikleşmiş olup, postoperatif rahatsızlık hissi olarak değerlendirilmekte, tanı gecikmekte ve mortalite de yüksektir.

Renal transplantasyonlar sonrası gelişen pankreatitlerin sıklığı %1, mortalite %61 olarak bildirilmiştir (18). Bir çalışmada 8 yıl ve daha fazla süredir kronik renal yetersizliği olanlarda pankreasta %21 oranında morfolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir (19). Bu tespit, renal transplantasyon sonrası akut pankreatit gelişenlerde önceden mevcut olan sinsi bir kronik pankreatitin altta yatabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda ayrıca kullanılan ilaçlar, enfeksiyöz ajanlar ve vaskülit de pankreatit nedeni olabilmektedir.

Kardiyopulmoner by-pass operasyonlarından sonra ciddi pankreatit gelişme sıklığı 297 hastayı kapsayan bir çalışmada %1 olarak bulunmuştur (20).

ERCP: Bir endoskopun özofagus, mide ya da duodenuma girişi, serum amilaz aktivitesinde artışa yol açabilmektedir. Bu artış, pankreastan ziyade tükrük bezlerinden salgılanan amilazdan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte ana pankreatik kanalı kanüle olup, kontrast madde verilenlerde ilk 6 saat içinde serum amilaz seviyesi yükselmektedir. Asemptomatik hiperamilazemi ERCP yapılanların %35-70 kadandadır ortaya çıkmaktadır (21). Akut pankreatit tablosu ise diagnostik ERCP yapılanların %3'ünde, terapötik ERCP yapılanların %5'inde, Oddi manometresi yapılanların ise %25'inde ortaya çıkabilmektedir (4).

Serum amilazındaki artış, muhtemelen rezidüel intraduktal enzimlerin önce pankreas interstisyumuna reflüsüne, bilahare sistemik dolaşıma geçişine bağlıdır.

Tecrübesizlik, verilen kontrast maddenin cinsi, volumü, enjeksiyon sayısı ve basıncı, altta yatan pankreas hastalıkları ve bakteriyel kontaminasyon akut pankreatit gelişiminde önemlidir. Sfinkterotomi sırasında oluşan travma ve termal injuri de patogeneizde rol oynayabilir.

Metabolik hastalıklar:

Hipertrigliseridemi: Tüm akut pankreatitlerin %1.3-3.8'ini oluşturur (22). Serum trigliserit konsantrasyonunun 1000 mg/dl'yi aşması, akut pankreatit ataklarını presipite edebilmektedir ki bunun patogenezi açık değildir. Pankreatik lipazın, trigliseritleri serbest yağ asitlerine dönüştürmesi ve açığa çıkan serbest yağ asitlerinin pankreatik dokuya zarar vermesi muhtemel görünmektedir. Serbest yağ asitleri aynı zamanda pankreas mikrosirkülasyonunu da bozarak iskemiye yol açabilmektedir (10).

Bazı lipoprotein bozukluklarında, özellikle Fredrickson tip-I, tip IV ve tip V hiperlipoproteinemilerde pankreatit gelişme riski yüksektir. Bu tip hastalarda aşın lipid, alkol alımı ve doğum kontrol haplarının kullanımı da akut pankreatit gelişimini kolaylaştırabilmektedir.

Hiperkalsemi: Hiperkalsemiye yol açan nedenler (hiperparatiroidizm, paratiroid adenomu, myeloma, aşın vitamin D alımı, familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi, TPN, kalsiyum karbonat içeren antasitlerin uzun süreli kullanımı) akut pankreatite yol açabilmektedir. İleri sürülen mekanizma, kalsiyumun pankreatik kanal içinde birikmesi ve paran-

kim içinde tripsinojenin kalsiyum tarafından aktive edilmesidir. Hiperparatiroidisi olan hastalardaki akut pankreatit insidansı %0.2-1.5 civarındadır (4). Akut pankreatitli 1475 hastayı kapsayan bir çalışmada primer hiperparatiroidi oranı %0.4 olarak bulunmuştur (23).

Gebelik: Gebelik sırasında akut pankreatit nadirdir, 16000 doğumu kapsayan bir çalışmada (24) toplam 8 vak'a bildirilmiştir. Bunların 5'inde safra taşı vardı, 3'ü ise idiyopatik idi. Gebelikte serum trigliseridlerdeki fizyolojik artış dahil pek çok metabolik değişiklik ortaya çıkmaktadır. Hiperlipidemik gestasyonel pankreatit, genellikle önceden lipid metabolizması bozukluğu olanlarda ortaya çıkmaktadır. Son trimesterde ortaya çıkan gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığında, akut pankreatit de ortaya çıkabilmektedir.

Pankreatik ve ampüller tümörler:

Periampüller tümörler ve pankreasın intraduktal papiller müsinöz neoplazmları özellikle yaşlı ve non-alkolik erkeklerde nadir de olsa akut pankreatit tablosu ile karşımıza çıkabilmektedirler.

