

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI



RATLARDA DENEYSEL OLARAK L-ARGİNİN İLE OLUŞTURULAN AKUT
PANKREATİT MODELİNDE DEKSPANTHENOL'ÜN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KAYDAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. M. Kasım ARIK

Çanakkale / 2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK L-ARGİNİN İLE OLUŞTURULAN AKUT
PANKREATİT MODELİNDE DEKSPANTHENOL'ÜN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KAYDAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. M. Kasım ARIK

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01 / 11 / 2013

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK L-ARGİNİN İLE OLUŞTURULAN AKUT
PANKREATİT MODELİNDE DEKSPANTHENOL'ÜN ETKİSİ**

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. M. Kasım ARIK

Tez Jürisi Üyeleri:

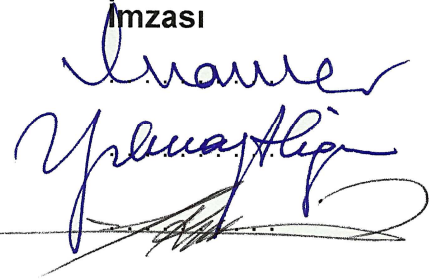
Adı Soyadı

Prof. Dr. Muammer KARAAYVAZ

Prof. Dr. M. Yılmaz AKGÜN

Yrd. Doç. Dr. M. Kasım ARIK

İmzası



ONAY:

Bu tez Genel Cerrahi Anabilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 02/11/2013 tarih ve 2013/41 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, çok değerli bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, sabır ve hoşgörü ile cerrahi sanatını biz asistanlarına öğretmek için uğraşan, mesleki eğitimim yanında hayata dair değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Muammer Karaayvaz ve Prof. Dr. Mehmet Yılmaz Akgün'e,

Yetişmemde büyük emekleri olan, kendilerinden çok kıymetli bilgiler öğrendiğim ve her zaman saygıyla anacağım değerli ağabeylerim Yrd. Doç Dr. Şükrü Taş, Yrd. Doç Dr. Ömer Faruk Özkan, Yrd. Doç Dr. Muhammed Kasım Arık, Yrd. Doç Dr. Öztekin Çıkman ve Yrd. Doç Dr. Faruk Özkul'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, kendilerini tanıdığım için mutluluk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Umut Ercan, Dr. Ahmet Çelik, Dr. Serkan Ademoğlu, Dr. Mehmet Ali Karacaer, Dr. Muazzez Ocaklı, Dr. Aydın Öztürk ve diğer tüm hastane çalışanlarına,

Tezimin hazırlanmasındaki destek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Muhammed Kasım Arık'a, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ömer Faruk Özkan'a, patolojik incelemelerdeki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Aslı Muratlı'ya, istatistik incelemelerindeki yardımlarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Servet Özden Hacıvelioğlu'na,

Ayrıca zorlu cerrahi asistanlığı süresince sabır ve fedakarlıkla her konuda her zaman en büyük desteğim olan hayat arkadaşım eşime, tüm tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serkan Kaydan

ÖZET

Akut pankreatit tıptaki tüm gelişmelere rağmen halen ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır. Ancak halen fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmadığı için akut pankreatit ve komplikasyonlarının tedavisinde kullanılabilecek farmakolojik ajanlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Akut pankreatit fizyopatolojisinde proteolitik enzimlerin aktivasyonunun yanında, immun yanıt ve inflamasyon sonucunda ortaya çıkan sitokinlerin ve serbest oksijen radikallerinin neden olduğu sürecin yer aldığı günümüzde en çok kabul gören görüş olmuş ve çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır.

Amaç: Bu çalışmada antioksidan, lipid peroksidasyonunu azaltıcı ve antiinflamatuvar etkilerinin yanında, yara iyileşmesi üzerine de olumlu etkileri gösterilmiş olan dekspantenolün, ratlarda L-Arginin ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde doku düzeyinde ve kan biyokimyasal parametreleri üzerine etkileri araştırıldı.

Yöntem: Çalışmada 40 rat 4 eşit gruba bölündü (n=10). Grup 1'e 0. 12. 24. 36. 48. ve 60. saatlerde yalnızca intraperitoneal %0,9 NaCl yapıldı. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'e 400mg/100gr dozunda L-arginin birer saat arayla iki doz intraperitoneal olarak uygulandı, ardından 24. ve 48. saatlerde aynı doz tekrarlanarak şiddetli akut pankreatit oluşturulması amaçlandı. İlk L-arginin dozundan sonraki 12. 24. 36. 48. ve 60. saatlerde Grup 3'e 250mg/kg, Grup 4'e 500mg/kg dozunda dekspantenol sistemik etki oluşturmak üzere intraperitoneal olarak uygulandı. 72. saatte tüm ratlar sakrifiye edilerek pankreas ve peripankreatik yağlı dokular alındı, Hematoksilen+Eosin ile boyanıp histopatolojik olarak pankreas dokusunda ödem, asiner hücre nekrozu, hemoraji, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon; peripankreatik yağlı dokuda ise inflamasyon ve yağ nekrozu skorlarına bakıldı. Alınan kan örneklerinde Amilaz, ALT, AST, LDH, CRP ve Lökosit çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: L-Arginin verilen Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te akut pankreatit geliştiği yüksek amilaz düzeyleri ve histopatolojik inceleme ile saptandı. Biyokimyasal

değişkenlere göre grupların ikili karşılaştırma sonuçlarında tüm parametrelerde doz bağımsız olarak Grup 3 ve Grup 4'ün değerleri, Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Histopatolojik değişkenlerin analizinde asiner hücre nekrozu, inflamasyon/perivasküler infiltrasyon ve toplam pankreas hasar skorları açısından Grup 4'ün değerleri Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Grup 3'ün değerleri Grup 2'ye göre daha düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte ikili karşılaştırma sonuçlarında Grup 3 ile Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlar değerlendirildiğinde dekspanenolün akut pankreatit üzerine antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin doz bağımsız olduğu görüldü.

Sonuç: Deneysel akut pankreatit modelinde yapılan bu çalışmadan elde edilen bulgular, akut pankreatit tedavi rejimlerinde antioksidan, antiinflamatuvar ve yara iyileşmesine olumlu katkıları olduğu gösterilmiş olan dekspantenolün pankreas hasarının önlenmesine katkı sağlayacağı yönündedir.

Anahtar kelimeler: Deneysel akut pankreatit, inflamatuvar sitokinler, serbest oksijen radikalleri, L-Arginin, Dekspantenol.

ABSTRACT

Acute pancreatitis maintains its importance inspite of the all medical improvements as a serious morbidity and mortality cause. But; since its physiopathology couldn't be entirely clarified yet, the studies continue about the pharmacologic agent which can be used at acute pancreatitis and its complications. Besides the proteolytic enzyme activation, the process is taking place which is caused by cytokines and free oxygen radicals emerge at the result of the immune responce and inflammation has become the most acknowledged point of view at the present day and studies gained weight at this direction.

Background: In this study, the blood biochemical parameters and effects on tissue levels of dexpanthenol have been researched at the experimental L-Arginine induced acute pancreatitis model in rats, which has affirmative effects on wound healing besides its decreasing the lipid peroxidation and anti-inflammatory effects.

Methods: 40 rats has divided into 4 equal groups (n=10). %0.9 NaCl was administrated only intraperitoneally to Group 1 at 0th, 12th, 24th, 36th, 48th and 60th hour. Interval of one hour, two doses of 400mg/100gr L-Arginine was administered intraperitoneally to Group 2, Group 3 and Group 4, after that admistration of same doses on 24th and 48th hour was repeated, with the aim of the developing severe acute pancreatitis. After the first L-Arginine dose 250mg/kg dose of dexpanthenol was administered to Group 3 and 500mg/kg dose of dexpanthenol was administered intraperitoneally to Group 4 at 12th, 24th, 36th, 48th and 60th hours. At the 72th hour all the rats were sacrificed and the pancreatic and fatty tissues was stained with H&E (hematoxylin and eosin) pancreatic edema, asiner cell necrosis, hemorrhage, inflammation and perivascular infiltration scores are resarched, and the peripancreatic fatty tissue's inflamation fat necrosis scores are resarched. Amilase, ALT, AST, LDH, CRP and Leukocytes count were performed at the taken blood samples. And the results were assessed statistically.

Results: It has been found out by high amilase levels and histopathological examination that acut pancreatitis was developed in Group 2, Group 3 and Group 4 which were administrated L-Arginin. Statistically the value of Group 3 and Group 4 was significantly lower than the value of Group 2 in all parameters dose independently at the result of the double comprasion according to biochemistrical variables. In the analysis of the histopathological variables the values of Group 4 were statistically lower than Group 2 in terms of aciner cell necrosis, inflammation/perivascular infiltration and total pancreas damage scores. The values of Group 3 were lower than the values of Group 2, however this difference was not significant statistically. Nonetheless at the result of the double comprasions no significant difference was determined between Group 3 and Group 4. When the results were considered it was observed that the antioxidant and antiinflammatory effect of dexpanthenol was dose independent.

Conclusion: The findings found from the this study which were performed at this experimental acute pancreatitis model supports that dexpanthenol contributes to preventing pancreas damage, which has shown to have antioxidant, antiinflammatory and positive contributions to wound healing.

Keywords: Experimental acute pancreatitis, inflammatory cytokines, free oxygen radicals, L-Arginine, dexpanthenol

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas Anatomisi	3
2.2. Pankreas Fizyolojisi	4
2.3. Akut Pankreatit	4
2.3.1. Etyoloji	5
2.3.2. Patogenez	6
2.3.3. Sınıflandırma ve klinik tablolar	11
2.4. Deneysel akut pankreatit modelleri	15
2.5. Antioksidan sistemler	16
2.6. Dekspantenol	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Denekler	19
3.2. İlaçlar	19
3.3. Deneysel Akut Pankreatit Modeli Oluşturulması	19
3.4. Çalışma Grupları	19
3.5. Doku ve Biyokimya Örneklerinin Alınması	20
3.6. Biyokimyasal İncelemeler	20
3.7. Histopatolojik İncelemeler	21
3.8. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	23
4.1. Biyokimyasal Bulgular	23
4.1.1. Amilaz	24
4.1.2. CRP	24
4.1.3. Lökosit	25
4.1.4. ALT	25
4.1.5. AST	25
4.1.6. LDH	25
4.2. Histopatolojik Bulgular	26
4.2.1. Ödem	29
4.2.2. Asiner hücre nekrozu	31
4.2.3. Hemoraji	32
4.2.4. İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon	33
4.2.5. Toplam pankreas hasar skoru	34
4.2.6. Yağlı dokuda inflamasyon	34
4.2.7. Yağ nekrozu	34
4.2.8. Toplam yağlı doku hasar skoru	35
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR VE SİMGELER

ALT	: Alanin aminotransferaz
AMP	: Adenozin monofosfat
AP	: Akut pankreatit
AP-1	: Aktivatör Protein-1
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cm	: Santimetre
COX-2	: Siklooksijenaz 2
CRP	: C Reaktif Protein
DİK	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
FLA2	: Fosfolipaz-A2
GDOK	: Glukodeoksikolikasit
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
GPx	: Glutasyon peroksidaz
gr	: Gram
g/l	: Gram / litre
GSH	: Redükte glutasyon
GSSG	: Okside glutasyon
ICAM-1	: Hücre içi adezyon molekülü 1
IL	: İnterlökin
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
M	: Molar
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MDA	: Malondialdehit
mg/dl	: Miligram / desilitre
mg/ml	: Miligram / mililitre
MIF	: Migrasyon inhibitör faktör

$\mu\text{g/l}$: Mikrogram / litre
$\mu\text{mol/l}$: Mikromol / litre
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa
mmol/l	: Milimol / litre
MOF	: Çoklu organ yetmezliği
MODS	: Çoklu organ yetmezlik sendromu
NaCl	: Sodyum klorür
NO	: Nitrik oksit
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B
O_2^-	: Süperoksit radikali
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PGE1	: Prostaglandin E1
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SIRS	: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
%	: Yüzde

ŞEKİLLER

Şekil Sıra No		Sayfa No
Şekil 2.1.	Pankreatik enzimler ve kaskad sistemlerinin aktivasyonu	7
Şekil 2.2.	Akut pankreatitte sekonder olaylar	8
Şekil 2.3.	Ödematöz ve nekrotizan pankreatitte klinik görünümler	14
Şekil 4.1.	Normal pankreas dokusu makroskopik görünüm	26
Şekil 4.2.	Normal pankreas dokusunda asiniler (ekzokrin pankreas) arasında Langerhans adacığı (endokrin pankreas, x) (a:HEx50, b:HEx100)	26
Şekil 4.3.	Ödematöz pankreatit makroskopik görünüm	30
Şekil 4.4.	İnterlober ve intraasiner alanlarda ödem ve bazı alanlarda mikroabse odağını (ok) anımsatan yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu (a: HEx100, b:HEx200)	30
Şekil 4.5.	Nekrotizan pankreatit makroskopik görünüm	31
Şekil 4.6.	Nekrotizan pankreatit makroskopik görünüm	32
Şekil 4.7.	Korunmuş asiner hücreler (ok başı) ve nekroza uğramış asiner hücreler (ok), (x: intralobuler duktus) (HEx200)	32
Şekil 4.8.	Fokal hemoraji odağı (oklar arası, HEx200)	33
Şekil 4.9.	Çevre yağ dokusunda nekroz ve polimorf nüveli lökositlerin hakim olduğu mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu (HEx100)	35

TABLolar

Tablo Sıra No		Sayfa No
Tablo 2.1.	Akut pankreatit ve komplikasyonları, Atlanta Sınıflaması	12
Tablo 3.1.	Histopatolojik Skorlama Kriterleri	22
Tablo 3.2.	Yağlı Doku Skorlama Kriterleri	22
Tablo 4.1.	Biyokimyasal değişkenlerin gruplara göre değerleri	23
Tablo 4.2.	Biyokimyasal değişkenlere göre grupların ikili karşılaştırılması ve p değerleri	24
Tablo 4.3.	Gruplara göre pankreas dokusunda histopatolojik skorların dağılımı	27
Tablo 4.4.	Gruplara göre peripankreatik yağlı dokuda histopatolojik skorların dağılımı	27
Tablo 4.5.	Histopatolojik değişkenlerin gruplara göre değerleri	28
Tablo 4.6.	Histopatolojik değişkenlere göre grupların ikili karşılaştırılması ve p değerleri	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Abdomenin tam ortasında retroperitoneal yerleşmiş olan pankreas, ana vasküler yapılar ve major organlarla yakın komşuluk içindedir. Pankreasa minör bir travma dahi pankreatik enzimlerin salınımıyla ve hayatı tehdit eden pankreatit ile sonuçlanabilir. Bu nedenle pankreas cerrahların zorunlu olmadıkça dokunmadıkları bir organdır (1).

Akut pankreatit, pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle (alkol, safra taşları, ilaçlar, enfeksiyon gibi) aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi (otodigesyon) ve buna karşı bakteriyel olmayan bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize olup; hafif ödematöz formdan, ağır nekrotizan paterne kadar değişik şiddette seyredabilen, organizmada lokal, bölgesel ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen bir klinik tablodur (2). Pankreatit klinik karakteristiklerine, fizyolojik değişikliklerine ve anamneze dayanarak akut veya kronik olarak ayrılabilir. Akut pankreatit genellikle öncesinde sağlıklı olan kişide semptomların akut olarak ortaya çıkması ve atak geçtikten sonra semptomların kaybolması ile karakterizedir. Kronik pankreatitli hastalarda ise tekrarlayan atak hikayeleriyle birlikte endokrin ve ekzokrin yetersizlik bulguları vardır (3).

İnflamasyon ve sitokinlerin, hastalığın patogenezindeki rolleri ortaya konduktan sonra özellikle son yıllarda, çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır(2). Pankreastaki lokal enflamatuar yanıt interlökin(IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor=PAF) gibi sitokinlerin ve serbest oksijen radikallerinin (SOR), salgılanmasına neden olur. Bu mediatörler lokal enflamatuar yanıtta, sistemik hastalığa geçişte önemli rol oynarlar (4).

Serbest oksijen radikalleri, lipid ve proteinlerin üzerine direkt etkiyle hücre membranı ve fonksiyonlarında bozulmaya, lizozomal enzimlerin serbestleşmesiyle pankreas hücrelerinde hasara yol açarak akut pankreatitin erken ve geç dönemlerinde etkili olurlar (5). Ayrıca inflamatuvar cevap

gelişiminde proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres benzer sinyal iletim yollarını tetikleyerek inflamatuvar reaksiyonu sinerjik şekilde uyarır ve birbirini tetikleyerek akut pankreatitte kısır bir döngü oluşmasına neden olur. Akut pankreatitteki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge, klinik seyirde ve sistemik bulguların ortaya çıkmasında etkili olmaktadır (6).

