



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
PROPOLİS VE PROPOLİS EKSTRAKTI OLAN
CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER (CAPE)' NİN
TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ

TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DR. N. MEHMET BÜYÜKBERBER

KASIM 2005

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
PROPOLİS VE PROPOLİS EKSTRAKTI OLAN
CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER (CAPE)' NİN
TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

**Tıp Fakültesi
Gaziantep Üniversitesi**

DR. N. Mehmet Büyükberber

KASIM- 2005

ÖZ**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE PROPOLİS VE PROPOLİS EKSTRAKTI OLAN
CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER (CAPE)' NİN TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ****N. Mehmet BÜYÜKBERBER****Uzmanlık Tezi, Gastroenteroloji Bilim Dalı****Tez Danışmanı: Doç. Dr. M. Cemil SAVAŞ****Kasım 2005, 75 Sayfa**

Giriş: Akut pankreatitte patogeneze yönelik tedaviler son zamanlarda oldukça önem kazanmıştır. Patogeneze önemli faktörlerden birisi proinflamatuvar sitokinlerdir (İL-1, İL-6, TNF α). Bunun yanısıra oksidatif stres ve mikrovasküler iskemi de patogeneze önemli faktörlerdir. Propolis bal arıları tarafından kovanda çeşitli bitkilerden üretilen antiinflamatuvar, immünomodülatör, antioksidan, antimutajenik ve antitümöral etkilerinin olduğu gösterilen doğal bir üründür. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) propolisde bulunan ve bu özellikleri gösteren ekstrakte edilmiş aktif maddedir. Propolis ve CAPE'nin antiinflamatuvar, immunomodülatör ve antiosidan etkilerinden dolayı akut pankreatit tedavisinde etkinliği olabileceği düşünülmüştür.

Amaç: Bu çalışmada cerulein ile ratlarda deneysel akut pankreatit oluşturularak Propolis ve CAPE' nin tedavi edici etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 100 adet erkek wistar albino rat 10 gruba ayrılmıştır. İlk grup olan Sham grubuna herhangi bir madde veya tedavi uygulanmazken; ikinci grup olan kontrol grubuna birer saat arayla 4 kez subkutan 1 ml salin verildi ancak tedavi verilmedi. 3. grup AP (Akut pankreatit grubu) ratlara birer saat arayla 4 kez subcutan 20 μ gr/kg cerulein enjeksiyonu yapılarak pankreatit oluşturuldu ancak tedavi verilmedi. 4. grup (CAPE 1) grubundaki ratlara birer saat arayla 4 kez subcutan 20 μ gr/kg cerulein enjeksiyonu yapılarak pankreatit oluşturuldu. Bununla birlikte çalışmanın başlangıcında CAPE 30 mg/kg tedavisi uygulandı. 5. grup (EPE 1) grubundaki ratlara birer saat arayla 4 kez subcutan 20 μ gr/kg cerulein enjeksiyonu yapılarak pankreatit oluşturulurken ilk cerulein dozuyla beraber EPE 300 mg/ kg tedavisi verildi. 6.grup (CAPE 2) grubundaki ratlara birer saat arayla 4 kez subcutan 20 μ gr/kg cerulein enjeksiyonu yapılarak pankreatit oluşturulurken