Ampulla Vater bölgesinin anatomik bozuklukları:

Annüler pankreas, duodenal duvar kistleri, yabancı cisimler, inflamatuvar polipler, villöz adenoma, periampüller kist, duodenal Crohn hastalığı, duodenal duplikasyon, intraluminal duodenal divertikül, koledokosel, Oddi sfinkterinin disfonksiyonu, *Ascaris lumbricoides* ve pankreas divisum, bu grupta yer alan akut pankreatit nedenlerindedir.

- Oddi sfinkter disfonksiyonu, biliyer tip koliklere ya da rekurrent akut pankreatite yol açan bir durumdur. Bu disfonksiyonda ya fibrozisin yol açtığı bir stenoz, ya da sfinkterin motilite bozukluğunun yol açtığı bir diskinezi sözkonusudur. İdiyopatik olarak kabul edilen bazı akut pankreatit vak'alarında asıl neden bu bozukluk olabilmektedir. Patogenezde safranin pankreatik kanala kaçıışı suçlanmaktadır.
- Pankreas divisum, ventral ve dorsal kanalların düzgün birleşmemesinden kaynaklanan kongenital bir anomalidir. Toplumdaki sıklığı %4-8 kadar olup, bunların çoğunluğunda hiçbir semptom yoktur (10). Bu yüzden akut pankreatitli bir hastada pankreas divisum saptansa bile, öncelikle diğer etyolojiler gözden geçirilmelidir. Minör ampulla pankreatik sıvıyı drene etmede yetersiz kaldığında intraduktal basınç artıp, semptomlar ortaya çıkabilir (akut pankreatit tablosu ya da pankreatik ağrı şeklinde).

Vasküler hastalıklar:

Pankreasın kollateral dolaşımı zengin olduğundan vasküler hastalıklar, ancak ciddi bir iskemiye yol açtıklarında pankreatit nedeni olabilmektedirler. Vaskülitler (Henoch-Schönlein purpurası, trombotopenik purpura, nekrotizan anjiitis, poliarteritis nodosa, SLE), ateroembolizm (HCC için yapılan transkateter arteriel embolizasyon, kolesterol embolizasyonu), intraoperatif hipotansiyon ve hemorajik şok, vasküler hastalıklar arasında yer almaktadır (4).

Hereditör hastalıklar ve genetik mutasyonlar:

Hereditör pankreatit, otozomal dominant geçiş gösteren bir durumdur. Semptomlar genellikle 5-15 yaşlarda başlar ve kronik pankreatite doğru ilerler. Bu ailelerde pankreatik adenokanser insidansı da artmıştır.

Bazı genetik bozukluklar, yüksek penetransla ilişkilidirler (ör. kodon 29 ve katyonik tripsinogen genin 122. kodonundaki mutasyonlar). Bazıları ise düşük penetrans gösterirler veya genel popülasyonda sık görülürler (ör. 16, 22 ve katyonik tripsinogen genin 23. kodonundaki mutasyonlar ve serine protease inhibitör Kazal tip 1= SPINK 1'deki mutasyonlar). Ayrıca kistik fibrozis genindeki bazı mutasyonlar da pankreatit ile ilişkilidirler (4).

Akut pankreatit olarak başlayıp, gerçekte kronik pankreatite doğru ilerleme gösteren pankreatit; otozomal dominant veya resesif olarak geçiş gösterebilir veya bu genlerdeki ya da henüz tanımlanmamış başka genlerdeki mutasyonların bir sonucu olarak multigenik bir hastalık olabilir.

Hastanın yaşı, 35'in altında değilse veya güçlü bir aile hikayesi yoksa, genetik araştırma rutin olarak önerilmemektedir.

Kistik fibrozis: Bu hastalık sadece çocukluk çağında görülmemektedir. Nadir de olsa genç adütlerde KOAH veya pankreatik ekzokrin yetersizlik belirtisi olmadan da akut pankreatit tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir (10).

Penetre peptik ülser: Duodenal ülserin pankreasa penetre olması lokal pankreatik inflamasyona yol açar. Amilaz yükselir, fakat yaygın pankreatit genellikle gelişmez (2).

Çeşitli nedenler: Akrep ısırması, Reye's sendromu, fulminant hepatik yetersizlik, anoreksia nervosa, bulimia, mesleki olarak bazı kimyasal maddelere maruziyet (dizel eksoz dumanı, perkloroetilen, boya solventleri vs.) ve gıda alerjisi nadir sebepler arasında yer alırlar (2, 10).

İdyopatik: Belirgin bir nedenin ortaya konulmadığı hastalar bu grupta yer almaktadırlar. Açıklanamayan pankreatit terimi de kullanılmaktadır. Retrospektif bir çalışmada (25) açıklanamayan pankreatiti olan 31 hastanın sadece 1'inde 36 aylık takipte rekürrens olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, açıklanamayan pankreatit atağı geçirenlerde yoğun araştırmaların çok da gerekli olmadığı fikrini desteklemektedir.