Tedavide antioksidan ve antiinflamatuvar maddelerin kullanımı konusunda sınırlı sayıda klinik çalışma olmasına rağmen birçok deneysel çalışma mevcuttur. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda; L-sistein(7), trimetazidin(8), N-Asetilsistein(9,15), likopen(10), propolis(11), melatonin(12), pentoksifilin(13), E vitamini(14), C vitamini(15) gibi serbest radikal hasarını önlemeye yönelik antioksidan ve antiinflamatuvar birçok ajan kullanılmış, olumlu sonuçlar alınmış ve bu çalışmalar literatüre girmiştir.

Dekspanthenol (provitamin B5), B kompleks vitaminlerin bir üyesi olan pantotenik asit (vitamin B5)'in alkolik analogudur(16). Dekspanthenol, organizmada enzimatik olarak pantotenik aside dönüşür ve aynı etkiye sahiptir(17). Pantotenik asidin önemi, normal metabolik faaliyetlerin sürdürülmesi için gerekli olan ve biyokimyasal reaksiyonlarda son derece önemli bir rol oynayan "Koenzim-A" nın yapısında yer almasından ileri gelmektedir (18).

Dekspanthenol klinikte uzun yıllardır yara tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda dekspanthenolün glutatyon, koenzim A ve hücrelerde adenzin trifosfat (ATP) sentezini artırmak yoluyla antioksidan etki sağlayarak doku hasarını önlediği ve yara iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca antiinflamatuvar özelliği ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkisi olduğu da yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur(19-22). Bu çalışmada antiinflamatuvar, antioksidan ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkilerinin yanında, yara iyileşmesi üzerine de olumlu etkileri gösterilmiş olan dekspanthenolün, ratlarda oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas 1. ve 2. lomber vertebra hizasında retroperitoneal yerleşimli bir organdır ve duodenumun C şeklindeki halkasından dalağın hilumuna doğru oblik olarak uzanır. Erişkin bir insanda 75-100 gr ağırlığında olup, ortalama 15-20 cm uzunluğundadır. Cerrahlar pankreasta bir patolojinin yerini belirtirken tipik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere dört bölümden bahsederler. Baş duodenum kavsi içinde 2. lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok pankreas başının arka yüzünde derin bir sulkusta ilerleyerek son kısımda pankreas kanalıyla ampulla vateride birleşmek üzere pankreas parankimi içine girer. Pankreas boynu birinci ve ikinci lomber vertebra korpuslarının önünde yer alır ve pankreası yaklaşık olarak iki eşit parçaya ayırır. Künt travmalar pankreas boynunun omurganın önünde ezilmesine neden olarak parankimal ve duktal hasara neden olabilmektedir. Gövde bölümü süperior mezenterik arterin orjininde aortanın üzerinde yer alır. Sol böbreğin önünde kalan küçük bir kısım pankreas kuyruğu olarak adlandırılır ve splenik fleksuranın hemen yanında dalak hilumuna yerleşmiştir (1).

Pankreasın arteriyel kan akımı ana hepatic arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden gelmektedir. Süperior pankreatikoduodenal arter ortak hepatic arterden ayrılan gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter ise süperior mezenterik arterin dallarıdır. Splenik arter pankreasın üst kenarı boyunca pek çok küçük dallar verir. Venler arterlere paralel olarak seyreder, üst pankreatikoduodenal ven vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatikoduodenal lenf bezlerine, daha sonra pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreasın hem sempatik, hem parasempatik innervasyonu vardır. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir. Sinirler genellikle damarları takip ederler (23, 24).

2.2. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas hem ekzokrin hem de endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın bu iki ayrı komponenti sindirim enzimleri ve hormon sekresyonlarını düzenlemek için titiz bir feedback sistemiyle koordineli bir şekilde çalışır. Pankreasın endokrin sekresyonları yaşamın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarındaki glukagon salgılayan alfa hücreleri, insülin salgılayan beta hücreleri, somatostatin salgılayan delta hücreleri ve pankreatik polipeptit salgılayan PP hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi ise asinistür ve günde ortalama 500-800ml berrak, izotonik ve alkali ekzokrin pankreas salgısı vardır. Bu salgının içinde 20'den çok sindirim enzimi bulunur. Tek tip hormon salgılayan özelleşmiş adacık hücrelerinin aksine asiner hücreler her tip enzim sekrete ederler. Çok sayıda enzim içeren zimojen granüller apikal hücre membranına yapışıktır.

Pankreas tarafından aktif formu salgılanan tek enzim pankreatik amilaz olup, diğer proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Tripsinojen, duodenal mukoza hücrelerinde üretilen enterokinaz enzimi tarafından aktif formu olan tripsine dönüşür. Tripsin diğer proteolitik enzimleri aktif hale getirir. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin intestinal kanala dökülüne kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve onun tetiklediği diğer proteolitik enzimler pankreasın otodigesyon sürecini başlatabilir. Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü bu intrapankreatik aktivasyonunu engellemektedir. Pankreas ağır bir şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve proteolitik enzimler aktive olursa otodigesyon süreci başlayıp akut pankreatitle sonuçlanabilir (1, 3).

2.3. Akut Pankreatit

Atlanta konsensusunda yapılan ve bugün de geniş kabul gören tanımıyla akut pankreatit; pankreasın çeşitli derecelerde etkilendiği, buna lokal doku ve uzak organ sistemlerinin iştirak edebildiği, buna eşlik eden kan ve / veya idrarda

artmış pankreas enzim düzeyleri ile ilişkili 'inflamatuar bir proçes' olarak kabul edilmiştir (25,26).

2.3.1. Etyoloji

Nedenin saptanması tanısal değerlendirmede temel bileşenlerden biridir. Birincisi tedaviyi yönlendirmede önemlidir, ikincisi etyolojinin tespit edilip düzeltilmesi tekrarlayan ataklarının önüne geçilmesini sağlar(27). Safra yolu taşları ve alkol en önemli iki nedendir ve tüm akut pankreatit vakalarının % 80-90'ından sorumludur(1). Hastalığın bu en sık görülen iki nedeninin birbirlerine göreceli oranları hasta popülasyonuna göre değişir. Ülkemizde akut pankreatitin önde gelen nedeni safra taşlarıdır(28,29).

Akut pankreatit nedenleri (27-30);

- 1) Safra taşları
- 2) Alkolizm
- 3) Travma
 - a. Abdominal künt ve delici travma,
 - b. Cerrahi girişimler, ERCP sonrası
- 4) Hiperparatiroidi / Hiperkalsemi
- 5) Hiperlipidemi
- 6) Hereditör pankreatit
- 7) Enfeksiyonlar
 - a. Viral: Kabakulak, Koksaki-B virüsü, Mikoplazma pnömonia
 - b. Parazitik: Askaris, Klonorsis
 - c. Fungal
 - d. Bakteriyel
- 8) Mekanik obstruksiyon
 - a. Tümör
 - b. Pankreas divisium
 - c. Duodenal obstruksiyon
- 9) İlaçlar
 - a. Antibiyotikler: Sulfonamidler, Tetrasiklin

- b. Kalsiyum
- c. Kardiyovasküler: Klonidin, Kinidin, Warfarin
- d. Diüretikler: Furosemid, Tiazidler, Etakrinik asid, Diazoksid
- e. Steroidler: Östrojen, Glukokortikoidler
- f. Diğerleri: Azathioprin, Simetidin, Metildopa, Valproik asit

10) Gebelik

11) Akrep zehiri (Tityus trinitatis)

12) Vasküler nedenler (vaskülitler, arterioembolizm v.b.)

13) İdiopatik

2.3.2. Patogenez

Akut pankreatit patogenezini multifaktoriyeldir ve hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Safra taşı olanların % 3-7'sinde, alkoliklerin %10'unda ve hiperkalsemili hastaların sadece %1-2'sinde pankreatit gelişmesi bunun bir göstergesidir (30).

Primer Olaylar

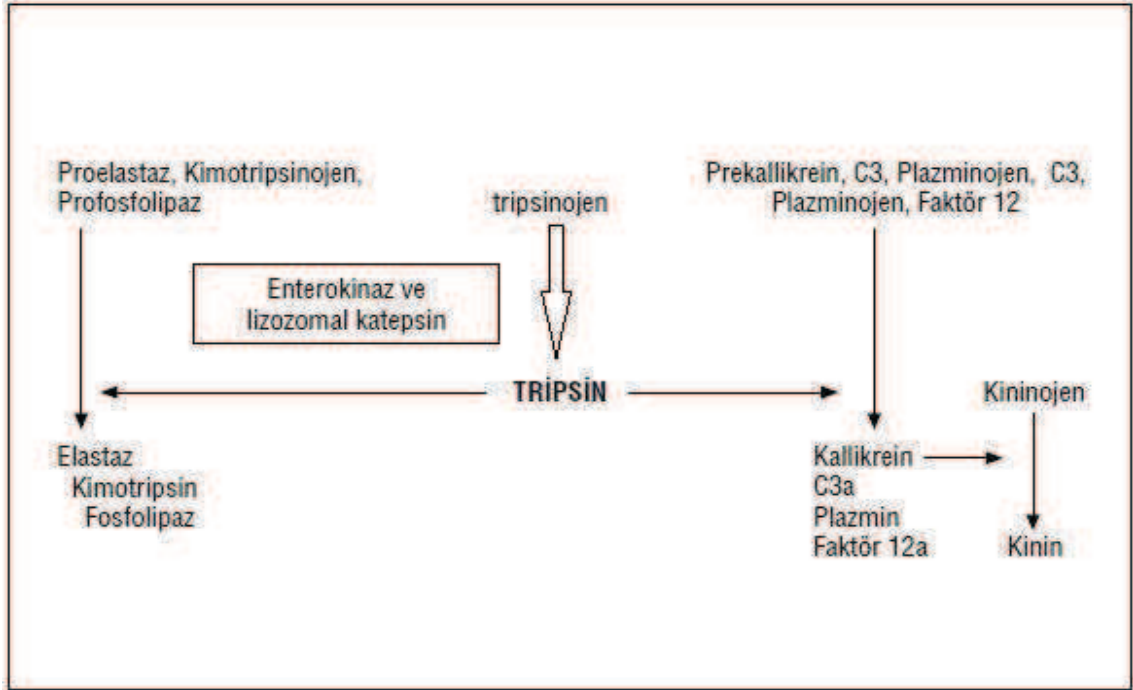
Genel olarak pankreatitin zimojen enzimlerin pankreas içi aktivasyonu, asiner hücre hasarı, aktivatör protein-1 (AP-1) ve nükleer faktör kappa B (NF-KB) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır (1). İlk aşamada tetikleyici bir faktör mevcuttur ancak etyolojide rol alan faktörlerin, akut pankreatitdeki inflamasyon kaskadını nasıl harekete geçirdikleri ve niçin her durumda harekete geçirmediği bilinmemektedir. İlk tetikleyicinin safra reflüsü, duodenal reflü, pankreatik iskemi, pankreatik kanal permeabilite artışı, ortak kanal / pankreatik kanal tıkanması faktörlerinden biri veya birkaçı olduğu yönünde hipotezler ve bunlara karşı çıkan antitezler mevcuttur (31).

Pankreatiti başlatan mekanik faktörler tam aydınlatılamamış olmasına rağmen Steer ve Saluja'nın **ko-lokalizasyon teorisi** akut pankreatitin hücresel mekanizması olarak kabul görmüştür. Normal pankreasta, asiner hücre sitoplazmasında inaktif sindirim zimojenleri (proenzimler) ile lizozomal hidrolazlar farklı organellerde ayrı ayrı bulunurlar. Ancak, duktal obstrüksiyona

cevap olarak hipersekresyon veya hücrel hasar ile bu iki madde grupları pankreatik asiner hücre içinde vakuoler yapılar halinde hatalı olarak birlikte bulunabilirler (ko-lokalizasyon). Vakouller içindeki tripsinojen, lizozomal hidrolaz Katepsin B yardımıyla tripsinojen aktivatör peptide dönüşür ve vakuoller rüptüre olarak aktif tripsinojen ortama salınır (1). Aktif tripsinojen daha çok tripsin üretimine neden olur, bu da fosfolipaz, kimotripsin, karboksipeptidaz, elastaz gibi diğer enzimleri aktif hale getirir. Sonuçta aktive olmuş proteazlar pankreas intertisyumuna sızar. Pankreas intertisyumuna, oradan retroperitona, peritoneal kaviteye ve sirkülasyona sızan enzimler otosindirim sonucunda nekrotizan hasar oluştururlar (32, 33).

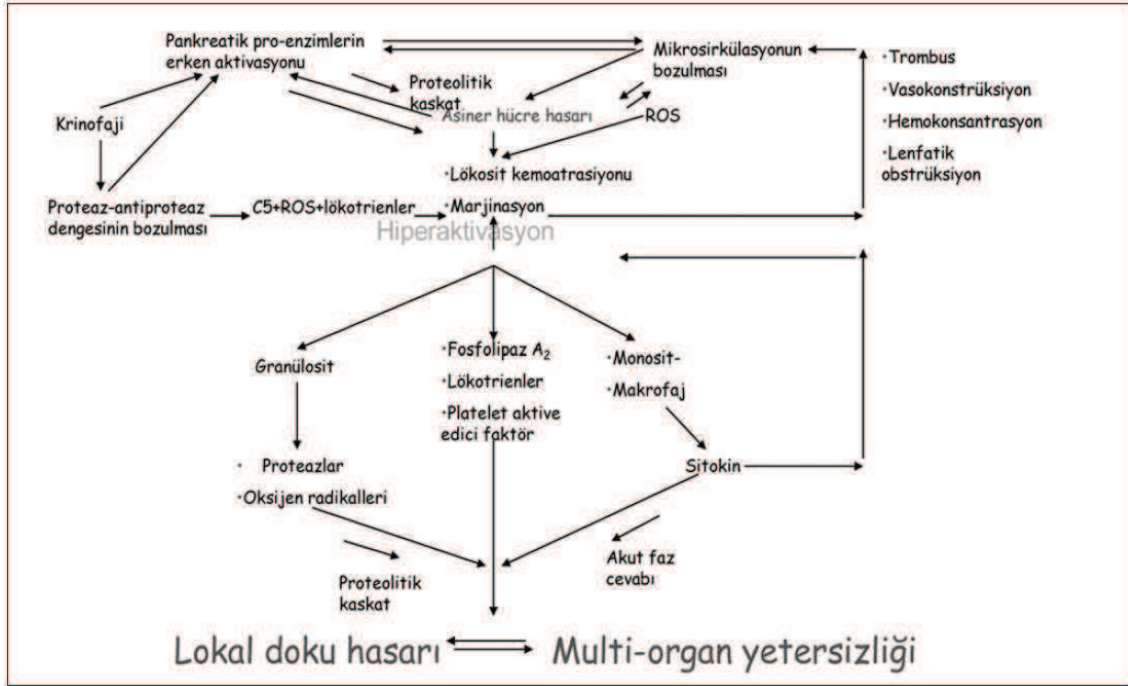
Sekonder Olaylar

Pankreas içinde sindirim enzimlerinin aktivasyonu komplike akut pankreatit patogenezinin sadece bir kısmını açıklayabilmektedir. Aktive olan tripsin diğer proteazlarda artışın yanında, kompleman ve komplemanlı kaskadlar, kallikrein-kinin, koagulasyon ve fibrinoliz gibi diğer kaskadları da (Şekil 2.1) aktive eder (1, 33).



Şekil 2.1. Pankreatik enzimler ve kaskad sistemlerinin aktivasyonu(28).

Proteolitik kaskada ek olarak asiner hücre hasarını takiben oluşan inflamatuvar hücrelerin hiperaktivasyonu, mikrosirkülasyonun bozulması, proinflamatuvar sitokin ve diğer kaskad sistemlerinin aktivasyonu, ortaya çıkan birçok inflamatuvar mediyatör ve reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) salınımı lokal doku hasarından, multiorgan yetmezliğine gidebilecek geniş bir klinik tablodan (Şekil 2.2) sorumlu tutulmaktadır (34).



Şekil 2.2. Akut pankreatitte sekonder olaylar (34).