çalışmanın 15. saatinde tek doz CAPE 30 mg/kg tedavisi uygulandı. 7.grup (EPE 2) grubundaki ratlara birer saat arayla 4 kez subcutan 20µgr/kg cerulein enjeksiyonu yapılarak pankreatit oluşturuldu ve çalışmanın 15. saatinde tek doz EPE 300 mg/kg tedavisi uygulandı. 8. grup (Plasebo 1) grubundaki ratlara birer saat arayla 4 kez subcutan 20µgr/kg cerulein enjeksiyonu yapılarak pankreatit oluşturuldu ve ilk cerulein dozuyla beraber 1 ml salin tedavisi uygulandı. 9.grup (Plasebo 2) grubundaki ratlara birer saat arayla 4 kez subcutan 20µgr/kg cerulein enjeksiyonu yapılarak pankreatit oluşturulurken çalışmanın 15. saatinde 1 ml salin tedavisi uygulandı. 10.grup (CAPE 3) grubundaki ratlara birer saat arayla 4 kez subcutan 20µgr/kg cerulein enjeksiyonu yapılarak pankreatit oluşturulurken çalışmanın 15. saatinde tek doz CAPE 60 mg/kg tedavisi uygulandı. Ratlara (grup 6,7,9,10 hariç) 15. saatte ketamin ile anestezi sağlandıktan sonra steril şartlarda orta hat insizyonla laparotomi yapıldı. Vena cava inferiordan kan örnekleri alınıp pankreas çıkarıldıktan sonra ratlar sakrifiye edildi. Alınan kan örneklerinde BK, amilaz, lipaz ve TNF α ölçümleri, doku örneklerinde ise histopatolojik inceleme yapılarak pankreatitin şiddeti derecelendirildi. Diğer gruplara ise aynı prosedür çalışmanın 21. saatinde uygulandı.

Bulgular: AP grubunda; grup 1,2' ye oranla amilaz, lipaz anlamlı olarak yüksek bulundu ve histopatolojide ileri derecede ödem, inflamasyon ve az oranda yağ nekrozu saptandı. Tedavi gruplarının tamamında amilaz ve lipaz oranlarında ve ödemde anlamlı olarak düşme gözlemlendi. Özellikle EPE 2 grubunda ödem tama yakın düzeldi (p=0,0001). Tedavi gruplarında inflamasyon ve yağ nekrozunda istatistik olarak anlamlı olmayan düzelme saptandı. Plasebo grubunda ise veriler AP grubu ile benzerdi. Bütün gruplarda beyaz küre ve TNF- α sonuçları birbirine benzerdi, aralarında anlamlı bir fark gösterilemedi.

Sonuç : Cerulein ile oluşturulan AP modelinde, CAPE ve propolis verilen tedavi gruplarında biyokimyasal ve patolojik olarak bir düzelme saptandı. CAPE ve propolis cerulein ile oluşturulan akut pankreatitin şiddetini azaltmaktadır. Bununla birlikte klinikte akut pankreatit tedavisinde propolis ve CAPE' nin kullanılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, Cerulein, Propolis, CAPE (Kaffeik asit fenetil ester).

ABSTRACT**THERAPEUTIC EFFECT OF PROPOLIS AND CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER (CAPE) ON AN EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS MODEL**

N. Mehmet Buyukberber

Subspecialty Residency Thesis, Department of Gastroenterology

Supervisor: Assoc. Prof.Dr. M.Cemil Savaş

November 2005, 75 Pages

Introduction: In recent years, pathogenesis-oriented treatments in acute pancreatitis have gained importance. IL1, IL6, TNF Alpha as a proinflammatory cytokines oxidative stress and microvascular ischemia are important factors in pathophysiology of acute pancreatitis. Propolis is a natural substance, produced by honeybees from the gum of various plants. Several investigators have demonstrated that propolis and its active substrate caffeic acid phenyl ester (CAPE) have anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, antimutagenic, anti-tumoral effects.

Aims: The aim of this study was to investigate the therapeutic efficacy of propolis and CAPE in the treatment of experimental model of cerulein induced acute pancreatitis in rats.