Akut pankreatitli hastaların %15-25 kadan idyopatik (4). Fakat bu rakamın gelecekte tanıdaki ayırıcı tekniklerin geliştirilmesiyle azalacağı ümit edilmektedir.

İdyopatik pankreatitlerin teferruatlı olarak araştırılmasıyla mikrolityazis (%5-50), Oddi disfonksiyonu (%21-47), pankreas divisum (%7-20) ve tümörler saptanabilmektedir (4).

Diğer bir nadir görülen sebep de Çölyak hastalığıdır. Burada duodenal inflamasyon ve papiller stenoz pankreatite yol açmaktadır.

Otoimmün pankreatitler de bazen, akut pankreatit tablosu ile karşımıza çıkabilmektedirler. Buradaki mekanizma meçhüldür. Otoimmün pankreatitler giderek daha fazla tanınmaktadırlar (1).

PATOGENEZ

Akut pankreatitin patogenezi kavrayabilmek için akut pankreatitin patolojik formlarının bilinmesi yararlı olacaktır. Çünkü aydınlatılmaya çalışılan etyopatogenetik mekanizmaların nihai ortak noktaları bu patolojik formlardır:

1. Akut interstisyel pankreatit: Akut ödematöz pankreatit olarak da bilinir. Tüm akut pankreatitlerin yaklaşık %80'i bu formdadır. Pankreas makroskopik olarak ödematöz bir görünüme sahiptir, pankreatik inflamasyon hafif olup, kendi kendini sınırlar, parankimal hasar minimaldir. Nadiren hafif interstisyel fibrozis vardır. Çok seyrek olarak minimal yağ nekrozu bulunabilir. Hafif derecede PMN lökosit ya da lenfosit infiltrasyonu vardır. İnflamasyonun düzelmesinin ardından, organ sekel bırakmadan iyileşir (4).

2. Akut nekrotizan pankreatit: Tüm akut pankreatitlerin yaklaşık %20 kadarnı oluşturur. Eskiden akut hemorajik pankreatit olarak da bilinirdi. Fakat hemoraji, çoğunlukla akut pankreatitin ana bileşenlerinden olmadığından bu terim artık kullanılmamaktadır. Burada inflamasyon ilerleyerek, gland ve çevre dokuları koagülasyon nekrozuna götürür. İntra ve ekstrapankreatik yaygın yağ do-

ku nekrozu vardır. Retroperitoneal alanda hematomlar bulunabilir. Glandda hemoraji bulunabilir. Vasküler inflamasyon ve trombozlara sıklıkla rastlanır. İltihabi cevap çok belirgindir. Hasta ölmezse, pankreas asinuslarında ve kanallarda fibrozis ve kalıcı harabiyet gösteren histopatolojik değişiklikleri takiben klinik olarak iyileşme gerçekleşir (4). Hastaların %20'lik bir kısmında niçin nekrotizan pankreatit geliştiği tam olarak bilinmemektedir.

Akut pankreatitin patogenezi kavrayabilmek için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Fakat bunların hiçbirini insanlarla kıyaslamak mümkün değildir. Örneğin safra taşı ve alkolizm, insanlarda görülen akut pankreatitlerin %75-85'ine yol açmaktadır. Hiçbir hayvan modelinde bu iki etyoloji incelenememiştir. Ayrıca hayvan modellerinde sıklıkla kullanılan yöntemler (cerulein uygulaması ve cholineden yoksun etioninli diyet), insanlarda akut pankreatit sebebi olarak tanımlanmamıştır. Hayvan modellerinde oluşturulan pankreatitdeki yapısal ve biyokimyasal değişiklikler insan pankreatitine benzediğinden araştırmalarda faydalı olmaktadır.

Genel kabul gören görüşe göre; akut pankreatitdeki en erken olaylar, acinar hücreler içerisinde başlamaktadır. Acinar hücre hasarı, akut pankreatitte lokal inflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır. Şayet bu inflamatuvar reaksiyon belirgin ise, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ortaya çıkmaktadır. Aşırı SIRS ise uzak organlarda hasarlara ve multipl organ disfonksiyon sendromuna (MODS) yol açmaktadır. MODS, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (26).

Etyolojide rol alan faktörlerin, akut pankreatitdeki inflamasyon kaskadını nasıl harekete geçirdikleri ve niçin her durumda geçirmedikleri bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili bazı hipotezler mevcuttur (2):

1. Duodenal içeriğin reflüsü: Duodenumda enterokinazların etkisiyle aktive olmuş tripsin içeren duodenal içeriğin, pankreas ana kanalına herhangi bir sebeple reflüsü söz konusu olursa, duodenumda aktive olması gereken proenzimler, pankreas dokusu içinde aktif hale gelerek kaskadı başlatabilirler.