Son birkaç yılda pankreatit ve buna bağlı gelişen akciğer ve uzak organ hasarıyla ilgili faktörler hızla artmıştır. Bunlar; TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, PAF, substans P, adezyon molekülleri (hücre içi adezyon molekülü 1 [ICAM-1] ve selektinler), C5a, CCR 1 reseptörü ve ligandları, monosit kemotaktik protein1 (MCP-1), granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF), siklooksijenaz 2 (COX-2), prostoglandin E1 (PGE1), nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen ürünleridir(1).

TNF- α ; polimorfonüveli lökosit aktivasyonu, migrasyonu, degranülasyonu ve süperoksit yapımında artma, makrofaj diferansiasyonunda artış, akut faz reaktanlarının yapımında, koagülasyon aktivitesinde ve vasküler endotel

permeabilitesinde artışa neden olabilmektedir. TNF- α ve IL-1 enfeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak ortaya çıkan sitokinler olup, akut pankreatitte de ateş, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok gibi bir çok bulgudan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Bu lökosit ürünleri damar duvarına doğrudan etkiyle damar duvar geçirgenliğini arttırıp, ödem ve trombüs oluşumuna yol açarak pankreas mikrosirkülasyonunu bozarlar (35). Kapiller permabiliteyi arttırarak özellikle Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. TNF- α , IL-6 indüksiyonu da yapar. IL-6 hepatositlerde C-reaktif protein, fibrinojen ve α 1 antitripsin gibi akut faz reaktanlarının sentezini artırır, albumin sentezini azaltır. Şiddetli ve komplike akut pankreatitlerde IL-6'nın yükseldiği, hafif akut pankreatitte ise normal yada az artmış olduğu görülmüştür. Bunlardan başka IL-8 ve IL-10'un da akut pankreatitte arttığı tesbit edilmiştir (35-37).

Akut pankreatitte sistemik etkilerin oluşmasında suçlanan bir mediatörde Fosfolipaz-A2 (FLA2)'dir. Fosfolipaz A2, hücre membranındaki yağ asidlerini fosfolipidlerden ayıran, dokuda sitotoksik lisofosfolipidlerin artışına yol açan, hidrolitik bir enzimdir. Tip-1 FLA2 pankreas kaynaklıdır ve zimogen şeklinde pankreasta bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda granülosit aktivasyonunun FLA2'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Bu enzimin ölçümü akut pankreatitin şiddeti hakkında bilgi verebilmektedir (38).

Suçlanan bir başka mediatör ise akut pankreatitte sentezi artan Trombosit aktive edici faktördür(PAF). TNF α , lökotrienler, bradikinin, serbest oksijen radikalleri ve histamin PAF sentezini arttırmaktadır(39). PAF aktive olunca doku aralığına ve endotel hücrelerine nötrofil migrasyonu olmakta böylelikle doku ve organ hasarı meydana gelmektedir. Ayrıca PAF, bronkokonstrüksiyona ve pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır(35).

Bu sitokinlerin etkisi ile vücutta abartılı bir immun cevap oluşmakta ve bu abartılmış immun yanıtla sepsiste olduğu gibi birçok sistemik bulgular oluşmaktadır(37). Pankreatitin şiddetli olduğu durumlarda aşırı lökosit aktivasyonu ile birlikte mononükleer fagositik sistemde de bozulma meydana gelmekte ve sistemik komplikasyonların gelişimini kolaylaştırmaktadır(40).

Deneysel çalışmalarda pankreatitte bu sitokinlerin etkinliğinin azaltılması veya oluşumunun engellenmesi ile uzak organ işlev bozukluğu azaltılabilmış, sağkalım uzamıştır(35).

Aktive edilmiş polimorfonükleer granüositlerden salınan inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra, serbest oksijen radikalleri ve başlıcası granüosit elastaz olan potent lizozomal proteazlar hem lokal çevrede hem de sistemik olarak yaygın hasar oluştururlar. Bu okside edici ajanlar $\alpha 1$ antitripsin ve $\alpha 2$ makroglobulin gibi birçok proteaz inhibitör sistemi inaktive ederler (37, 41). Akut pankreatitte pankreatik proteazların peritoneal bölgeye ve buradan sistemik dolaşıma geçişi arttığı için de antiproteazlarda yetersizlik sözkonusu olmaktadır. $\alpha 2$ makroglobulinde % 30'luk azalmanın koagülasyon, kompleman ve kinin kallikrein sisteminin aktivasyonuna yol açtığı deneysel çalışmalarda invitro olarak gösterilmiştir (36, 41).

Mikrosirkülatuvar değişiklikler (vazokonstrüksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma ve progressif iskemi), akut pankreatitin deneysel modellerinde erken evrede oluşmaktadır. Dokudaki ödem ve beraberinde mikrosirkülasyonda bozulma ile birlikte hücre düzeyinde gelişen iskemi de serbest oksijen radikallerinin artmasına neden olarak pankreatiti ilerleten bir faktör olarak karşımıza çıkar (42). Bir dokuda kan akımında azalma olduğunda, dokunun oksijen kullanımı ve ATP üretimi sınırlanmaktadır. Hücre içi ATP azalması AMP'yi artırır, AMP'nin artması da adenosin, inosin ve hipoksantine dönüşerek serbest radikal üretimine kaynak olmaktadır.

İskemi \Rightarrow ATP \Rightarrow AMP \Rightarrow Adenosin \Rightarrow İnosin \Rightarrow Hipoksantin \Rightarrow O₂ ve XO \Rightarrow O₂⁻

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve lizozomların membranlarındaki fosfolipidlere etki ederek lipid peroksidasyonuna, lizozomal enzimlerin açığa çıkmasına, dolayısıyla da hücre bütünlüğünün bozulmasına yol açar (1,28). Lipid peroksidasyonu membran yapısını bozmaktan başka, oluşan lipid peroksidler, iltihap hücrelerine karşı kemotaktik oldukları için bu hücreleri dokuya çekerek inflamatuvar reaksiyona da katkıda bulunurlar(43). Oksidatif stres ve lipid peroksidasyon ürünleri ayrıca mitokondriyal respiratuvar zincirde de

bozukluğa yol açıp, hücrel enerji homeostazını da bozmakta ve daha fazla serbest oksijen radikali oluşumuna yol açmaktadırlar. Deneysel pankreatit modellerinde pankreatit şiddeti ile oksidatif stres arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (44,45). Buna ilave olarak akut pankreatitte serbest oksijen radikalleri salınımının yalnızca pankreasta olmayıp, karaciğer ve böbrekte de meydana geldiği bildirilmiştir(43).

Ağır akut pankreatitin patofizyolojisine baktığımızda pankreastan sindirim enzimlerinin salgılanması olmaksızın, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ile karakterize sepsis, multitravma, yanıklar ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi durumlarla benzerlik gösterdiğini görmekteyiz. Asiner hücre hasarını takiben, proinflamatuvar sitokin kaskadı oluşmaktadır, buna karşı vücutta oluşan ilk fizyolojik koruyucu cevap lokalize inflamasyondur ve genellikle hasarın olduğu alanda sınırlı kalmaktadır. Ancak lokal kontrolün kaybolması, inflamatuvar hücrelerin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonuna, inflamatuvar sitokinlerin ve serbest oksijen radikallerinin aşırı salınmasına yol açar. Bu durum klinik olarak SIRS şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu inflamatuvar cevabın çok şiddetli olması ise akut akciğer hasarı, renal yetmezlik gibi uzak organlarda hasarlara, şok ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilmektedir (46-47).

Proinflamatuvar sitokinler açısından SIRS 3 kategoride incelenebilir (48).

Evre 1: Enflamasyon alanında, hasara veya enfeksiyona cevap olarak sitokinlerin üretimi

Evre 2: Dolaşıma, koruyucu amaçlı az miktarda sitokin salınımı

Evre 3: Sitokinlerin koruyuculuktan ziyade yıkıcı role dönüşmesi ve yoğun sistemik reaksiyon sonucunda homeostasis'de başarısızlık olması.

2.3.3. Sınıflandırma ve klinik tablolar

İlk uluslararası pankreatit sınıflaması 1963 yılında Marsilya Sempozyumu'nda bildirilmiş, pankreatitler; akut, nüks eden akut, kronik ve nüks eden kronik pankreatit olmak üzere 4 grupta sınıflandırılmıştır. 1983 ve 1984 yıllarında Cambridge ve Marsilya'da yapılan toplantılarda önceki sınıflamalara göre daha basit bir sınıflama yapılarak pankreatitler akut ve kronik pankreatit

olmak üzere 2 ana grupta toplanmıştır (29,49). Beger ve Buchler 1991’de Ulm konferansında akut pankreatitli hastaları; interstisyel ödematöz pankreatit, nekrotizan pankreatit (steril ve infekte), pankreatik apse ve pankreatik psödokist olarak sınıflamışlar ve pankreatik nekroz kavramını yeni bir kriter olarak önermişlerdir (25). Tanımlamalar ve öneriler karmaşası ard arda gelince 1992 yılında Atlanta’da uluslararası bir konsensus konferansı yapılmış, burada akut pankreatitin tanımı, sınıflandırılması, organ yetmezlikleri ve sistemik komplikasyonları, lokal komplikasyonları tanımlanmış ve ortak bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 2.1.) (25,26).

Tablo 2.1. Akut pankreatit ve komplikasyonları, Atlanta Sınıflaması (50).

Akut pankreatit (AP)	Pankreasın diğer çevresel veya uzak organ sistemlerinin farklı düzeylerde etkilendiği akut enflamatuvar süreci.
Hafif AP	Minimal organ yetersizliği ve sorunsuz iyileşmeyle birlikte; şiddetli AP’nin özellikleri bulunmaz. Kontrastlı BT’de pankreas parenkimi genellikle normal kontrast tutar.
Ağır AP	Organ yetersizliği ve/veya nekroz, apse veya psödokist gibi lokal komplikasyonlarla birlikte görülür.
Ağır AP göstergeleri	Ranson skoru ≥ 3 veya APACHE II skoru ≥ 8
Organ yetersizliği ve sistemik komplikasyonlar	
Şok	Sistolik kan basıncı < 90 mmHg
Solunum yetersizliği	$PaO_2 \leq 60$ mmHg
Böbrek yetersizliği	Kreatinin ≥ 117 $\mu\text{mol} / \text{l}$ veya rehidratasyon sonrası ≤ 2 mg/dl
Gastrointestinal kanama	24 saat içinde 500 ml
Yaygın intravasküler koagülöpati	Trombosit $\leq 100,000$; fibrinojen < 1 g/l ve fibrin yıkım ürünleri > 80 $\mu\text{g/l}$
Ciddi metabolik bozukluklar	Kalsiyum ≤ 1.87 mmol /l veya ≤ 7.5 mg/dl
Lokal komplikasyonlar	
Akut sıvı koleksiyonları	Akut pankreatitin erken döneminde gelişir, pankreasın içinde veya yakınındadır ve hiçbir zaman fibröz doku granülasyonunundan oluşan bir duvarı olmaz. Hastaların yaklaşık yarısında spontan gerileme görülür; diğer yarıdaysa akut sıvı koleksiyonu pankreas apsesine veya psödokiste dönüşür.
Pankreas nekrozu	Diffüz veya fokal, tipik olarak da peripankreatik yağ dokusu nekrozuyla birlikte görülen ölü pankreas dokusu. Kontrast tutmayan pankreas parenkiminin > 3 cm olması veya pankreas alanının % 30’dan fazlasının tutulması.
Akut psödokist	Fibröz veya granülasyon dokusuyla çevrili, akut pankreatit, pankreas travması veya kronik pankreatit sonucunda ve belirtilerin başlangıcından en az 4 hafta sonra ortaya çıkan, yuvarlak veya oval, çoğunlukla steril pankreas sıvısı koleksiyonu; Pü içerdiğinde bu lezyona “pankreas apsesi” adı verilir.
Pankreatik apse	Sınırlı ve genellikle pankreas komşuluğunda yerleşik, az miktarda pankreas nekrozu içeren veya hiç içermeyen, akut pankreatit veya pankreas travması sonrası ortaya çıkan intraabdominal pü koleksiyonu. Başlangıçtan itibaren genellikle 4. haftada veya daha sonrasında ortaya çıkar. Pankreas apsesi ve infekte pankreas nekrozu klinik tanım ve nekrozun düzeyi yönünde farklıdır.

Toplantının bugün de geniş kabul gören sonucuna göre akut pankreatitler klinik olarak; minimal organ yetersizliği ve sorunsuz iyileşme ile birlikteyse **hafif**,

nekroz, psödokist, apse gibi lokal komplikasyonlar veya sistemik komplikasyonlar veya organ yetersizliği bulguları varsa **ağır** olarak sınıflandırılmıştır (25,26).

Pankreatitler morfolojik olarak ise **ödematoz** ve **nekrotizan** pankreatitler şeklinde sınıflanır. Genellikle ödematoz pankreatitler hafif, nekrotizan pankreatitler ise ağır pankreatit olarak ele alınmakla beraber bazen ödematoz pankreatitin kliniğe yansması ağır, nekrotizan pankreatitin kliniğe yansması ise hafif pankreatit şeklinde olabilmektedir (50). Etyolojiye bakılmaksızın akut pankreatitin başlangıcında benzer kaskad olaylar vardır, ancak kimde ödematoz, kimde nekrotizan pankreatit gelişeceği önceden bilinmemektedir (30).

Ödematoz (hafif) akut pankreatit

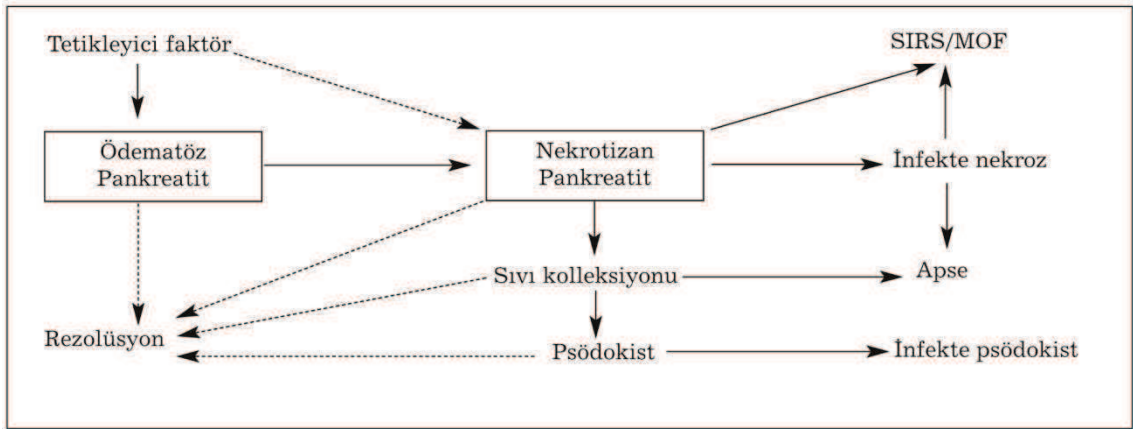
- Tanım: Çok hafif organ yetmezliğine sebep olan ve sorunsuz iyileşen pankreatittir.
- Klinik: Fizik bulgu yok ya da zayıf; Ranson skoru < 2 , APACHE < 7 ; 48-72 saat içinde düzelme başlamazsa ek tetkikler gerekir.
- Patoloji: Sıklıkla; interstisiyel ödem +/- peripankreatik yağ nekrozu; daha nadiren mikroskopik parenkimal nekroz alanları.
- Radyoloji: BT çekilirse pankreas parenkiminde kontrast tutulumu normal (50).

Nekrotizan (ağır) akut pankreatit

- Tanım: Organ yetmezliği ve/veya yerel komplikasyonlar (nekroz, apse veya psödokist) ile ilişkili pankreatittir.
- Klinik: Ranson skoru > 3 , APACHE > 8 , yanlarda ekimoz (Grey-Turner), periumbilikal ekimoz (Cullen), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişebilir, organ yetmezlikleri ve/veya sistemik komplikasyonlar eşlik eder.

- Patoloji: Sıklıkla; pankreas ve peripankreatik yağ nekrozu; daha nadiren interstisyel (ödematöz) pankreatit.
- Radyoloji: Dinamik kontrastlı BT'de nekroz, fokal veya diffüz, kontrast tutmayan, sınırları belirgin, 3 cm veya daha büyük çapta veya pankreasın alanının % 30'undan fazlasını kapsayan bölgeler olmalıdır (50).

Akut pankreatit, bölgesel organlarda ve/veya diğer organ sistemlerinde değişik derecelerde etkilenme ve klinik görünümlere neden olabilmektedir (Şekil 2.3).