Material and methods: 100 male wistar albino rats were divided into 10 groups. Nothing was applied to the sham group (the first group), In the second group (control group); 1 ml saline was given by subcutaneous injecting four times at one hour intervals, but no medicine was applied. In the 3rd group (acute pancreatitis group:AP) acute pancreatitis induced by subcutaneous cerulein injection (20 μ gr/kg) four times at one hour intervals, but no medicine was applied. In the 4th group (CAPE 1) acute pancreatitis induced by subcutaneous cerulein injection (20 μ gr/kg) four times at one hour intervals and CAPE (30 mg/kg) was given at the first hour of the procedure. In the 5th group (EPE 1), acute pancreatitis induced by subcutaneous cerulein injection (20 μ gr/kg) four times at one hour intervals, EPE (300 mg/kg) was used at the first cerulein injection of the procedure. In the 6th group (CAPE 2) acute pancreatitis induced by the same way and CAPE (30 mg/kg) was used at fifteenth hour of the procedure. In the 7th group (EPE 2) acute pancreatitis induced by the same way and EPE (300 mg/kg)

was used at fifteenth hour of the procedure. In the 8th group (Placebo 1) acute pancreatitis induced by subcutaneous cerulein injection (20 μ gr/kg) four times at one hour intervals and saline 1 ml was used at the first hours of the procedure. In the 9th group (placebo 2) acute pancreatitis induced by subcutaneous cerulein injection (20 μ gr/kg) four times at one hour intervals and saline 1 ml was used at fifteenth hour of the procedure. In the 10th group (CAPE 3) acute pancreatitis induced by subcutaneous cerulein injection (20 μ gr/kg) four times at one hour intervals. and CAPE (60 mg/kg) was used at fifteenth hour of the procedure. Under ketamin anestezia midline laparotomy procedure was performed on all rats except groups 6,7,9,10 at the fifteenth hour of the study. Shortly after the blood specimens were taken from inferior vena cava, the whole pancreas was extracted and then the animals were sacrificed. White blood cell count, amylase, lipase and TNF- α concentrations were assessed. Histopathological evaluation of the pancreas was made in order to understand the extent of the injury. The same procedure was performed on the other groups at the twenty first hour of the study.

Results: In the AP group, amylase and lipase levels were found to be elevated and the histopathological evaluation showed massive edema and inflammation of pancreas with less fatty necrosis when compared with groups 1,2. Amylase, lipase levels and edema formation decreased significantly in all therapy groups. Specially in EPE 2 group, edema was improved nearly complete ($p=0,0001$). Inflammation and fatty necrosis were recovered, but the improvement was not statistically significant in other groups. The data of placebo group are similar with AP group. White blood cell count and TNF- α concentration values were nearly the same in all groups.

In conclusion, in the cerulein induced experimental acute pancreatitis model, an improvement of biochemical and histopathological findings in the CAPE and EPE therapy groups were observed. CAPE and propolis were decreased pancreatic tissue injury in cerulein induced acute pancreatitis. Nevertheless, more experimental and clinical studies are needed to support our observation of beneficial effects of propolis and CAPE before clinical usage of this drugs.

Key Words: Acute pancreatitis, Cerulein, Propolis, CAPE (Caffeic acid phenethyl ester)

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. M. Cemil Savaş 'a, ve Gastroenteroloji bölümündeki değerli hocalarım Doç. Dr Mehmet Koruk, Doç. Dr Fikret Demirci ve Prof Dr Abdurrahman Kadayıfçı' ya teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar kısmında yardımda bulunan biyokimya anabilim dalından Prof Dr Mehmet Tarakçı ve Dr Rukiye Deveci, fizyoloji anabilim dalından Prof Dr Cahit Bağcı ve Dr Tuğba Bilgiç, patoloji anabilim dalından Yrd Doç Dr Ediz Tutar ve iç hastalıkları araştırma görevlisi Dr Yavuz Pehlivan'a teşekkür ediyorum.