2. Pankreatik kanal tıkanması: Üç değişik mekanizma ileri sürülmüş olup, hiçbirisi olayı, bütünüyle açıklamaya yetmemiştir (27). Bunlardan ilki ve en eskisi, ortak kanal teorisi'dir. Bu teoriye göre safra taşı ortak kanalı tıkar ve safranın ana pankreatik kanala kaçışına yol açar. Deneysel olarak bu te-

ori, özellikle safra enfekte olduğunda kanıtlanmış-
tır. Safra ve pankreas içeriğinden oluşan kanşım
ana pankreatik kanalda geçirgenliğin artmasına
ve çevresel inflamasyona yol açmaktadır. Pankre-
atik kanaldaki basıncın ortak safra kanalındaki
basıncıdan daha yüksek olduğu saptanınca, bu te-
ori popülaritesini kaybetmiştir. İkinci teoriye göre,
taş ampulladan geçerken hasara yol açmakta ve
sfinkterin fonksiyonlarını bozmaktadır. Bunun so-
nucunda da duodenal içeriğin pankreatik kanala
geçtiği düşünölmekteydi. Ancak sfinkterotomi ya-
pılan hastalarda bile böyle bir durumla ender kar-
şılaşılması, bu teoriyi de çürütmüştür. Üçüncü teori-
de ise, safra taşının ortak kanalda sıkışması ile
pankreatik kanal basıncı artmakta, bu basınç artı-
şı da kanalları mukozal bütünlüğünü bozmakta
ve kanaldaki enzimler parankime geçmektedir
(back diffüzyon). Bu teori, daha çok taraftar bul-
muştur.

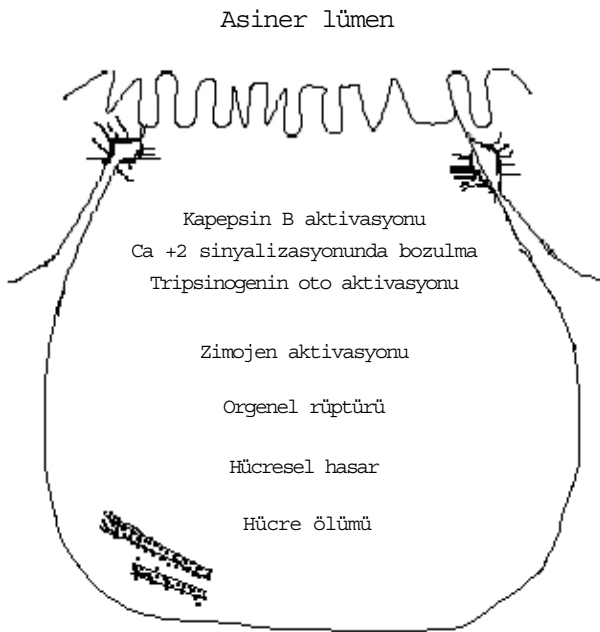
3. Pankreatik iskemi: Pankreatik dolaşım bozuklu-
ğunda, inflamatuvar bir cevap ile hemorajik
pankreatit gelişebilmektedir. Ancak akut pankrea-
tit gelişiminde, iskemiyin yeri objektif olarak saptan-
amadığından bu teori geri planda kalmıştır. İnt-
ravital mikroskopi tekniklerinin bulunması ile mik-
rovasküler yapıda oluşan değişiklikler gösterilmiş
ve iskemi gelişimi net olarak ortaya konulabilmiş-
tir. Mikrosirkulatuvary değişiklikler (vazokonstrüksiyon,
kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma,
progressiv iskemi), akut pankreatitin deneysel mo-
dellerinde erken evrede oluşmaktadır. Bu değişik-
likler vasküler permeabiliteyi artırmakta ve glanda-
da ödeme yol açmaktadır. Vasküler hasar, lokal
mikrosirkulatuvary yetersizliğe ve pankreatik hasarın
daha da artmasına yol açmaktadır (4). Pankreasın
iskemi-reperfüzyon hasarı ile de ilgili spekülasyonlar
vardır. Bu hasar mekanizması, kalp, ince
bağırsaklar ve iskelet kası gibi diğer organlarda
daha iyi tanımlanmıştır. Hasarlı dokuların reperfüzyon-
u; serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuvar
sitokinlerin dolaşıma salınımına ve bu da daha
ileri hasarlara yol açabilmektedir (4). Akut
pankreatit tedavisinde ağırsiv sıvı tedavisinin, bu
hasarı minimuma indirmesi, mikrosirkulatuvary in-
jurinin önemini ortaya koymaktadır. Mikrosirkula-
tuvary injurinin, akut pankreatit gelişiminde önemli
bir yeri olduğuna şüphe yoktur. Ancak bunun baş-
langıçta mı, yoksa pankreatit seyrinin herhangi bir
basamağında mı olayı potansiyelize ettiği hala
tartışmalıdır.