SIRS(Systemic İnflammatory Response Syndrome): Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

MOF(Multiple Organ Failure): Çoklu organ yetmezliği

Şekil 2.3. Ödematöz ve nekrotizan pankreatitte klinik görünümler (51).

Ödematöz pankreatitler genellikle destek tedavisinin yeterli olduğu, kendiliğinden gerileyen bir hastalık süreciyle sonlanırlar. Nekrotizan pankreatitler ise klinik olarak ağır pankreatitler olup, çoğunlukla lokal ve sistemik komplikasyonların birlikte olduğu multisistemik toksik bir tablo vardır (51).

Şiddetli akut pankreatit 2 aşamalı sistemik bir hastalıktır. İlk aşama genellikle atağın ilk 7-14 günü olup, yaygın pankreas inflamasyonu ve/veya nekroz oluşmakta, sonrasında organ disfonksiyonu ve çoklu organ yetmezlik sendromuna (MODS) ilerleyebilen SIRS ile sonuçlanabilmektedir. Eğer ilk aşama bireyin doğal savunma mekanizmalarıyla veya terapötik müdahaleler ile geriye döndürülemezse, atağın ikinci aşaması başlar. İkinci aşama enfekte

pankreas nekrozu ve sıvı kolleksiyon oluşumu ile karakterize, sepsis, MODS ve ölümlü sonuçlanabilen bir süreçtir. Şiddetli akut pankreatitte pankreatik şok ve akut pulmoner trombohemoraji erken ölüm nedenleridir. İlk 7 gün içinde ölümlerin %75'nin nedeni pulmoner ödem ve pulmoner konjesyon iken, sonraki dönemde ölümlerin %77'si pankreas apsesine, MODS'a, pürülan peritonit ve eroziv hemorajiye bağlıdır. Tanısı konulan tüm pankreatit olgularında mortalite %15, orta dereceli SIRS tanısı alan pankreatitlerde mortalite %10-15, şiddetli pankreatitlerde mortalite %15-40, enfekte nekrotizan pankreatitte mortalite %40-70'dir (34).

2.4. Deneysel akut pankreatit modelleri

Akut pankreatitin farklı özelliklerini araştırmak için farklı modeller geliştirilmiştir. Mevcut modeller şöyle sıralanabilir (52,53) :

- 1) Diyet ile oluşturulan modeller (kolinden fakir, etyoninden zengin diyet gibi)
- 2) Sekresyon uyarıcı ile oluşturulan modeller (Serülein, alkol gibi)
- 3) Duktus ligasyon modelleri
- 4) Kapalı duodenal ans modeli
- 5) Vasküler modeller (mikrosferler)
- 6) İmmunolojik modeller
- 7) Toksinlerle oluşturulan modeller
- 8) Moleküler biyolojik modeller
- 9) Duktus enjeksiyon modelleri (Glukodeoksikolikasit (GDOK), sodyum-taurokolat, safra)
- 10) Boston modeli (düşük doz GDOK+ intravenöz serulein enjeksiyonu)

Bu çalışmada kullanılan L-Arginin modelinde ise; temel aminoasitlerin yüksek dozda rat pankreasında hasar oluşturarak akut pankreatit tablosunun gelişmesine neden oldukları yapılan deneysel çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir. L-Arginin ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modeli Mizunuma ve ark. tarafından geliştirilmiş bir modeldir (54). L-argininin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben peritoneal makrofajların uyarılması ve şiddetli pankreas hasarında makrofaj/monositlerin aktive olmasının rol oynadığı ileri

sürülmektedir. Czako ve ark. (55) yapmış oldukları deneysel çalışmada; L-argininin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben geri dönüşlü akut nekrotizan pankreatit geliştiğini gösterdiler. L-arginin verilmesini takiben serum amilaz seviyesinin yükselmeye başlayarak 24. saatte en üst seviyeye ulaştığı ve takip eden saatlerde tedrici olarak düşüş kaydedip 48. saatte kontrol grubu ile aynı değerlere indiği tespit edildi.

Yüksek doz L-Arginin verilmesi suretiyle akut nekrotizan pankreatit gelişmektedir. Doz bağımlı olarak asiner hücre nekrozu yapması bir avantajdır. Akut pankreatitin erken ve geç fazlarını araştırmak amacı için uygun bir modeldir. Bu model ekstrapankreatik organ hasarı ve mekanizmalarını araştırmak için de uygundur

2.5. Antioksidan sistemler

Hücre, serbest oksijen radikallerinin toksik etkilerinden korunabilmek için, enzimatik ve nonenzimatik çeşitli antioksidan mekanizmalar geliştirmiştir. Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimatik; glutatyon, selenyum, karoten, askorbik asit ve α - tokoferol ise nonenzimatik antioksidanlardır (56).

Redükte Glutatyon (GSH), karaciğerde sentezlenebilen bir tripeptittir, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur, fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. Proteinlerdeki sülfidril gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Redükte Glutatyon ayrıca yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve aminoasitlerin membranlardan transportunu da sağlar (57).

Glutatyon peroksidaz (GPx) sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. GPx, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. "Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz" adı verilen bir enzim monomerik yapıdadır ve esas olarak membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger, membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğunda membranı peroksidasyona karşı korur (57). GPx, hidroperoksitlerin

indirgenmesi sonucu oluşan okside glutatyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder (58).

2.6. Dekspantenol

Dekspantenol (butanamide, provitamin B5, pantotenil alkol), B kompleks vitaminlerin bir üyesi olan pantotenik asidin (vitamin B5) alkolik analogudur (16). Dekspantenol pantotenik asidin biyolojik olarak aktif formudur, oral ya da parenteral yollarla verildiğinde karaciğerde enzimatik olarak pantotenik aside oksitlenir ve koenzim A'nın yapısına girerek dokulara dağılır (18). Dekspantenol suda ve alkolde çözünür, pratik olarak yağda çözünmez ve sıvılarda pantotenik asitin en stabil formudur (59,60).

Koenzim-A'nın bileşimine giren pantotenik asit, çeşitli metabolik proseslere katılır. Koenzim-A; asetilkoenzim-A şeklinde karbonhidrat metabolizmasında, asetilkolin sentezinde, kolesterol sentezinde, adrenal korteksindeki steroid hormonların sentezinde, ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin karaciğerde asetilasyonunda ve onların tiamin fosfatın da katıldığı oksidatif dekarboksilasyon suretiyle biyotransformasyonunda, ayrıca süksinilkoenzim-A şeklinde sitrik asit siklusunda ve Hem sentezinde rol oynar(18).

Pantotenik asit, redükte glutatyon, Koenzim-A ve hücredeki ATP sentezinde artışa neden olur. Redükte glutatyon ve glutatyon bağımlı peroksidazlar oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna karşı en önemli koruyucu sistemdir(19-20). Pantotenik asitin aynı zamanda antiinflamatuvar etkinliğinin de olduğu gösterilmiştir. Bu etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamış fakat granüositlerden myeloperoksidaz salınımını azalttığı saptanmıştır. Aktive granüositler serbest oksijen radikallerinin üretimiyle oluşan inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Bu nedenle romatoid artrit tedavisinde de pantotenik asit kullanılmış, sabah tutukluğu ve ağrıda plasebo grubuna göre önemli ölçüde azalmıştır(22,61).

Dekspantenol yetiskinlerde sistemik endikasyonlarda 250-500 mg/gün dozlarda IV/IM olarak uygulanabilir. Dekspantenolün klinikte kullanım endikasyonları(17):

- Sistemik; Barsak atonisi, enterit, kolit, bacak ülserleri, yanıcı ayak sendromu, akut ve kronik farenjit, larenjit, trakeit, aft, stomatit.
- Topikal; Larenjit, trakeit, aft, stomatit, pişik, küçük yara ve sıyrıklar, anal fissür, meme başı çatlakları, yanıklar, geniş yüzeyli deri lezyonları, enfekte olmamış yaralar, korneal ve konjuktival lezyonlar.

Kontrendikasyonları ise hemofili ve mekanik tıkanıklığa bağlı ileusdur.

Son yıllarda dekspantenolün antiinflamatuvar, antioksidan ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkileri olduğunu gösteren birçok deneysel çalışma yayınlanmıştır(19-22, 61-65). Yapılan literatür taramasında dekspantenolün daha önce klinik ve deneysel akut pankreatit çalışmalarında kullanılmadığı görüldü ve deneysel akut pankreatit modelinde tedaviye olabilecek katkısının araştırılması amaçlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın onayı ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü'nün izni alınarak, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Denekler

Çalışmada ağırlıkları 180-220 gr. arasında değişen 40 Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Denekler çalışma boyunca sabit oda ısı ve nem ortamında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık periyotlar halinde, her kafeste 5 denek olacak şekilde korundu. Deney süresince standart rat yemi ve su ile beslendi.

3.2. İlaçlar

L-Arginine (Havan Kimya, İstanbul, Türkiye)

Dekspantenol (Bepanthe® ampul, Bayer, Türkiye)

Ketamin (Ketalar® flakon, 50 mg/ml, Eczacıbaşı, İstanbul)

Ksilazin (Ksilazol® flakon, 20mg/ml, Provet, İstanbul)

3.3. Deneysel Akut Pankreatit Modeli Oluşturulması

Bu çalışmada 400mg/100gr dozunda %20'lik 0.15 M NaCl ile hazırlanmış L-Arginin birer saat arayla iki doz intraperitoneal uygulandı, ardından 24. ve 48. saalarda 400mg/100gr dozu tekrarlanarak şiddetli akut pankreatit oluşturulması amaçlandı.

3.4. Çalışma Grupları

40 rat 4 eşit gruba bölündü (n=10).

Grup 1 (Sham grubu): 0. 12. 24. 36. 48. ve 60. saatlerde yalnız intraperitoneal %0,9 NaCl enjeksiyonu yapıldı.

Grup 2 (Pankreatit grubu): 400mg/100gr dozunda %20'lik 0,15 M NaCl ile hazırlanmış L-Arginin birer saat arayla iki doz intraperitoneal uygulandı, ardından 24. ve 48. saatlerde aynı doz tekrarlandı.

Grup 3 (Pankreatit + 250mg/kg Dekspantenol): 400mg/100gr dozunda %20'lik 0,15 M NaCl ile hazırlanmış L-Arginin birer saat arayla iki doz intraperitoneal uygulandı, ardından 24. ve 48. saatlerde aynı doz tekrarlandı. İlk L-Arginin dozundan sonraki 12. 24. 36. 48. ve 60. saatlerde 250mg/kg dozunda Dekspantenol intraperitoneal uygulandı.

Grup 4 (Pankreatit + 500mg/kg Dekspantenol): 400mg/100gr dozunda %20'lik 0.15 M NaCl ile hazırlanmış L-Arginin birer saat arayla iki doz intraperitoneal uygulandı, ardından 24. ve 48. saatlerde aynı doz tekrarlandı. İlk L-Arginin dozundan sonraki 12. 24. 36. 48. ve 60. saatlerde 500mg/kg dozunda Dekspantenol intraperitoneal uygulandı.

3.5. Doku ve Biyokimya Örneklerinin Alınması

Tüm ratlara 72. saatin sonunda 50 mg/kg ketamin HCl ve 5 mg/kg ksilazin HCl ile intramuskuler yoldan genel anestezi uygulandı. Anestezi derinliği kontrol edildikten sonra laparotomi yapıldı. Pankreas ve peripankreatik yağlı dokular alındıktan sonra, tüm ratlar intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi. Pankreas ve peripankreatik yağlı dokular %10'luk formalin dolu kaba konuldu. Alınan kan örneklerinin 4 ml'si standart düz tüpe, 2 ml'si EDTA'lı tüpe kondu. Standart düz tüpe alınan kan örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı.

3.6. Biyokimyasal İncelemeler

Biyokimyasal incelemeler Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Deneklerden alınan kan örneklerinden standart düz tüpe alınan kanın plazmasında Amilaz, ALT, AST, LDH ve CRP düzeyleri, EDTA'lı tüpe alınan kan ile lökosit sayısı çalışıldı.

Amilaz, ALT, AST ve LDH düzeyi COBAS INTEGRA 600 Roche (İsviçre) otoanalizatör ile, CRP düzeyi BECKMAN COULTER IMAGE (ABD) cihazı ile nefelometrik olarak, lökosit sayısı BECKMAN COULTER HMX (ABD) kan sayım cihazında analiz edildi. Tetkik sonuçlarında serum Amilaz, ALT, AST, LDH düzeyleri U/L olarak; CRP düzeyleri mg/dl olarak, lökosit sayısı $\times 10^3/uL$ olarak verildi.

3.7. Histopatolojik İncelemeler

Fikse edilmiş dokular (%10 formalinde) rutin doku takibine alındı. Parafine gömülen dokulardan elde edilen 3 μ m kalınlığındaki kesitler Hematoksilen+Eosin boyası ile boyandı. Tüm örnekler tek patolog tarafından gruplar bilinmeden ışık mikroskopunda (Carl Zeiss Axioscope fotomikroskop) değerlendirildi. Bu ışık mikroskopuna bağlı sistemden fotoğraflar çekildi (Carl Zeiss AxioCam ICc3 3.3 Mp digital kamera ve Carl Zeiss AxioVision software). Pankreas dokusunda histopatolojik skorlama kriterleri olarak; ödem, asiner hücre nekrozu, hemoraji, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon alındı (Tablo 3.1.). Yağlı dokuyu değerlendirmek için yağlı dokuda inflamasyon ve yağ nekrozunu içeren farklı bir skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 3.2.).

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmada veriler IBM SPSS 20 programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk testi) incelendi. Bütün değişkenlerin dağılımı normal dağılıma uymadığından gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama \pm standart sapma ve ortanca (çeyreklikler) verildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltilmesi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0,0083$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3.1. Histopatolojik Skorlama Kriterleri

ÖDEM

0	Yok
1	İnterlobler septalarda fokal genişleme
2	İnterlobler septalarda diffüz genişleme
3	İnterlobler septalarda diffüz, interasiner septalarda fokal genişleme
4	İnterlobler septalarda diffüz, interasiner septalarda diffüz genişleme
5	+hücreler arası mesafede genişleme

ASİNER HÜCRE NEKROZU

0	Yok
1	1-4 nekrotik hücre
2	5-10 nekrotik hücre
3	11-16 nekrotik hücre
4	>16 nekrotik hücre

HEMORAJİ

0	Yok
1	Bir alanda
2	İki alanda
3	Üç alanda
4	Dört alandan daha fazlasında

İNFLAMASYON VE PERİVASKÜLER İNFİLTRASYON

0	0-1 intralobüler veya perivasküler lökosit
1	2-5 intralobüler veya perivasküler lökosit
2	6-11 intralobüler veya perivasküler lökosit
3	12-20 intralobüler veya perivasküler lökosit
4	>20 lökosit veya yaygın mikroapseler

Tablo 3.2. Yağlı Doku Skorlama Kriterleri

YAĞLI DOKUDA İNFLAMASYON

0	Yok
1	Minimum (<20 inflamatuvar hücre/ her 20 büyütmelik alanda)
2	Orta derecede (20-50 inflamatuvar hücre/ her 20 büyütmelik alanda)
3	Ağır (>50 inflamatuvar hücre/ her 20 büyütmelik alanda)

YAĞ NEKROZU

0	Yok
3	Hafif: Fokal nekroz (total yağ dokusunun <%5)
5	Orta: 3 ve/veya sublobular nekroz, total yağ dokusunun <%20
7	Ağır: 5 ve/veya lobular nekroz, total yağ dokusunun >%20

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal değişkenlerin gruplara göre ortalama \pm standart sapma ve ortanca (çeyreklikler) değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapılmış olup $p<0,05$ önem seviyesinde, tüm değişkenler için en az bir grup diğerlerinden farklıdır hipotezi kabul edilmiştir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Biyokimyasal değişkenlerin gruplara göre değerleri

Değişken	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Amilaz	1173 \pm 81,3 1161 (1104 - 1257)	2506 \pm 375,0 2425 (2274 - 2604)	1589 \pm 131,6 1585 (1443 - 1699)	1399 \pm 144,1 1382 (1305 - 1532)	<0,001*
CRP	1,3 \pm 0,5 1 (1 - 2)	6,3 \pm 4,4 4,5 (3 - 9,3)	1,6 \pm 1,0 1 (1 - 2)	1,5 \pm 0,7 1 (1 - 2)	<0,001*
Lökosit	1,5 \pm 0,5 1,5 (1,1 - 1,7)	4,0 \pm 1,3 4,3 (2,8 - 5,3)	1,9 \pm 0,5 1,8 (1,6 - 2,3)	1,7 \pm 0,5 1,6 (1,2 - 2,2)	<0,001*
ALT	39,9 \pm 5,5 40,9 (36,2 - 43)	117,6 \pm 21,5 119,4 (95,8 - 138,3)	38,9 \pm 12,2 35 (32,2 - 42,7)	39,6 \pm 12,0 37,2 (30,2 - 45,8)	<0,001*
AST	106,9 \pm 15,3 111 (98,2 - 119,2)	495,5 \pm 112,4 488,9 (387,1 - 561,0)	143,1 \pm 51,9 125 (112,9 - 171,8)	115,9 \pm 27,7 109,5 (96,8 - 124,7)	<0,001*
LDH	399,4 \pm 157,3 354 (294,5 - 552,3)	2140,2 \pm 449,4 1963 (1848 - 2410,8)	965,1 \pm 93,9 972 (891 - 1029,3)	558,1 \pm 154,6 553,5 (420,5 - 686,5)	<0,001*

Veriler ortalama \pm SS (standart sapma) ve ortanca (çeyreklikler) olarak verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır.