Uz. Dr. Mehmet Büyükberber
Gaziantep, Kasım 2005

KISALTMALAR

AP	: Akut Pankreatit
CAPE	: Kaffeik asit fenetil ester
CT	: Kompitürize tomografi
DM	: diabetes mellitus
ERCP	: endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
PD	: Pankreas divisium
OSD	: Oddi sfinkter disfonksiyonu
PSTİ	: Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
PAP	: Pankreatik asosiye protein
TAP	: Tripsinojen aktivasyon peptit
CRP	: C reaktif protein
MRCP	: Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi
PSB	: Pankreatik ve peripankreatik sıvı birikimi
PN	: Pankreas Nekrozu
PK	: Psödokist
NF-kB	: Nükleer transkripsiyon faktör-kappa B
PA	: Pankreas Absesi
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
DİC	: Dissemine intravasküler koagülopati
ES	: endoskopik sfinkterotomi
ICAM-1	: intersellüler adhezyon molekülü 1
TNF- α	: Tümör nekroz faktör α
CCL4	: Karbon tetraklorür
EPE	: Etanol Propolis Ekstraktı
ELİSA	: enzyime linked immuno sorbent assay
PAF	: platelet aktive edici faktör
NAC	: N-Acetylcysteine

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Akut pankreatit etyolojisinde rol oynayan faktörler	5
Tablo 2.	Hiperamilazemi yapan nedenler	14
Tablo 3.	Balthazar kriterleri	17
Tablo 4.	Pankreatit şiddetini değerlendirmede kullanılan yöntemler	18
Tablo 5.	Ranson kriterleri	19
Tablo 6.	Glasgow kriterleri	21
Tablo 7.	APACHE II Skorlama sisteminde kullanılan parametreler	21
Tablo 8.	Akut Pankreatitin sistemik komplikasyonları	24
Tablo 9.	Akut pankreatit için histopatolojik skorlama	41
Tablo 10.	Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında veri düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo11.	Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde çalışma gruplarının karşılaştırmalı P değerleri.	53

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. Akut pankreatit etyolojisinde rol oynayan sebeplerin dağılımı	4
Şekil 2. Deney Çalışma Protokolü	38
Grafik 1. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında TNF- Alfa düzeylerinin karşılaştırılması	43
Grafik 2. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında Serum lipaz düzeylerinin karşılaştırılması	44
Grafik 3. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde; AP grubu ile tedavi grupları arasında serum lipaz düzeylerinin karşılaştırılması	45
Grafik 4. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında Serum amilaz düzeylerinin karşılaştırılması	46
Grafik 5. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde; AP grubu ile Tedavi grupları arasında Serum amilaz düzeylerinin karşılaştırılması	46
Grafik 6. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında Beyaz küre düzeylerinin karşılaştırılması	47
Grafik 7. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında ödem düzeylerinin karşılaştırılması	48
Grafik 8. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde; AP grubu ile Tedavi grupları arasında ödem düzeylerinin karşılaştırılması	48
Grafik 9. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında inflamasyon düzeylerinin karşılaştırılması	49
Grafik 10. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında yağ nekrozu düzeylerinin karşılaştırılması	50

İÇİNDEKİLER

ÖZ	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Akut pankreatit tanımı	3
2.1.2. Akut pankreatit'in etyolojisi	4
2.1.3. Akut pankreatit patogenezi	8
2.1.4. Akut pankreatit'in klinik bulguları	11
2.1.5. Akut pankreatit'in laboratuvar bulguları	12
2.1.6. Akut pankreatit'in radyolojik bulguları	15
2.1.6.1. Direkt karın grafisi	15
2.1.6.2. Abdominal ultrasonografi	16
2.1.6.3. Bilgisayarlı tomografi	16
2.1.6.4. Magnetik rezonans	17
2.1.6.5. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi	18
2.1.7. Akut pankreatit şiddetinin değerlendirilmesi	18
2.1.8. Akut pankreatit'in lokal komplikasyonları	22
2.1.9. Akut pankreatit'in sistemik komplikasyonları	24
2.1.10. Akut pankreatit'in tedavisi	25
2.2. Propolis ve CAPE	30
2.3. Deneysel Akut pankreatit modeli	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Hayvanlar	36
3.2. Deney protokolü	36
3.3. Biyokimyasal analiz	39
3.4. Histopatolojik inceleme	40

3.5. İstatistiksel yöntem	40
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP); pankreasın kendi enzimlerinin interstisyel aralığa sızması ve aktive olmasıyla glandın kendi kendini sindirimi sonucu gelişen akut inflamasyondur.