Akut pankreatitin seyrinde ortaya çıkan oksidatif
hasar ile ilgili olarak çeşitli patolojik mekanizmalar
ileri sürölmektedir (36):

- Akut pankreatitte başlangıçtaki inflamatuvar olaylar, asiner hücrelerde apoptozise ve serbest oksijen radikallerinin üretimine neden olabilir.
- Nitrik oksidin oksidasyon ürünü olan peroksinitrit ve süperoksit, asiner hücre hasarına ve ölüme neden olabilir. Bu hasar, serbest radikal temizleyicisi olan süperoksit dismutaz ile önlenir.
- Biyoaktif prostoglandin benzeri bileşikler olan izoprostonatlar, araşidonik asidin, serbest radikaller ile katalizlenmesi ile oluşan bileşiklerdir ve güçlü vazokonstrüktör etki gösterirler. COX inhibitörleri, izoprostonatların miktarını artırır ve iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak pankreatik fonksiyonların kaybına yol açar.
- Serbest radikaller, pankreatik dokuda antioksidanların kaybına yol açarak iskemi-reperfüzyona bağlı asiner hücre hasarına katkıda bulunabilirler. Serbest oksijen radikalleri asiner hücreler üzerine direkt toksik etki gösterebilirler.

Proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu: Ek-zokrin pankreas, çeşitli sindirim enzimlerini sentez ve sekrete eder. Bu enzimler, normalde duodenuma eriştiklerinde, enterokinazlar aracılığı ile aktive olurlar. Bu enzimler, asiner hücrelerde membrana bağlı organellerde saklanarak sitoplazmadan ayrı tutulurlar. Küçük miktarlarda tripsinogen spontan olarak aktive olur, fakat pankreas bunu uzaklaştıracak koruyucu mekanizmalara sahiptir. İlk koruyucu mekanizma, pankreatik sekretuvary tripsin inhibitörüdür (PSTI veya SPINK1) ki bu, aktif tripsinin %20'sini inaktive eder. İkinci mekanizma, prematüre olarak aktive olmuş tripsinin otolizisidir. Bu mekanizmaların yokluğunun, herediter pankreatite yol açabileceği ileri sürölmektedir. Diğer bir defans mekanizması da tripsini lizise uğratarak, inaktive eden mezotripsin ve enzim Y'dir. Ayrıca alfa-1 antitripsin ve alfa-2 makroglobülin gibi non-spesifik antiproteazlar da pankreatik interstisyumda yer almaktadırlar. Akut pankreatitin indüksiyonu için asıl gereksinimin, proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu olduğuy kabul edilmektedir ki bu olay, glandın otodijestif hasarına yol açar (Şekil 1). Akut pankreatitte asiner hücre ölümü, hem nekroz ile hem de apoptozis ile gerçekleşmektedir. Asiner hücre ölümünün şekli, başlı başına akut pankreatitin ciddiyetini belirlemede önemli bir yere sahiptir. Deneysel pankreatitlerde, apoptozisin indüksiyonunun, pankreatitin ciddiyetini azalttığı (30, 31), inhibisyonunun ise hastalığı daha da kötüleştirdiği gösterilmiştir (32). Pankreatik hücre ölümüne ait

mekanizmaların araştırılmasının klinik pratikte faydalı olabilecek sonuçların ortaya çıkmasını sağlayabilmesi mümkündür. Akut pankreatitdeki apoptoz olayında proteaz ailesine ait caspase, proapoptotik Bax gen ekspresyonu, transkripsiyon faktörleri (p53, nükleer faktör kB, aktivatör protein-1), nötrofil deplesyonu ve bazı sitokinler (TNF- α , IL-1 β) apoptozisde rol almaktadırlar (26).



Şekil 1. Akut pankreatit: Aciner hücre içindeki sindirim enzimlerinin aktivasyonu patolojik değişikliklere yol açar

Katepsin B ve tripsinogen dahil sindirim enzimleri gibi lizozomal enzimlerin kolokalizasyonu, aciner hücrelerdeki unstable vakuollerde cereyan eder. Normal aciner hücrelerde bu iki grup enzim, golgi aygıtında dikkatli bir şekilde ayrı tutulurlar. Bununla birlikte pankreatitin erken döneminde cathepsin B, aciner vakuoller içinde tripsinogenden, tripsinogen aktivasyon peptidini ayırarak, tripsinin intrapankreatik aktivasyonuna yol açar. Sonra, vakuoller rüptüre olur ve aktif tripsin salınır. Salınan tripsin fazla miktarda olduğundan, pankreasın normal defans mekanizmalarının kapasitesi aşılır. Ayrıca tripsinin intrapankreatik salınımı, daha fazla tripsin ve diğer pankreatik enzimlerin (fosfolipaz, kemotripsin, elastaz) salınımına yol açar. Tripsin aynı zamanda diğer enzim kaskadlarını da aktive eder (kompleman, kallikrein-kinin, koagulasyon, fibrinolizis). Fosfolipaz A ve B, hücre duvarındaki fosfolipidlerden lesitin, lizolesitin, lizosefalini açığa