$p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hangi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptamak için ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmış olup Bonferroni düzeltilmesi kullanılarak yapılan değerlendirmede $p<0,0083$ düzeyinde (*) işaretli gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Biyokimyasal değişkenlere göre grupların ikili karşılaştırılması ve “p” değerleri

Değişken	Grup 1 / Grup 2	Grup 1 / Grup 3	Grup 1 / Grup 4	Grup 2 / Grup 3	Grup 2 / Grup 4	Grup 3 / Grup 4
Amilaz	<0,001*	<0,001*	0,001*	<0,001*	<0,001*	0,008*
CRP	<0,001*	0,557	0,557	0,001*	<0,001*	0,965
Lökosit	<0,001*	0,068	0,322	0,001*	<0,001*	0,518
ALT	<0,001*	0,226	0,326	<0,001*	<0,001*	0,762
AST	<0,001*	0,019	0,677	<0,001*	<0,001*	0,151
LDH	<0,001*	<0,001*	0,026	<0,001*	<0,001*	<0,001*

İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.
Bonferroni düzeltilmesi kullanılarak yapılan değerlendirmede $p < 0,0083$ düzeyinde (*) işaretili gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.1.1. Amilaz

Yalnız intraperitoneal izotonik verilen Grup 1 ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplardaki amilaz seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptandı. Sırasıyla 250mg/kg ve 500mg/kg dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4’ün amilaz değerlerinin, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Ayrıca dekspantenol’ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında da anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

4.1.2. CRP

CRP düzeyleri açısından en yüksek ortalamaya sahip grup, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2 idi (Tablo 4.1). Grup 2’nin CRP değerlerinin istatistiksel olarak da diğer gruplardan anlamlı seviyede yüksek olduğu görüldü. Dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4’ün CRP değerleri, Grup 2’den anlamlı derecede düşük saptandı. Dekspantenol’ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2).

4.1.3. Lökosit

Lökosit düzeyleri açısından en yüksek ortalamaya sahip grup, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2 idi (Tablo 4.1). Grup 2'nin Lökosit değerlerinin istatistiksel olarak da diğer gruplardan anlamlı seviyede yüksek olduğu görüldü. Dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün Lökosit değerleri Grup 2'den anlamlı derecede düşük saptandı. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

4.1.4. ALT

ALT düzeyleri açısından en yüksek ortalamaya sahip grup, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2 idi (Tablo 4.1). Grup 2'nin ALT değerlerinin istatistiksel olarak da diğer gruplardan anlamlı seviyede yüksek olduğu görüldü. Dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün ALT değerleri Grup 2'den anlamlı derecede düşük saptandı. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

4.1.5. AST

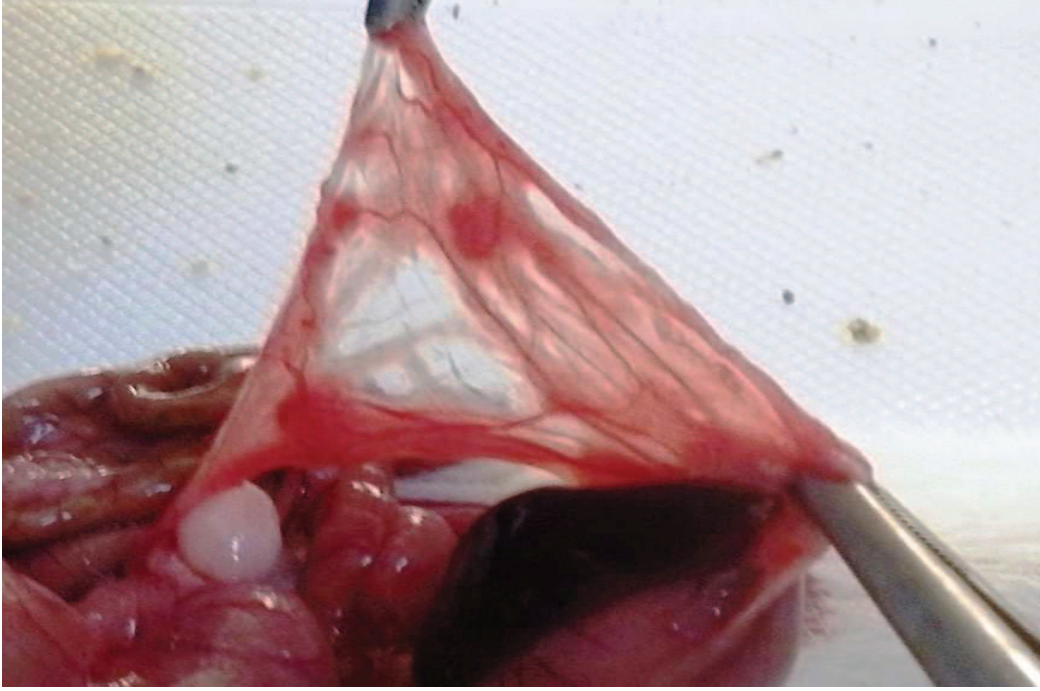
AST düzeyleri açısından en yüksek ortalamaya sahip grup, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2 idi (Tablo 4.1). Grup 2'nin AST değerlerinin istatistiksel olarak da diğer gruplardan anlamlı seviyede yüksek olduğu görüldü. Dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün AST değerleri Grup 2'den anlamlı derecede düşük saptandı. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

4.1.6. LDH

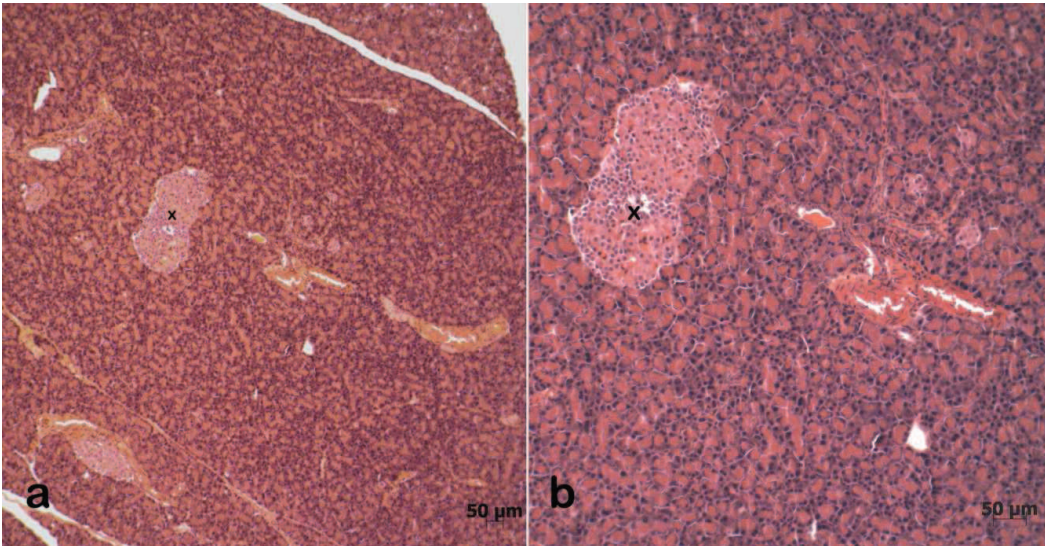
LDH düzeyleri açısından en yüksek ortalamaya sahip grup, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2 idi (Tablo 4.1). Grup 2'nin LDH değerlerinin istatistiksel olarak da diğer gruplardan anlamlı seviyede yüksek olduğu görüldü. Dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün LDH değerleri Grup 2'den anlamlı derecede düşük saptandı. Ayrıca dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında da anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.2).

4.2. Histopatolojik Bulgular

Grup 1'deki deneklerden elde edilen normal pankreas dokusunun makroskopik görünümü Şekil 4.1'de, mikroskopik görünümü Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Normal pankreas dokusu makroskopik görünüm



Şekil 4.2. Normal pankreas dokusunda asiniler (ekzokrin pankreas) arasında Langerhans adacığı (endokrin pankreas, x) (a:HEx50, b:HEx100)

Gruplara göre pankreas dokusunda histopatolojik skorların dağılımı Tablo 4.3'de, gruplara göre peripankreatik yağlı dokuda histopatolojik skorların dağılımı Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara göre pankreas dokusunda histopatolojik skorların dağılımı

Gruplar	n	Ödem					Asiner hücre nekrozu					Hemoraji			İnflamasyon ve Perivasküler infiltrasyon					Toplam Skor
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	0	1	2	3	4	
Grup 1	10	10	-	-	-	-	10	-	-	-	-	10	-	-	10	-	-	-	-	0
Grup 2	10	-	2	1	3	4	-	1	1	1	7	6	3	1	-	2	1	5	2	95
Grup 3	10	-	5	2	2	1	-	4	3	2	1	7	3	-	-	5	2	2	1	61
Grup 4	10	-	5	3	2	-	-	5	3	1	1	9	1	-	-	7	2	1	-	50

n: gruptaki denek sayısı

Tablo 4.4. Gruplara göre peripankreatik yağlı dokuda histopatolojik skorların dağılımı

Gruplar	n	Yağlı dokuda inflamasyon			Yağ nekrozu			Toplam Skor
		0	1	2	0	3	5	
Grup 1	10	10	-	-	10	-	-	0
Grup 2	10	-	7	3	-	6	4	51
Grup 3	10	-	8	2	-	9	1	44
Grup 4	10	-	8	2	-	9	1	44

n: gruptaki denek sayısı

Histopatolojik değişkenlerin gruplara göre ortalama \pm standart sapma ve ortanca (çeyreklikler) değerleri Tablo 4.5.'de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapılmış olup $p < 0,05$ önem seviyesinde, hemoraji skorları hariç diğer değişkenler için en az bir grup diğerlerinden farklıdır hipotezi kabul edilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Histopatolojik değişkenlerin gruplara göre değerleri

Değişken	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Ödem	0,0 ± 0,0 0 (0 - 0)	2,9 ± 1,2 3 (1,8 - 4)	1,9 ± 1,1 1,5 (1 - 3)	1,7 ± 0,8 1,5 (1 - 2,3)	<0,001*
Asiner hücre nekrozu	0,0 ± 0,0 0 (0 - 0)	3,4 ± 1,1 4 (2,8 - 4)	2,0 ± 1,1 2 (1 - 3)	1,8 ± 1,0 1,5 (1 - 2,3)	<0,001*
Hemoraji	0,0 ± 0,0 0 (0 - 0)	0,5 ± 0,7 0 (0 - 1)	0,3 ± 0,5 0 (0 - 1)	0,1 ± 0,3 0 (0 - 0)	0,1
İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon	0,0 ± 0,0 0 (0 - 0)	2,7 ± 1,1 3 (1,8 - 3,3)	1,9 ± 1,1 1,5 (1 - 3)	1,4 ± 0,7 1 (1 - 2)	<0,001*
Toplam pankreas hasar skoru	0,0 ± 0,0 0 (0 - 0)	9,5 ± 3,6 10 (7 - 12,3)	6,1 ± 3,5 5 (3 - 9)	5,0 ± 2,4 4 (3 - 7)	<0,001*
Yağlı dokuda inflamasyon	0,0 ± 0,0 0 (0 - 0)	1,3 ± 0,5 1 (1 - 2)	1,2 ± 0,4 1 (1 - 1,3)	1,2 ± 0,4 1 (1 - 1,3)	<0,001*
Yağ nekrozu	0,0 ± 0,0 0 (0 - 0)	3,8 ± 1,0 3 (3 - 5)	3,2 ± 0,6 3 (3 - 3)	3,2 ± 0,6 3 (3 - 3)	<0,001*
Toplam yağlı doku hasar skoru	0,0 ± 0,0 0 (0 - 0)	5,1 ± 1,4 4 (4 - 7)	4,4 ± 1,0 4 (4 - 4,3)	4,4 ± 1,0 4 (4 - 4,3)	<0,001*

Veriler ortalama ± SS (standart sapma) ve ortanca (çeyreklikler) olarak verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır.

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Histopatolojik değişkenlerin gruplara göre değerlerine bakıldığında tüm değişkenler için en yüksek ortalama Grup 2'de idi, deksantanol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün değerleri Grup 2'den sayısal olarak daha düşük bulundu.

Ancak hangi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptamak için ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmış olup, Bonferroni düzeltilmesi kullanılarak yapılan değerlendirmede p<0,0083 düzeyinde (*) işaretili gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 4.6). Hemoraji parametresinde Kruskal-Wallis testi sonucuna göre gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadığı için ikili karşılaştırma yapılmamıştır.

Tablo 4.6. Histopatolojik değişkenlere göre grupların ikili karşılaştırılması ve p değerleri

Değişken	Grup 1 / Grup 2	Grup 1 / Grup 3	Grup 1 / Grup 4	Grup 2 / Grup 3	Grup 2 / Grup 4	Grup 3 / Grup 4
Ödem	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,071	0,025	0,775
Asiner hücre nekrozu	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,011	0,007*	0,629
Hemoraji	-	-	-	-	-	-
İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,113	0,008*	0,283
Toplam pankreas hasar skoru	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,036	0,008*	0,611
Yağlı dokuda inflamasyon	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,615	0,615	1,0
Yağ nekrozu	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,131	0,131	1,0
Toplam yağlı doku hasar skoru	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,281	0,281	1,0

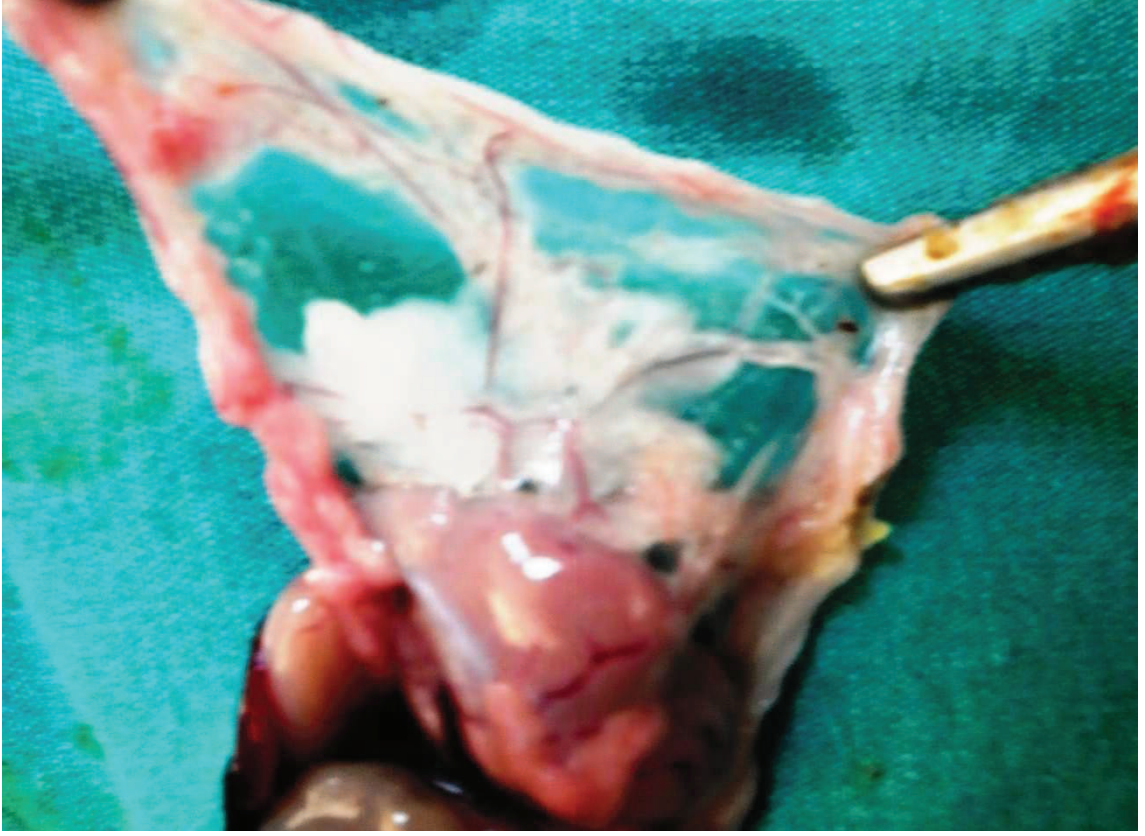
İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.