Akut pankreatitin patogenezi tam olarak aydınlanmamıştır, ancak son yıllarda bilgilerimiz gittikçe artmaktadır. Patogeneizde inflamatuvar olayların önemli rol oynadığına inanılmakla beraber, inflamasyonu ve nekrozu tetikleyen mekanizmalar ile ilgili tartışmalar devam etmektedir (1). Pankreatik inflamasyon ile aktive olan makrofajlar ve monositlerden lokal doku hasarına cevap olarak proinflamatuvar sitokinler (IL-1,IL-6,TNF α , vb.) salgılanır (2-4). Bu sitokinler lokal pankreatiti, kapiller permeabilityyi, lökosit adheransını ve ekstravazasyonunu artırarak akut pankreatitin ağırlaşmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına neden olur (5). Teorik olarak inflamatuvar sitokinlerin salınışının baskılanması pankreatitin şiddetini ve mortalitesini azaltabilir. Bu durum pankreatitin erken döneminde inflamatuvar sitokinlerin salınışını veya aktivitesini baskılayan ajanların tedavide kullanılmasının yararlı olabileceğini akla getirmiştir. Ayrıca akut pankreatitin etyopatogenezinde oksidatif stresin ve NF-kB' ninde önemli rolü vardır. NF-kB' de antiinflamatuvar bir ajandır ve sitokinlerin salınışını inhibe eder. Bu gerçekten yola çıkarak deneysel olarak oluşturulan akut pankreatit modellerinde birçok antioksidan ve antiinflamatuvar ajan denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

Komplike olmayan ödematöz akut pankreatitlerin tedavisi medikaldir. Tedavideki amaç; sıvı-elektrolit dengesinin korunması ve pankreatik sekresyonun kontrol altına alınmasıdır. Şiddetli pankreatitlerde ise hem lokal hem de sistemik komplikasyonlar meydana gelmektedir. Pankreatik proteazlar, fosfolipaz A2 ve inflamatuvar sitokinler sistemik komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır. Tedavisi oldukça zordur ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. Nitekim bundan dolayı akut pankreatitte genel mortalite % 5-10 iken nekrozla seyreden şiddetli olgularda tüm tedavi olanaklarına rağmen mortalite % 35'e kadar yükselmektedir (6).

Propolis bal arıları tarafından kovanda üretilen doğal bir üründür. Propolisin etanol ekstresinin % 50 sinden fazlasını polifenoller, fenolik asit esterleri ve en az 4 çeşit kaffeik asit esterleri (kaffeik asit benzil ester, salisilik asit benzil ester, sinnamik asit benzil ester ve kaffeik asit fenetil ester (CAPE) oluşturur. Ayrıca içerisinde lipid, glukoz, fruktoz ve sukroz ,aminoasitler, vitaminler ve elementlerin bulunduğu gösterilmiştir. (7-9). Propolisin antienflamatuar, immünomodülatör, antioksidan, antimutajenik ve karsinostatik etkileri bilimsel olarak gösterilmiştir (10,11). Propolisin bileşiminde yer alan CAPE' de oldukça güçlü antienflamatuar, antioksidan ve antikarsinojenik etkiye sahiptir. CAPE aynı zamanda NFkB' nin aktivasyonu yoluyla çeşitli inflammatuar sitokinlerin salınımını da inhibe etmektedir (12,13). Modern herbalistler propolisi antibakteriyal, antifungal, antiviral, hepatoprotektive, antiinflamatuvar cevabı için vücudun enfeksiyonlara karşı direncini artırmada ve ayrıca bakteri ve fungusların sebep olduğu çeşitli dermatitlerin tedavisinde tavsiye ediyorlar. Günümüzde propolisin kapsül, jel ve krem formları bulunmaktadır ve kozmetik ürün olarak ta kullanılmaktadır (14).