çıkarıp, koagulasyon nekrozuna yol açarlar. Proelastaz tripsin tarafından elastaza dönüştürüldüğünde, damar duvarındaki bağ dokusunu tahrip ederek kanamaya yol açar. Lipaz, safra asitleri varlığında, trigliseridleri parçalayıp, yağ nekrozuna yol açar. Bradikinin, kallikrein ve kallidin de vasküler permeabiliteyi artırarak vazodilatasyon, ödem ve şok gelişimine katkıda bulunurlar. Aktif pankreatik enzimlerin intrapankreatik salınımı, pankreatik otosindirimi başlatarak kısır döngüye yol açar. Böylece harabiyet, gland boyunca ve peripankreatik dokulara doğru yayılır.

Bir deneysel çalışmada, E-64 d (güçlü spesifik ve irreversible bir cathepsin B inhibitörü), kullanılarak, bir kolesistokin analogu olan cerulein'in yol açacağı tripsinogen aktivasyonu önlenmiştir (28). Bu gözlem, tripsinogenin cathepsin B aktivasyonunun anlamını ve pankreatik sindirim enzimlerinin kolokalizasyonunun önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca cathepsin B inhibisyonunun pankreatitin önlenmesinde ve tedavisinde rolü olabileceği fikrini desteklemektedir.

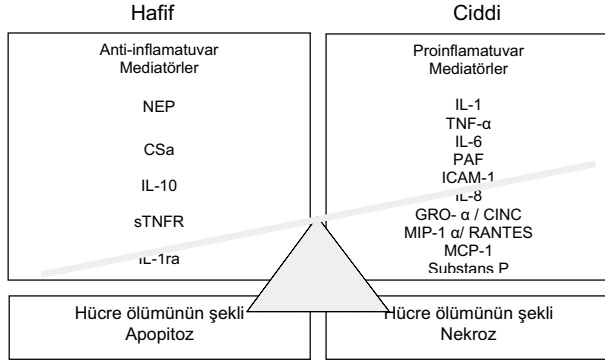
Intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu, erken dönemde intrasellüler pH'daki düşüşle birlikte artmaktadır. Bu durum, tripsinogenin prematür aktivasyonuna ve sonra nükleer faktör kB ve aktive edici protein-1'in upregülasyonuna yol açmaktadır (4). Artmış kalsiyum düzeylerinin, hücre hasarı ve ölümünü de aktive ettiği iyi bilinmektedir (1).

Bir deneysel çalışmada (29), spesifik bir tripsin inhibitörü kullanılarak, tripsinogenin tripsine dönüşümü tamamen inhibe edilmiş, buna rağmen cerulein ile akut pankreatit oluşturulmuştur. Araştırmacılar buna dayanarak tripsinogen aktivasyonunun, intrapankreatik proteolitik kaskadın başlatıcı bir faktörü olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Akut pankreatitte fizyopatolojik mekanizma tetiklendikten sonra olay, zincirleme olarak devam eder. Buna sebep tetiklenen mekanizmaların etkilerinin doku düzeyinde artarak ortaya çıkmasıdır. Bu olayın temel sebepleri; inflamasyon, sitokin ve kemokinlerin salınması, iskemi ve enfeksiyondur. Bunlar, olayı ilerleten mekanizmalar olarak da bilinmektedir.

Mikroskopik çalışmalar ve Indium-111 ile işaretli lökositler kullanılarak yapılan radionuclide çalışmalar, pankreatitin erken döneminde belirgin olarak makrofaj ve PMN lökosit invazyonu olduğunu göstermiştir (4). İnflamatuvar mediatörler; pankreatitin ve devam eden inflamatuvar cevabın patogenezinde kritik bir rol oynamaktadırlar. Sitokinlerin

salınımı, inflamasyonla bir arada gerçekleşmektedir. Patofizyolojide rol aldığına inanılan proinflatuvar mediatörler (26) şunlardır (Şekil 2.): TNF- α , IL-1 β , IL-6, PAF, ICAM-1, IL-8, GRO- α /CINC (growth related oncogene- α /cytokine-induced neutrophil chemoattractant), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), substans P.

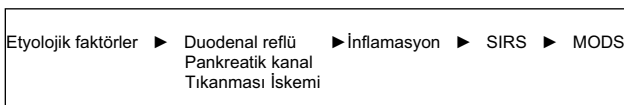


Şekil 2. Akut pankreatitin ciddiyetini etkileyen faktörler

Akut pankreatitte önemli rol oynayan antiinflamatuvar mediatörler ise şunlardır (26): IL-10, C5 α , sTNFR (solubl TNF resptörü), IL-1ra (IL-1 reseptör antagonisti) ve NEP (nötral endopeptidazlar). Bu mediatörlerin birkaçının ekspresyonu, NF- κ B gibi transkripsiyon faktörleri tarafından regüle edilmektedir.