Bonferroni düzeltilmesi kullanılarak yapılan değerlendirmede $p < 0,0083$ düzeyinde (*) işaretli gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

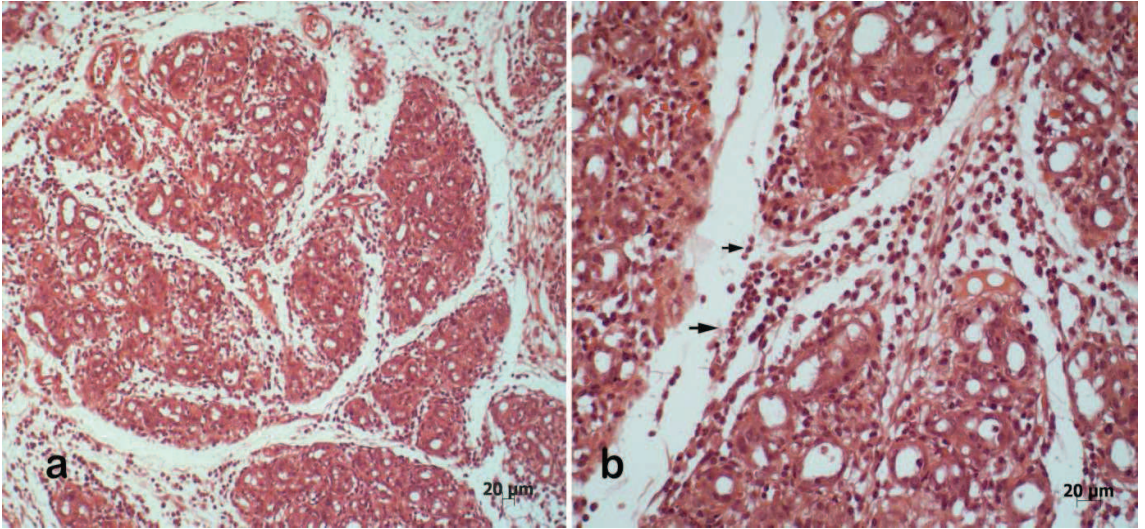
Hemoraji parametresinde Kruskal-Wallis testi sonucuna göre gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadığı için ikili karşılaştırma yapılmamıştır.

4.2.1. Ödem

Yalnız intraperitoneal izotonik verilen Grup 1 ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplardaki ödem seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4.3 ve Tablo 4.6). Grupların ödem skoru ortalamalarına bakıldığında dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün ödem skorlarının, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2'ye göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.5). Ancak ikili karşılaştırma sonunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6). Ödematöz pankreatit'in makroskopik görünümü Şekil 4.3'de, mikroskopik görünümü Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



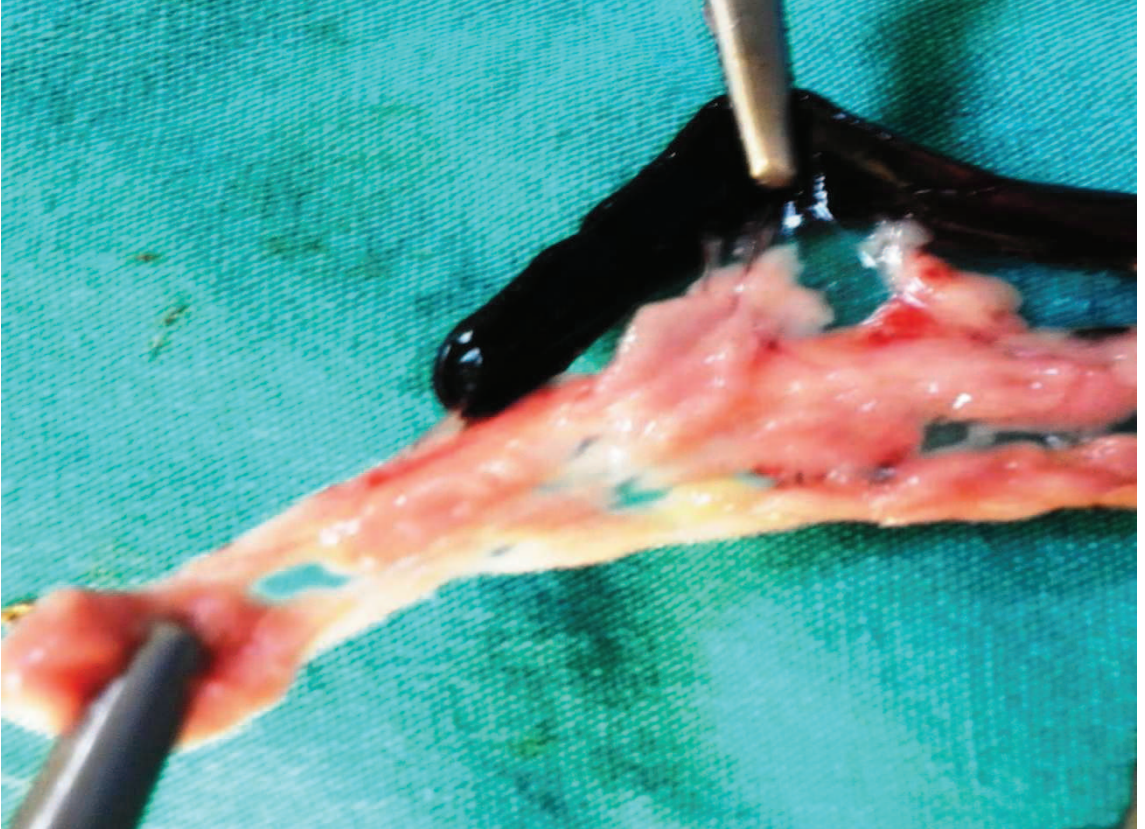
Şekil 4.3. Ödematöz pankreatit makroskopik görünüm



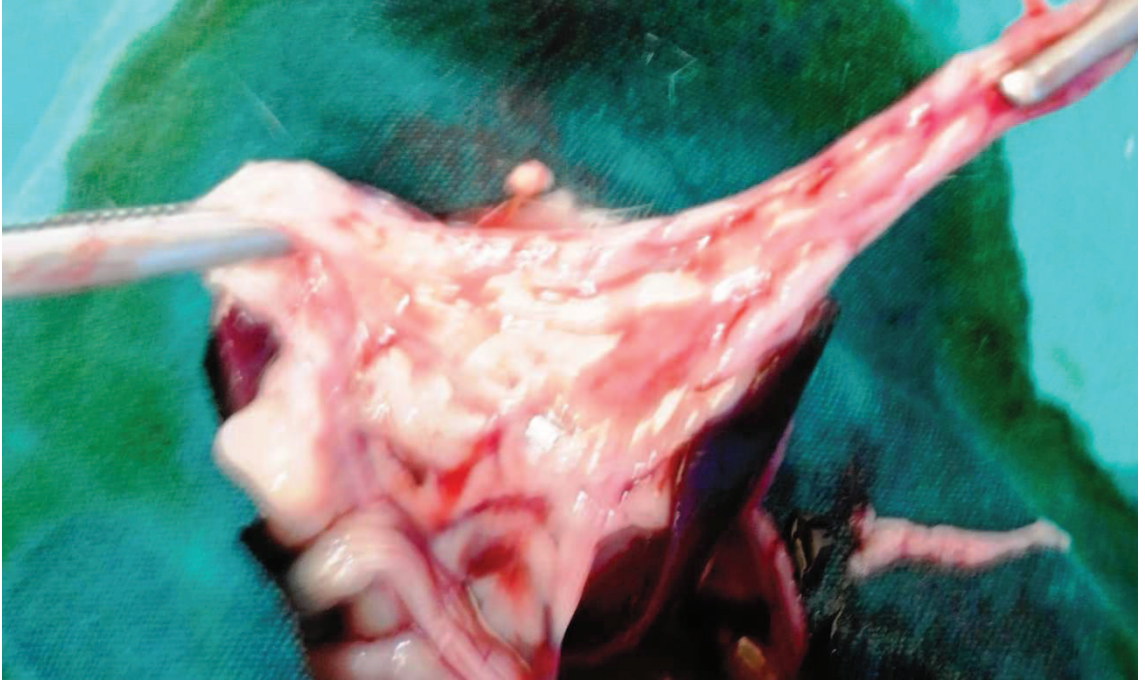
Şekil 4.4. İnterlobar ve intraasiner alanlarda ödem ve bazı alanlarda mikroabse odağını (ok) anımsatan yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu (a: HEx100, b:HEx200).

4.2.2. Asiner hücre nekrozu

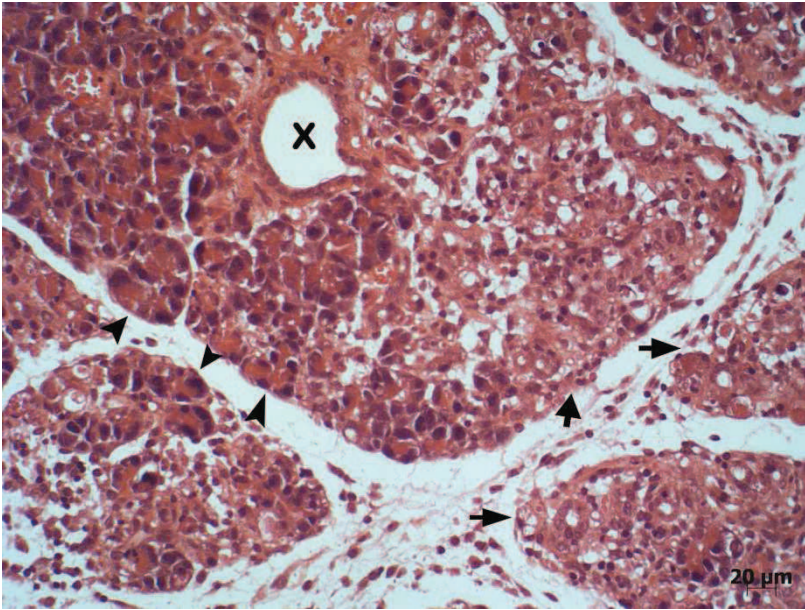
Yalnız intraperitoneal izotonik verilen Grup 1 ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruptaki asiner hücre nekrozu seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4.3 ve Tablo 4.6). Grupların nekroz skoru ortalamalarına bakıldığında sırasıyla dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün nekroz skorlarının, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2'ye göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.5). İkili karşılaştırma sonunda Grup 2'ye göre Grup 3'ün nekroz skorundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değilken, Grup 4'ün nekroz skorundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6). Nekrotizan pankreatit'in makroskobik görünümü Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da, mikroskobik görünümü Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Nekrotizan pankreatit makroskobik görünüm



Şekil 4.6. Nekrotizan pankreatit makroskobik görünüm

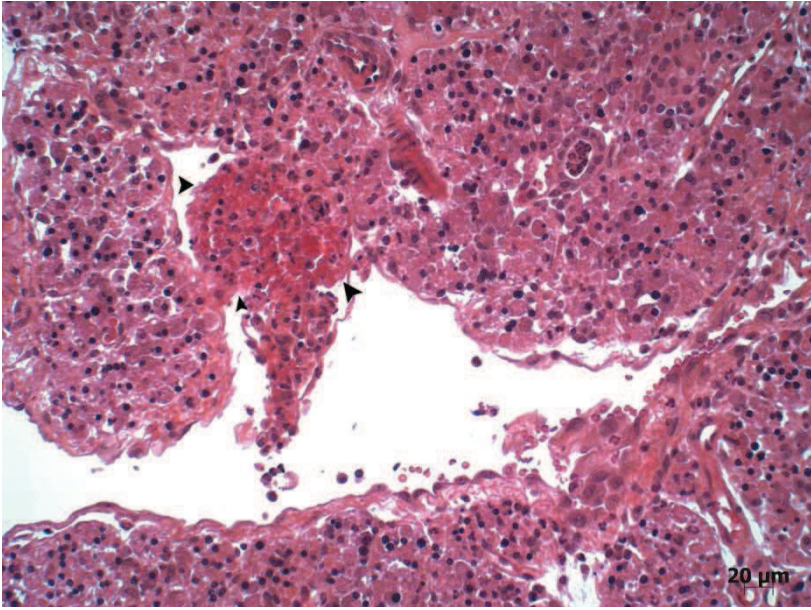


Şekil 4.7. Korunmuş asiner hücreler (ok başı) ve nekroza uğramış asiner hücreler (ok), (x: intralobuler duktus) (HEx200)

4.2.3. Hemoraji

Hemoraji skorlarının gruplara göre dağılımı (Tablo 4.3) ve grupların hemoraji skoru ortalamalarına bakıldığında (Tablo 4.5), yalnız intraperitoneal

izotonik verilen Grup 1 ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruptaki hemoraji seviyeleri sayısal olarak daha yüksekti. Dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün hemoraji skorlarının, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2'ye göre sayısal olarak daha düşük olduğu görüldü. Ancak Kruskal-Wallis testi sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı için (Tablo 4.5) grupların ikili karşılaştırması yapılmadı. Mikroskopik olarak fokal hemoraji odağı Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Fokal hemoraji odağı (oklar arası, HEx200)

4.2.4. İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon

Yalnız intraperitoneal izotonik verilen Grup 1 ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruptaki inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4.3 ve Tablo 4.6). Grupların ortalama değerlerine bakıldığında dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün değerlerinin, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2'ye göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.5). İkili karşılaştırma sonunda Grup 2'ye göre Grup 3'ün inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skorundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değilken, Grup 4'ün inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skorundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve

500mg/kg dozları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).

4.2.5. Toplam pankreas hasar skoru

Yalnız intraperitoneal izotonik verilen Grup 1 ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplardaki toplam pankreas hasar skoru seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4.3 ve Tablo 4.6). Grupların ortalama değerlerine bakıldığında dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün değerlerinin, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2'ye göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.5). İkili karşılaştırma sonunda Grup 2'ye göre Grup 3'ün toplam pankreas hasar skorundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değilken, Grup 4'ün toplam pankreas hasar skorundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).

4.2.6. Yağlı dokuda inflamasyon

Yalnız intraperitoneal izotonik verilen Grup 1 ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplardaki yağlı dokuda inflamasyon seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4.4 ve Tablo 4.6). Grupların yağlı dokuda inflamasyon skoru ortalamalarına bakıldığında dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün yağlı dokuda inflamasyon skorlarının, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2'ye göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.5). Ancak ikili karşılaştırma sonunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).

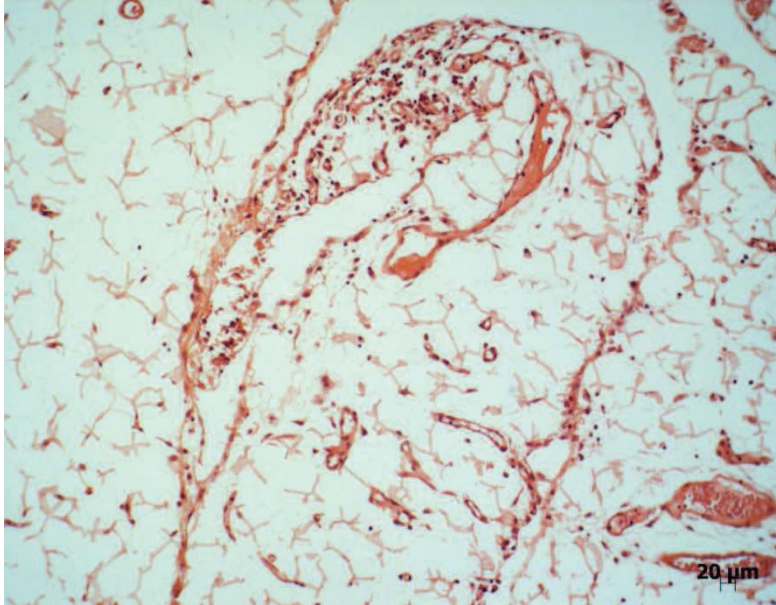
4.2.7. Yağ nekrozu

Yalnız intraperitoneal izotonik verilen Grup 1 ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplardaki yağ nekrozu seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4.4 ve Tablo 4.6). Grupların yağ nekrozu skoru ortalamalarına bakıldığında dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün yağ nekrozu skorlarının, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2'ye göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.5). Ancak ikili karşılaştırma sonunda bu fark istatistiksel olarak

anlamli değildi. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında da anlamli farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).