Bu bilgilerin ışığı altında biz de bu çalışmada; cerulein ile ratlarda oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde propolis ve onun aktif komponenti olan CAPE' nin tedavi edici etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla ratlarda serum TNF α düzeyleri, beyaz küre, amilaz, lipaz seviyelerinin ölçümü ve pankreas dokusundaki histopatolojik değişikliklerin tespiti ve tedavinin bu parametreler üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PANKREATİT

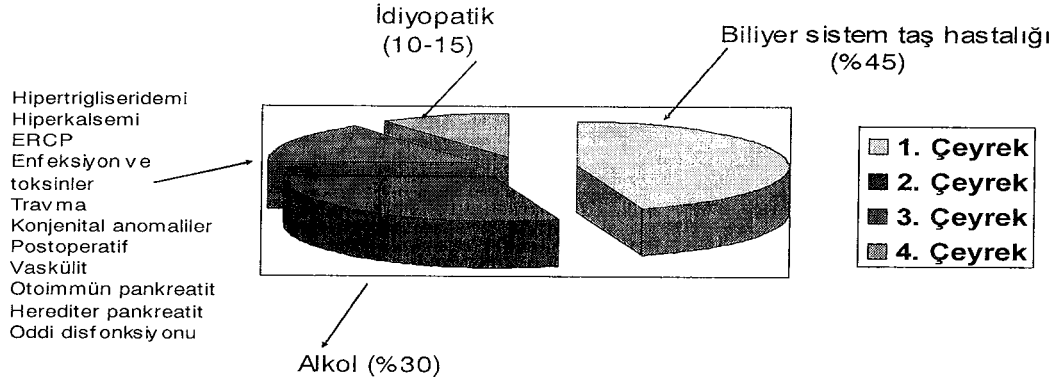
2.1.1. TANIMI

1992 yılında Atlanta sempozyumunda akut pankreatit “ komşu dokularda veya uzak organ sistemlerinde değişik düzeyde tutulumla birlikte seyreden pankreasın akut inflamatuvar proçesi” olarak tanımlanmıştır (15). Literatürde Akut pankreatit (AP) insidansı 38/100.000 olup bu insidansın İngiltere, Danimarka ve ABD’de 4,8-24,2 /100.000 hasta arasında değiştiği belirtilmektedir (16). Ancak bununla beraber hafif şiddetteki AP’de tanı güçlüğü olması ve şiddetli pankreatitte ise hastaların % 10’ unun tanı konulmadan önce kaybedilmesi nedeniyle gerçek insidans tam olarak bilinmemektedir (17). Akut pankreatit sınıflamasında; eskiden Alman ULM grubu tarafından pankreas bezinin morfolojik değişiklikleri dikkate alınarak yapılan sınıflama yerine günümüzde Atlanta grubunun önerdiği akut pankreatiti klinik şiddetine göre değerlendiren sınıflandırma kullanılmaktadır (18). Bu sınıflamaya göre hafif AP, minimal veya hiç organ disfonksiyonunun olmadığı, sorunsuz düzelmeyeyle sonuçlanan formdur. Şiddetli pankreatit ise; organ yetmezliği ve/veya nekroz, abse ve psödokist gibi lokal komplikasyonlarla karakterize formdur. Şiddetli pankreatitin diğer kabul edilen göstergesi 11 Ranson kriterlerinden 3 veya daha fazlasının ve APACHE II skorunun 8’ in üzerinde olmasıdır (15-18). Ayrıca; kontrastlı dinamik bilgisayarlı tomografi (CT) ile hafif (Ödematöz form) pankreatit ile şiddetli nekrotizan form ayırt edilebilir. Eğer CT’de peripankreatik yağ nekrozu % 30’un altında ise hafif form, eğer daha fazla ise şiddetli nekrotizan form olarak kabul edilir (6-15). Şiddetli akut pankreatit atağı sırasında pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonları bozulabilir (16). Eğer akut pankreatite sebep olan predispozan faktör ortadan kaldırılırsa endokrin fonksiyonlar hemen normale döner, ancak ekzokrin fonksiyonların geriye dönmesi yıllar alabilir (19-20). Bazen şiddetli pankreatik nekroz sonrası pankreasta harabiyet ve wirsung kanalında daralma sonucu kronik obstrüktif pankreatit ve bunun sonucunda da kalıcı diabetes mellitus (DM) ve malabsorbsiyon gelişebilir.