Granülosit ve makrofajların aktivasyonu, proinflatuvar sitokinlerin, araşidonik asit metabolitlerinin, proteolitik ve lipolitik enzimlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin (ki bunlar endojen antioksidan sistemlerin koruyucu kapasitesini aşarlar) salınımına yol açarlar. Bu substanslar aynı zamanda pankreatik mikrosirkülasyon ile etkileşerek, vasküler permeabiliteyi artırır, tromboz ve hemorajiye yol açarak pankreatik nekroza götürürler. Bu kompleks etkileşimler, bu faktörlerin pankreatik hasardaki her birinin rollerini ayrı ayrı tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca vak'aların %20 kadarında niçin nekrotizan formun geliştiği de bilinmemektedir.

Ciddi pankreatik hasarı takiben bazı hastalarda sistemik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Sis-



Şekil 4. Akut pankreatitte sistemik komplikasyonların gelişimi

Şekil 3. Akut pankreatitte pankreatik otosindirim

temik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) olarak adlandırılan bu tablo (Şekil 3), muhtemelen inflamme pankreastan dolaşıma aktif pankreatik enzimlerin ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkmaktadır. ARDS; mikrovasküler trombozlarla bağlı olabileceği gibi, surfaktanın major bir komponenti olan lesitini parçalayan aktif fosfolipaz A (lesitinaz)'ya da bağlı olarak gelişebilir. Myokardiyal depresyon ve şokun, vazoaaktif peptitlere ve myokardiyal depresan faktöre bağlı olarak geliştiği sanılmaktadır. Akut böbrek yetmezliği; hipovolemi ve hipotansiyona bağlı olabilir. Hiperkalseminin patogenezi multifaktöriyeldir (kalsiyum-sabun oluşumu, hormonal dengesizlikler, kalsiyumun serbest yağ asitleri-albümin komplekslerince bağlanması, kalsiyumun intrasellüler translokasyonu). SIRS, nekrotizan pankreatitlerin yaklaşık %50'sinde gelişmektedir ki bu komplikasyonların gelişip gelişmeyeceğini, pankreatik nekrozun derecesine ya da enfekte nekrozun var olup olmasına göre tahmin etmek mümkün değildir (4).

Normal insan bağırsağı, kompleks bir bariyer vasıtasıyla (immünolojik, bakteriyolojik, morfolojik) bakterilerin sistemik dolaşıma geçişini önlemektedir. Akut pankreatitin seyri sırasında bu bariyer bozulur ve bakteriyel translokasyon gerçekleşir, lokal ve sistemik komplikasyonlar ortaya çıkar (4). Bu bariyer bozukluğunun; hipovolemiye bağlı iskeminin ve pankreatite bağlı bağırsak arteriovenöz şant oluşumunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (4). Akut pankreatitteki çoğu enfeksiyonlar, yaygın rastlanılan enterik mikroorganizmalarca oluşturulmaktadır.

Hem santral, hem de periferik nöral mekanizmalar, muhtemelen akut pankreatit mekanizmasına katılmaktadır. Çeşitli deneysel çalışmaların sonucunda; kan akımında değişiklik yaparak pankreatitin şiddetini değiştirebilen, efferent vagus ve pankreatik eNOS (endotelial nitrik oksit sente-

taz)'un da katıldığı santral olarak düzenlenen bir potansiyel mekanizmanın varlığı kabul görmektedir (1). Kan akımı üzerindeki etkilerine ek olarak nöral sistemler, pankreatitte görülen ödem ve inflamatuvar cevaplarda da rol alırlar. Duysal nöronların uyanılması; inflamatuvar hücreleri takiben plazmanın interstisyel alana ekstrasvazasyonuna neden olan, pankreatik dolaşımdaki postkapiller nörokinin 1 reseptörlerine bağlanan substans P'nin salınımına yol açmaktadır (34). Substans P, 11 aminoasitli bir nöropeptit olup, pek çok dokuda bulunan sinir uçlarından salınmaktadır. Takiben efektör hücrelerin yüzeyindeki Nk1 (nörokinin-1) reseptörlerine bağlanmakta, ağrının mediatörü olup,