4.2.8. Toplam yağlı doku hasar skoru

Yalnız intraperitoneal izotonik verilen Grup 1 ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplardaki toplam yağlı doku hasar skoru seviyeleri anlamli derecede yüksek saptandı (Tablo 4.4 ve Tablo 4.6). Grupların toplam yağlı doku hasar skoru ortalamalarına bakıldığında dekspantenol verilen Grup 3 ve Grup 4'ün toplam yağlı doku hasar skorlarının, yalnızca pankreatit oluşturulan Grup 2'ye göre daha düşük olduğu görüldü(Tablo 4.5). Ancak ikili karşılaştırma sonunda bu fark istatistiksel olarak anlamli değildi. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında da anlamli farklılık saptanmadı (Tablo 4.6). Mikroskopik olarak çevre yağ dokusunda nekroz ve polimorf nüveli lökositlerin hakim olduğu mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu Şekil 4.9'da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Çevre yağ dokusunda nekroz ve polimorf nüveli lökositlerin hakim olduğu mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu (HEx100).

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreasın yanında diğer çevresel veya uzak organ sistemlerinin de farklı düzeylerde etkilenebildiği akut enflamatuvar bir süreçtir. Klinik olarak hafif ödematöz formdan ağır nekrotizan forma ve organ yetmezliklerine kadar farklı şiddetlerde görülebilir. Özellikle ağır akut pankreatitlerde mortalite % 30'lara kadar yükselebilmektedir (50). Bu kompleks hastalığın oluşma mekanizmasını anlamak ve tedaviye yönelik yeni farmakolojik ajanların denenmesi için klinik çalışmalardan çok deneysel çalışmalar ön plana çıkmaktadır.

Bu amaçla pek çok farklı deneysel akut pankreatit modeli geliştirilmiş olup, sekresyon uyarıcı (örn: serülein) ile oluşturulan modeller, duktus enjeksiyon (örn: glukodeoksikolikasit, sodyum-taurokolat) modelleri ve duktus ligasyon modeli çalışmalarda tercih edilen modellerdir. Bu çalışmada kullanılan L-Arginin ile oluşturulan akut pankreatit modeli minimal invaziv, kolay uygulanabilir, etkin ve doz bağımlı olarak asiner hücre nekrozu yapması nedeniyle son yıllarda oldukça sık tercih edilen bir model olmuştur. L-Arginin modeli temel aminoasitlerin yüksek doz verilerek akut pankreatit oluşturulması esasına dayanır. L-Argininin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben peritoneal makrofajların uyarılması ve aktive olan monosit/makrofajların şiddetli pankreas hasarında rol oynadığı ileri sürülmektedir(52, 53). İlk kez Mizunuma ve ark. tarafından geliştirilen bu modelde sıçanlara 500mg/100gr dozunda tek doz intraperitoneal L-arginin verilmesinden 24 saat sonra zimojen degranülasyonu, asiner hücrelerde vakuolar ve nekrotik değişiklikler kaydedilmiş olup bunlar erken dönem sonuçlar olarak, 3 gün sonra pankreasta görülen fibroblastik aktivite ve atrofi ise geç dönem sonuçlar olarak kabul edilmiştir (54). Czako ve ark. L-arginin'i 250mg/100gr dozunda birer saat arayla vererek oluşturdukları deneysel akut pankreatit modelinde enjeksiyonu takiben geri dönüşlü akut nekrotizan pankreatit geliştiğini gösterdiler. L-arginin verilmesini takiben serum amilaz seviyesinin yükselmeye başlayarak 24. saatte en üst seviyeye ulaştığını ve takip eden saatlerde tedrici olarak düşüş kaydedip 48. saatte kontrol grubu ile aynı değerlere indiğini bildirmişlerdir (55).

Daha önce yapılan çalışmalarda L-Arginin 100-400mg/100gr doz aralığında birer saat arayla iki doz uygulanarak akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada ise birer saat arayla uygulanan 400mg/100gr dozundan sonra 24. ve 48. saatlerde 400mg/100gr dozu tekrarlanarak şiddetli (nekrotizan) pankreatit oluşturulması amaçlandı. Yalnız NaCl verilen Grup 1'e göre L-Arginin verilen Grup 2, 3 ve 4'te amilaz değerleri anlamlı derecede yüksek saptandı. Histopatolojik olarak da akut pankreatitin tüm formları gösterildi ve deneklerde mortalite olmadığı için pankreatit modelinin başarıyla oluşturulduğu görüldü.

Şiddetli pankreatit olgularını değerlendirdiğimizde, temel olayın aktive olan pankreasın sindirim enzimlerinin pankreas parankimine ve retroperitoneal bölgeye geçişi, retroperitoneal bölgede kimyasal ve sistemik inflamatuvar cevabın başlaması olduğunu görmekteyiz. Yani akut pankreatitin gerçek sebebi ne olursa olsun, olay inflamasyon ve sistemik inflamatuvar cevap sürecidir. Akut pankreatitte SIRS (sistemik inflamatuvar cevap sendromu) gelişebilmekte ve tablo MODS'a (çoklu organ yetmezlik sendromu) ilerleyerek morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaktadır (34). İlk 2 haftada SIRS ve organ yetmezlikleri, sonrasında ise sepsis ve diğer komplikasyonlar mortalitenin nedenidir. Mofidi ve ark. tarafından 2006 yılında 759 hasta ile yapılan bir çalışmada mortalite; devam eden SIRS varsa %25, başlangıçta SIRS var sonra yoksa %8, başlangıçtan beri SIRS yoksa %0 olarak belirtilmiştir (30). İnflamatuvar mediatörlerin yanında reaktif oksijen metabolitleri de hastalığın erken aşamasından itibaren üretilir ve pankreas hasarını artırmaya katkıda bulunur. Oksidatif stres yerel bir hastalığın sistemik bir hastalığa ve organ yetmezliklerine ilerlemesinde rol oynamaktadır (68).

Akut pankreatitte meydana gelen inflamatuvar olayların günümüzde daha iyi anlaşılması, SIRS'ı modifiye edebilecek yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. İnflamasyonu kontrol altında tutarak, MODS'a kadar gidebilen SIRS'ı engellemek, reaktif oksijen metabolitlerinin etkilerini azaltmak ve nekrotizan pankreatit oluşmasını engelleyerek hastalığın daha hafif formu olan ödematöz pankreatit safhasında tutulabileceği

düşüncesinden hareketle deneysel çalışmalarda birçok antioksidan ve antiinflamatuvar ajan denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu konuda klinik çalışmalar da olmasına rağmen bunlar sınırlı sayıdadır. Hackert ve ark. akut ve kronik pankreatit patogenezinde oksidatif stresin önemine dikkat çekmişler, reaktif oksijen ürünlerinin inflamatuvar kaskada katıldıklarını, hücre adezyonu ve doku hasarına aracılık ettiklerini belirterek, özellikle akut pankreatitin şiddetini azaltmak için antioksidan maddelerin potansiyel yararlarını değerlendirmek gerektiğini belirtmişlerdir (66). Sateesh ve ark. yaptığı prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; akut pankreatitli hastalarda C vitamini, N-asetil sistein ve multi-antioksidan kapsül takviyesinin, hastanede kalış ve komplikasyon oranını azalttığı gösterilmiştir (67). Yapılan farklı klinik çalışmalarda tek başına antioksidanlar şiddetli akut pankreatit tedavisi için yeterli olmasa da, gelecekteki kombine tedavi stratejileri bileşiminde antioksidanların olması gerektiği düşünülmektedir (68).

Deneysel çalışmalarda akut pankreatit esnasında lipid peroksidasyonunun artması ile glutasyon ve sülfidril içeriklerinde azalma olduğu ve enzimatik antioksidanların akut pankreatit seyrini iyileştirdiği tesbit edilmiştir (36). Czako ve ark. (55) çalışmalarında akut pankreatit grubunda kontrol grubuna göre glutasyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz seviyelerinin anlamlı oranda azaldığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol kullandıkları grupta serum amilaz, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA, pankreasta ödem, inflamasyon ve nekrozun kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada da dekspantenol verilen gruplarda amilaz seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Aynı şekilde nekroz ve inflamasyon skorları da kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Bununla birlikte ödem skoru açısından tedavi grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Bir başka çalışmada Guince ve ark. (69) deneysel akut pankreatit modelinde antioksidan olarak süperoksit dismutaz ve katalaz kullanmışlar, hem biyokimyasal hemde histopatolojik olarak akut pankreatitin şiddetininin

azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada da benzer şekilde dekspantenol verilen gruplarda tüm biyokimyasal parametreler, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Histopatolojik parametreler açısından ise nekroz, inflamasyon ve toplam pankreas hasar skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı.

Son yıllarda ülkemizde de deneysel akut pankreatit modellerinde antiinflamatuvar, antioksidan ve antiiskemik özellikleri yapılan çalışmalarla gösterilmiş birçok farmakolojik ajanın pankreatit üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Bu konuda Yeniçerioğlu ve ark. trimetazidin(8), Özkan ve ark. likopen(10), Büyükberber ve ark. Propolis(11), Çöl ve ark. melatonin(12), Gül ve ark. pentoksifilin(13), Eşrefoğlu ve ark. C vitamini ve N-asetil sistein(15) kullandıkları çalışmalar literatüre girmiştir.

Yeniçerioğlu ve ark. (8) çalışmalarında trimetazidin kullanmışlar, tedavi grubunda AST, ALT, Amilaz, LDH, İL-1b, İL-6, TNF-alfa ve histopatolojik olarak pankreas dokusunda ödem, hemoraji, asiner hücre nekrozu ve perivasküler enflamasyon düzeyinin çalışma grubuna göre belirgin olarak düşük izlendiğini belirtmişlerdir. Bu etkiyi trimetazidin'in antiiskemik ve antioksidan etkisine bağlamışlardır. Bu çalışmada da benzer şekilde dekspantenol verilen gruplarda AST, ALT, Amilaz, LDH, CRP ve Lökosit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Histopatolojik olarak ise nekroz, inflamasyon ve toplam pankreas hasar skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Ödem ve hemoraji skorlarında sayısal olarak düşüklük saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Büyükberber ve ark. (11) propolis kullanarak yaptığı çalışmada ödem istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme göstermiş, inflamasyon ve yağ nekrozu sayısal olarak daha düşük bulursa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Çöl ve ark. (12) melatonin kullanarak yaptığı çalışmada (12), pankreas dokusunda ödem, hemoraji ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunun melatonin verilen grupta kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise ödem ve hemoraji skorları açısından tedavi grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmamış olup, asiner hücre nekrozu ile inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır..

Bu çalışmada kullanılan dekspantenol, pantotenik asidin (vitamin B5) biyolojik olarak aktif formudur ve oral ya da parenteral yolla verildiğinde karaciğerde pantotenik aside dönüştürülerek etki gösterir(18). Pantotenik asid, redükte glutatyon, Koenzim-A ve hücredeki ATP sentezinde artışa neden olur. Redükte glutatyon ve glutatyon bağımlı peroksidazlar oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna karşı en önemli koruyucu sistemdir (19-20). Pantotenik asitin aynı zamanda antiinflamatuvar etkinliğinin de olduğu gösterilmiştir. Bu etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamış fakat granüositlerden miyeloperoksidaz salınımını azalttığı saptanmıştır. Aktive granüositler serbest oksijen radikallerinin üretimiyle oluşan inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Bu nedenle etyolojisi otoimmün inflamatuvar prosese dayandırılan romatoid artrit tedavisinde de pantotenik asit kullanılmış ve hastalığın klinik bulgularında düzelme sağlamıştır (22,61).

Son yıllarda dekspantenolün antiinflamatuvar, antioksidan ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkileri olduğunu gösteren birçok yurt içi ve yurt dışı deneysel çalışma yayınlanmıştır (19-22, 61-65). Bayrak ve ark. tavşanlarda intravezikal hidroklorik asit instilasyonu ile oluşturulan kimyasal sistit modelinde(61), Özkayran ve ark. ratlarda intestinal iskemi reperfüzyonun hasarında(62), Etensel ve ark. ratlarda testis torsiyon-detorsiyonu sonrasında oluşan iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde(63), Yapıcı ve ark. kimyasal özofagus yanık modelinde yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak için (65) dekspantenolü kullanmışlardır. Dekspantenol verilen gruplarda enflamatuvar hücrelerin baskılandığı, ödemin azaldığı, lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyelerinin ve polimorfonükleer lökosit birikiminin göstergesi olarak miyeloperoksidaz aktivitesinin serum ve dokuda anlamlı olarak azaldığı, antioksidan göstergesi olarak GSH seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bu deneysel çalışmaların sonuçlarında bildirilmiştir. Bu etkiler dekspantenolün redükte glutatyon, Koenzim A ve ATP sentezini arttırmasına ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerine bağlanmıştır.

Buradan yola çıkarak yapılan literatür taramasında (PubMed, Scopus, Cochrane ve Google Akademik), antiinflamatuvar, antioksidan ve yara iyileşmesine olumlu katkıları gösterilmiş olan Dekspantenolün daha önce klinik ve deneysel akut pankreatit çalışmalarında kullanılmadığı görüldü ve deneysel akut pankreatit modelinde tedaviye olabilecek katkısının araştırılması amaçlandı.

L-Arginin ile akut pankreatit oluşturulan ratlara 250mg/kg ve 500mg/kg dekspantenol verilmesi, kontrol grubunda artmış olan CRP ve Lökosit değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttı, aynı şekilde ALT, AST ve LDH seviyelerindeki azalma da istatistiksel olarak anlamlıydı ve bulguları destekler nitelikteydi. Dekspantenol verilen gruplarda histopatolojik olarak tüm skorlarda düşüklük mevcuttu, ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede yalnızca asiner hücre nekrozu, inflamasyon/perivasküler infiltrasyon ve toplam pankreas hasar skorlarındaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi. Ödem ve peripankreatik yağlı doku skorlarındaki sayısal düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hemoraji parametresinde ise hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Dekspantenol'ün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında sadece amilaz ve LDH değerleri açısından fark buldu. Diğer biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerde iki doz arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlar değerlendirildiğinde dekspantenolün akut pankreatit üzerine antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin doz bağımsız olduğu görüldü.

Dekspantenol verilen gruplarda özellikle CRP ve Lökosit değerlerinin, pankreatit grubuna göre anlamlı derecede düşük olması, hatta yalnız intraperitoneal izotonik verilen grubun değerlerine yakın olmasının dekspantenol'ün antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerine bağlı olabileceği düşünüldü. Aynı şekilde dekspantenol verilen gruplarda histopatolojik olarak inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skorlarındaki anlamlı düşüklüğün de dekspantenolün antiinflamatuvar etkisine bağlı olduğunu düşünüldü. Asiner hücre nekrozu skorlarındaki anlamlı düşüklüğün ise dekspantenolün antioksidan etkisiyle serbest oksijen radikallerinin etkilerini azaltmasına bağlı olduğu

düşünüldü. Toplam pankreas hasar skorlarındaki düşüklük de dekspantenol'ün pankreas hasarının önlenmesine katkı sağlayacağını düşündürmektedir.

Ayrıca peripankreatik yağlı dokudaki hasarın histopatolojik olarak gösterilebilmesi için, pankreas dokusunu değerlendiren skorlama sistemlerinden farklı olarak, peripankreatik yağlı dokuyu da değerlendiren ayrı bir skorlama sistemi kullanılmıştır. Histopatolojik değerlendirme sonucunda peripankreatik yağlı dokuda inflamasyon ve yağ nekrozu skorlarında sayısal olarak düşüklük olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu etki dekspantenolün suda ve alkolde çözünmesine ancak pratik olarak yağda çözünmemesine bağlanabilir(62, 65). Ancak dekspantenolün daha önce akut pankreatit modelinde kullanılmamış olması ve doz bağımlı olarak yağlı dokuda dağılımı üzerine çalışmalar olmadığı için bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bugün için akut pankreatit tedavisinde etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajan olmamakla birlikte deneysel çalışmalar devam etmektedir. Tek başına antioksidan tedavi akut pankreatit tedavisi için yeterli olmasa da kombine tedavi stratejileri bileşiminde antioksidanların olması gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmada antiinflamatuvar, antioksidan ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiş olan dekspantenol kullanıldı.