pek çok inflamatuvar durumda önemli bir rol oynamaktadır (26). Substans P, pankreastaki duysal afferent sinirler için de bir nörotransmitter olarak rol oynamaktadır. Nk1 reseptörü bulunmayan farelerin pankreatite karşı korundukları gösterilmiştir (35). Bu bulgu, akut pankreatit patogeneğinde nöral katılımın ve substans P'nin önemini ortaya koymaktadır. Akut pankreatit patogenezi ile ilgili çok sayıda araştırma tüm dünyada devam etmektedir. Patogeneziyle ilgili yeni görüş ve anlayışların geliştirilmesi, çok ciddi sonuçlara yol açabilen bu hastalığın tedavisinde yeni ufukların açılmasına hizmet edebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Pandel JS Acute pancreatitis, *Current Opinion in Gastroenterology*, 2005; 21: 533-43.
2. Avunduk C *Manual of Gastroenterology*, 3th ed., Philadelphia, 2002, Lippincott Williams and Wilkins.
3. Grendell J H. Acute pancreatitis. In *Current Diagnosis and Treatment in gastroenterology*. Ed. Friedman S. L., McQuaid K. R. , Grendell J. H. 2nd ed. , Lange Medical Books/McGraw-Hill, NewYork, 2003; 489-95.
4. Up To Date; 14.1; 2006 (on CD)
5. Diehl A. K, Holleman Jr DR, Chapman J. B. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1674.
6. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters. A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1863.
7. Ros E, Navarro S, Bru C, et al. Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701.
8. Lopez A. J, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J. Ceftriaxone-induced cholelithiasis. *Ann Intern Med*, 1991; 115: 712.
9. Lee S. P, Nichols J. F, park H. Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 589.
10. Banks P. A. Acute pancreatitis. *Bockus Gastroenterology*; Ed: Haubrich W. S, Schaffner F, Berk J. E; W. B. Saunders Com.; Philadelphia, 1995; 2888-2917.
11. Migliori M, Manca M, Santini D, et al. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 272.
12. Amman R. W, Heitz P. U, Kloepfel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis. A prospective clinicomorphological long term study. *Gastroenterology* 1996; 111: 224.
13. Hanck C, Singer M. V. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32: 625.
14. Lankisch P. G, droege M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut* 1995; 37: 565.
15. Werth B, Kuhn M, Hartmann K, Reinhart W. H. (Drug induced pancreatitis: experience of the Swiss Drug Adverse Effects Center 1981-1993). *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125: 731.
16. Cappell M. S, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: A case control study of 44 patients. *Am J Med* 1995; 3: 243.
17. Thomson J. S, Bragg L. E, Hodgan P. E, et al. Postoperative pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 377-80.
18. Fernandez-Cruz L, Targarona E. M, Cugat E, et al. Acute pancreatitis after renal transplantation. *Br J Surg* 1989; 76: 1132-35.
19. Lerch M. M, Riehl J, Mann H, et al. Sonographic changes of the pancreas in chronic renal failure. *Gastrointestinal Radiol* 1989; 14: 311-4.
20. Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw A. L, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary by-pass. *N Engl J Med* 1991; 325: 382-7.
21. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 1996; 6: 379.
22. Fortson M. R, Freedman S. N, Webster P. D. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134.
23. Prinz R. A, Aranha G. V. The association of primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *Am Surg* 1985; 51: 325-9.
24. Jouppila P, Mokka R, Larmi T. K. Acute pancreatitis in pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 879.
25. Ballinger A. B, Barnes E, Alstead E. M, Fairclough P. D. Is intervention necessary after first episode of idiopathic acute pancreatitis? *Gut* 1996; 38: 293.

-
26. Bhatia M, Wong F. L, Cao Y, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 132-44.
 27. Nalbant S. Akut pankreatitte mikrovasküler yapı ve fizyopatolojisi. *Pankreatit*. Ed: R. Mas, T. Ünal, F. Kocabalkan; GATA Basımevi 2001; 24-33.
 28. Saluja A. K, Donovan E. A, Yamanaka K, et al. Cerulein-induced in vitro activation of tripsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997; 113: 304.
 29. Halank W, Kruger B, Ruthenburger M, et al. Tyripsin activity is not involved in premature, intrapancreatic tyripsinogen activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: 367-74.
 30. Bhatia M, Walling M. A, Hofbauer B, et al. Induction of apoptosis in pancreatic acinar cells reduces the severity of acute pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246: 476-83.
 31. Hahm K. B, Kim J. H, You B. M, et al. Induction of apoptosis with an extract of *Artemisia asiatica* attenuates the severity of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Pancreas* 1998; 17: 153-7.
 32. Frossard J. L, Rubbio-Brand L, Wallig M. A, et al. Severe acute pancreatitis and reduced acinar cell apoptosis in the exocrine pancreas of mice deficient for the Cx 32 gene. *Gastroenterology* 2003; 124: 481-93.
 33. Clemens D. L, Jerrells T. R. Ethanol consumption potentiates viral pancreatitis and may inhibit pancreas regeneration: Preliminary findings. *Alcohol* 2004; 33: 183-9.
 34. Maa J, Grady E. F, Yoshimi S. K, et al. Substans P is a determinant of lethality in diet-induced hemorrhagic pancreatitis in mice. *Surgery* 2000; 128: 232-9.
 35. Bhatia M, Saluja A. K, Hofbauer B, et al. Role of substance P and the norokinin-1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis associated lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4760-65.
 36. Baykal Y. Pankreatik inflamasyonda oksidatif stres. *Pankreatit*. Ed. Mas R, Ünal T, Kocabalkan F; GATA basımevi 2001; 34-47.