Özellikle histopatolojik parametrelerden asiner hücre nekrozu ve inflamasyon skorlarının, biyokimyasal parametrelerden CRP ve Lökosit düzeylerinin dekspantenol verilen gruplarda anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ve bu etkinin dekspantenol'ün antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerine bağlı olduğu düşünüldü. Dekspantenol verilen gruplarda ALT, AST ve LDH düzeylerinde de anlamlı düşüklük saptanması diğer bulguları destekleyici nitelikteydi. Bununla birlikte dekspantenolün 250mg/kg ve 500mg/kg dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; akut pankreatit oluşturulan ve dekspantenol verilen gruplar ile yalnız akut pankreatit oluşturulan grup arasında ödem skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması dekspantenolün ödematöz pankreatiti engellemediğini gösterdi. Ancak inflamasyon ve nekroz skorları açısından dekspantenol verilen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük olması, dekspantenolün inflamasyon ve nekrozu baskılayarak nekrotizan pankreatite gidişi önleyebileceği ve hastalığın daha hafif formu olan ödematöz pankreatit safhasında tutulabileceği yönündedir.

Uzun yıllardır klinikte farklı endikasyonlarla kullanılan dekspantenol, FDA (Food and Drug Administration) onayına sahip, ucuz, kolay bulunabilir, parenteral kullanılabilen bir ilaç olması ve bilinen bir toksisitesi olmaması nedeniyle klinik çalışmalarda da kullanılabilir. Ancak bu konu ile ilgili dekspantenolün bu olumlu etkisini gösteren immunohistokimyasal çalışmalar ve klinikte kullanımı için randomize prospektif çalışmalar gerekmektedir.

ÖZET

- 1) Akut pankreatit inflamatuvar bir süreç olup, patogenezinde inflamatuvar sitokinler ve serbest oksijen radikallerinin yer aldığı en çok kabul gören görüştür.
- 2) Bugüne kadar antiinflamatuvar, antioksidan ve antiiskemik özellikleri yapılan çalışmalarla gösterilmiş birçok farmakolojik ajanın akut pankreatit üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.
- 3) Çalışmada antiinflamatuvar, antioksidan ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkileri olduğu daha önce deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiş olan dekspantenol kullanıldı.
- 4) Bu çalışma deneysel bir çalışma olup, her biri 10 rattan oluşan 4 grup oluşturuldu.
- 5) Deneysel akut pankreatit modeli oluşturmak için daha önce birçok çalışmada etkinliği kanıtlanmış olan L-Arginin kullanıldı.
- 6) Grup 1'e yalnız intraperitoneal izotonik, Grup 2'ye yalnız L-Arginin, Grup 3'e L-Arginin + 250mg/kg dekspantenol, Grup 4'e L-Arginin + 500mg/kg dekspantenol verildi.
- 7) Dekspantenol verilen gruplarda biyokimyasal olarak tüm parametrelerde, histopatolojik olarak nekroz, inflamasyon ve toplam pankreas hasar skorlarında anlamlı düşüklük saptandı.
- 8) İki farklı dekspantenol dozu kullanılan bu deneysel çalışmada sonuçlar değerlendirildiğinde dekspanenolün akut pankreatit üzerine antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin doz bağımsız olduğu görüldü.
- 9) Dekspantenolün bu olumlu etkisini gösteren immunohistokimyasal çalışmalar ve klinikte kullanımı için randomize prospektif çalışmalar gerekmektedir.
- 10) Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, ilerleyen yıllarda yapılacak yeni deneysel ve klinik çalışmalarla dekspantenolün akut pankreatit tedavi rejimlerinde yer bulacağı yönündedir.

7. KAYNAKLAR

1. FISHER W.E., ANDERSEN D.K., BELL R.H., SALUJA A.K., BRUNICARDI F.C. (2008). Pankreas. BRUNICARDI F.C., ANDERSEN D.K., BILLIAR T.R., DUNN D.L., HUNTER J.G., POLLOCK R.E. *Schwartz's Principles of Surgery*, 8. Baskı, Bölüm 32.
2. ALİMOĞLU O., ATAK İ., CANBAK T., HASBAHÇECİ M., BAŞAK F., ÇALIŞKAN M. (2012) Akut Pankreatit Hastalarının Değerlendirilmesi, *Ümraniye Tıp Dergisi*. 5:1-5.
3. STEER M.L. (2010). Ekzokrin Pankreas. TOWNSEND C.M., BEAUCHAMP R.D., EVERS B.M., MATTOX K.L. *Sabiston Textbook of Surgery*, 17. Baskı, Bölüm 53.
4. CLANCY T.E., ASHLEY T.E. (2008). Akut Pankreatit Tedavisi. ZINNER M.J., ASHLEY S.W. *Maingot Abdominal Operasyonlar*, 11. Baskı, Bölüm 9.
5. FROSSARD J.L., STEER M.L., PASTOR C.M. (2008). Acute Pancreatitis. *Lancet*. 371:143-152.
6. PEREDA J., SABATER L., APARISÍ L., ESCOBAR J., SANDOVAL J., VINA J., LOPEZ-RODAS G., SASTRE J. (2006). Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr. Med. Chem.* 13(23):2775-87.
7. YANG L.J., WAN R., SHEN J.Q., SHEN J., WANG XP. (2013). Effect of L-cysteine on remote organ injury in rats with severe acute pancreatitis induced by bile-pancreatic duct obstruction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 12(4):428-35.
8. YENİCERİOĞLU A., CETİNKAYA Z., GİRGİN M., USTUNDAG B., OZERCAN I.H., AYTEN R., KANAT B.H. (2013). Effects of trimetazidine in acute pancreatitis induced by L-arginine. *Can J Surg.* 56(3):175-9

9. DU B.Q., YANG Y.M., CHEN Y.H., LİU X.B., MAİ G. (2013). N-acetylcysteine improves pancreatic microcirculation and alleviates the severity of acute necrotizing pancreatitis. *Gut Liver*. 7(3):357-62.
10. OZKAN E, AKYÜZ C, DULUNDU E, TOPALOĞLU U, SEHİRLİ AÖ, ERCAN F, SENER G. (2012). Protective effects of lycopene on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *J Surg Res*. 176(1):232-8.
11. BÜYÜKBERBER M., SAVAŞ C., BAĞCI C., KORUK M., GÜLŞEN M. T., TUTAR E., BİLGİÇ T., DEVECİ R., KÜÇÜK C. (2009). Cerulein ile indüklenen deneysel akut pankreatitte propolis'in faydalı etkisi. *Turk J. Gastroenterol*. 20(2): 122-128
12. ÇÖL C, DINLER K, HASDEMİR O, BÜYÜKAŞIK O, FİRAT T, KÜKNER A. (2010). Evaluation of the effects of melatonin administration intraperitoneally on rats with acute pancreatitis induced by ductal ligation. *Turk J Gastroenterol*. 21(4):433-8
13. GÜL M, EŞREFOĞLU M, OZTÜRK F, ATEŞ B, OTLU A. (2009). The beneficial effects of pentoxifylline on caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci*. 54(3):555-63
14. FİLİPENKO PS, SALİİ IS, POTAPOV GV. (2008). Effects of ionol and alpha-tocopherol on lipid peroxidation in the liver of dogs with acute pancreatitis. *Patol Fiziol Eksp Ter. Jul-Sep*; (3):29-31.
15. EŞREFOĞLU M., GÜL M., ATEŞ B., YILMAZ I. (2006). Ultrastructural clues for the protective effect of ascorbic acid and N-acetylcysteine against oxidative damage cerulein-induced pancreatitis. *Pancreatology*. 6(5):477-85.
16. EBNER F., HELLER A., RİPPKE F., TAUSCH I. (2002). Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 3:427-433.
17. OMMATY R. (2000). *Pharmatürk*. s.:322.

18. KAYAALP S.O. (2002). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, s.: 1498
19. SLYSHENKOV V.S., DYMKOWSKA D., WOJTCZAK L. (2004). Pantothenic acid and pantothenol increase biosynthesis of glutathione by boosting cell energetics. *FEBS Lett.* 569(1-3):169-72.
20. WOJTCZAK L, SLYSHENKOV V.S. (2003). Protection by pantothenic acid against apoptosis and cell damage by oxygen free radicals - the role of glutathione. *Biofactors.* 17:61-73.
21. SLYSHENKOV VS, RAKOWSKA M, MOISEENOK AG, WOJTCZAK L. (1995). Pantothenic acid and its derivatives protect Ehrlich ascites tumor cells against lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 19:767-72.
22. BARTON-WRIGHT E.C., ELLIOTT WA. (1963). The pantothenic acid metabolism of rheumatoid arthritis. *Lancet*; 2(7313):862-3.
23. SNELL R. (1992). The Gastrointestinal Tract. In:Snell R, editör. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; p.254-255.
24. SKANDALAKİS J.E., SKANDALAKİS P.N., SKANDALAKİS L.J. (2000) Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitapevleri.
25. BRADLEY E.L. (1993). A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the Atlanta symposium, *Arch. Surg.* 128:586-590.
26. BOLLEN T.L., VAN SANTVOORT H. C., BESSELINK M. G., VAN LEEUWEN M. S., HORVATH K. D., FREENY P. C., GOOSZEN H. G. (2008). The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br. J. Surg.* 95:6-21.
27. ÖZER B. (2011). Akut Pankreatit ve Yönetimi. *Güncel Gastroenteroloji* 15(3):174-80.
28. PEKMEZCİ S. (2002). Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28,s.:239-262*

29. SAYEK İ. (2004). Temel Cerrahi. 3.Baskı s.:1409-1417.
30. TÜZÜN A., YILDIZ İ.K., BAYSAL B. (2012). Akut Pankreatit (Derleme). *Kocaeli Tıp Dergisi*. 3:50-58.
31. PANDOL S.J. (2005). Acute pancreatitis, *Curr. Opin. Gastroenterol.* 21(5):538-43.
32. STEER M. (1998). The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis. *Pancreas*. 17:31-37.
33. STEER M.L. (1997). Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion*;58 Suppl. 1:46-9.
34. KÖKSAL G.M. (2010). Akut Pankreatitte Yoğun Bakım Yönetimi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*; 8:85-9.
35. FORMELA L.J., GALLOWAY SW., KINGSNORTH A.N. (1995). Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 82(1);6-13.
36. KOYUNCU A., GÖKGÖZ Ş. (2001). Akut Pankreatitte Görülen Sistemik Komplikasyonlar. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 23(1):65-72.
37. MCKAY C., IMRIE C.W., BAXTER J.N. (1996). Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 219:32-36
38. RAE D., NEWMAN N., BURDITT L., SUMAR N., TAYLOR J. (1996). Activation of human granulosit type 1-prophospholipase A2. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 219:24-27.
39. KINGSNORTH A.N. (1996). Platelet-activating factor. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 219:28-31.
40. LİRAS G., CARBALLO F. (1996). An impaired phagocytic function is associated with leukocyte activation in the early stages of severe acute pancreatitis. *Gut*;39:39-42.

41. SCHİMİD S., UHL W., BÜCHLER M.W. (1996). Protease-antiprotease interactions and the rationale for therapeutic protease inhibitors. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 219:47-50.
42. BANKS P.A., FREEMAN M.L.: Practice Parameters Committee of the American College of Gastroentrolgy. (2006). Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 101(10):2379-2400.
43. SAJEWİCZ W, MİLNEROWİCZ S, NABZDYK S. (2006). Blood plasma antioxidant defense in patients with pancreatitis. *Pancreas.* 32(2):139-44.
44. LJUBUNČIĆ P., TANNE Z., BOMZON A. (2000). Evidence of a systemic phenomenon for oxidative stress in cholestatic liver disease. *Gut.* 47(5):710-6.
45. PARK B.K., CHUNG J.B., LEE J.H., SUH J.H., PARK S.W., SONG S.Y., KİM H., KİM K.H., KANG J.K. (2003). Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 9(10):2266-9
46. GİROİR B. (1999). Pancreatitis, cytokines, and SIRS: De Ja vu all over again? *Crit. Care Med.* 27:680-681.
47. NORMAN J. (1998). The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am. J. Surg.* 175:76-83.
48. DEİTCH E.A., GOODMAN E.R. (1999). Prevention of multiple organ failure. *Surg. Clin. North. Am.* 79:1471-1488.
49. RUSSEL G., POSTİER M.D. (2001). Past, present and future of pancreatic surgery. *Am. J. Surg.* 182:547-51
50. ERTEKİN C. (2012). Nekrotizan Pankreatitlerde Antibiyotik Kullanımı. *ANKEM Derg.* 26(Ek 2):326-330
51. KEŞKEK M., HAMALOĞLU E. (2002). *Yoğun Bakım Dergisi* Cilt:2 Sayı:3 s.:185-197

52. Akut pankreatit modelleri, Pratik Uygulama (2007). 4.Ulusal Deneysel Cerrahi Kongresi, Türk Cerrahi Derneği, GATA, Ankara. s.112-115.
53. SU K.H., CUTHBERTSON C., CHRISTOPHI C. (2006). Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB(Oxford)* 8(4):264-286.
54. MIZUNUMA T., KAWAMURA S., KISHINO Y. (1984). Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J. Nutr.*;114(3):467-71
55. CZAKO L., TAKACS T., VARGA I.S., HAI D.Q., TISZLAVICZ L., HEGYI P., MANDI Y., MATKOVICS B., LONOVICS J. (2000). The pathogenesis of L-arginine induced acute necrotizing pancreatitis. Inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. *J Physiol Paris* 94(1):43-50
56. BULGER E.M., MAIER R.V. (2001). Antioxidants in critical illness. *Arch. Surg.* 136(10):1201-7
57. DABROWSKI A., KONTUREK S.J., KONTUREK J.W., GABRYELEWICZ A. (1999). Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis. *Eur. J. Pharmacol.* 377(1):1-11.
58. RAU B., POCH B., GANSAUGE F., BAUER A., NÜSSLER A.K., NEVALAINEN T., SCHOENBERG M.H., BEGER H.G. (2000). Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann. Surg.* 231(3):352-60
59. BUDAVARI S. (1996). The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Twelfth edition, NJ-U.S.A, Merck& CO Inc. 2990
60. GOODMAN GILMAN A., RALL T.W., NIES A.S., TAYLOR P. (1990). Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Eighth edition. U.S.A: Pergamon pres. p: 1540-1541.
61. BAYRAK O., SECKİNER I., SOLAKHAN M., KARAKOK M., ERTURHAN S.M., YAGCI F. (2012). Effects of intravesical dexpanthenol use on lipid

peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal model. *Urology*. 79(5):1023-6.

62. ÖZKAYRAN H. (2009). Sıçanlarda deneysel intestinal iskemi reperfüzyon hasarında dekspanthenolün etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.

63. ETENSEL B., ÖZKISACIK S., OZKARA E., KARUL A., OZTAN O., YAZICI M., GÜRSOY H. (2007). Dexpanthenol attenuates lipid peroxidation and testicular damage at experimental ischemia and reperfusion injury. *Pediatr. Surg. Int.* 23(2):177-81

64. SLYSHENKOV V.S., OMELYANCHİK S.N., MOİSEENOK A.G., PETUSHOK N.E., WOJTCZAK L. (1999). Protection by pantothenol and beta-carotene against liver damage produced by low-dose gamma radiation. *Acta Biochim Pol.* 46(2):239-48.

65. YAPICI S. (2008). Deneysel kimyasal özofagus yanık modelinde Dekspanthenol ve bir Rho-kinaz enzim inhibitörü olan Y-27632 ile tedavinin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep.

66. HACKERT T., WERNER J. (2011). Antioxidant therapy in acute pancreatitis: experimental and clinical evidence. *Antioxid Redox Signal.* 15(10):2767-77

67. SATEESH J., BHARDWAJ P., SINGH N., SARAYA A. (2009). Effect of antioxidant therapy on hospital stay and complications in patients with early acute pancreatitis: a randomised controlled trial. *Trop Gastroenterol. Oct-Dec*; 30(4):201-6.

68. CLOSA D. (2013). Free radicals and acute pancreatitis: Much ado about... something. *Free Radic Res.* 2013 Jul 29.

69. GUICE K.S., MILLER D.E., OLDHAM K.T., TOWNSEND C.M., THOMPSON J.C. (1986). Superoxide dismutase and catalase: A possible role in established pancreatitis. *Am. J. Surg.* 151(1):163-9.