Diğer yandan akut pankreatitin, kronik pankreatit zemininde gelişen akut alevlenmelerden ayrılması gerekir. Bu ayırmda CT ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) bulguları oldukça yararlıdır (15).

2.1.2. AKUT PANKREATİT'İN ETYOLOJİSİ

Günümüzde AP'ye yol açtığı bilinen sebepler giderek artarken idiyopatik pankreatit teşhisi koyulan vakaların sayısı da giderek azalmaktadır. Bilindiği gibi safra taşları ve alkol birlikte AP vakalarının %75-90'ından sorumludur. Batı ülkelerinde alkol kullanımı ön planda iken diğer ülkelerde safra taşı ön plandadır. Genel olarak değerlendirildiğinde safra taşları vakaların %40-45' inden sorumlu iken alkol en sık görülen sebepler arasında ikinci sırada yer alır (%30-35). Diğer sebepler %10'dan daha az bir oran oluştururken vakaların yaklaşık 1/4'ünde etyolojik bir sebep bulunamaz (idiyopatik pankreatit) (Şekil 1). Akut pankreatite sebep olan etkenler Tablo 1' de özetlenmiştir (14).



Şekil 1. Akut pankreatit etyolojisinde rol oynayan sebeplerin dağılımı.

Tablo 1. Akut pankreatit etyolojisinde rol oynayan faktörler

1. Toksik- Metabolik nedenler

Alkol
Hipertrigliseridemi
Hiperkalsemi
İlaçlar
Organofosfatlar, akrep zehiri.

2. Mekanik (obstrüktif nedenler)

Koledokolithiazis/ mikrolithiazis
Ampüller ve periampüller obstrüksiyon
Divertikül, kist, koledokosel, polip, tümör,stenoz, infeksiyon, Crohn hastalığı,
Kör lup)
Oddi sfinkteri disfonksiyonu
Pankreas divisium
Pankreatik kanal obstrüksiyonu.
(Tümör, musinöz duktal ektazi, neoplazik darlıklar)
Konjenital malformasyonlar (Anüler pankreas)
Travma (Künt veya delici travmalar)

3. Diğer nedenler

İyatrojenik (Postoperatif, ERCP, endoskopik sfinkterotomi, Oddi sfinkter
manometrisi)
Vasküler (Hipotansiyon, vaskülitler, hiperkoagülasyonla giden bozukluklar,
embolizm)
İnfeksiyonlar (CMV, Tbc, coxackie virüs, kabakulak, HIV, parazitler)
Hereditör pankreatitler
Otoimmün pankreatitler
Hipotermi
Penetre peptik ülser

Safra kesesinde taş olan hastaların ancak % 3-7 sinde pankreatit gelişmektedir (21). Özellikle küçük taşların sistik kanalı geçerek ampullada tıkanıklığa yol açma olasılığı fazla olduğundan 5 mm'den küçük taşların varlığında AP daha sık görülür (22). Safra çamurunun da akut pankreatite yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle bu hastalarda akut rekürrent pankreatit atakları varsa kolesistektomi yapılması önerilmektedir (23).

Alkol AP vakalarının 1/3' ünden sorumludur. Pankreatit gelişmesi için alınması gereken alkol dozu halen tartışmalı olmakla birlikte özellikle 10-20 yıl boyunca günde 80 gr üzerinde alkol kullanan kişilerin %10 kadarında AP geliştiği bilinmektedir. Ancak kronik alkol tüketimi olmayan bir insanda bir seferde yüksek doz alkol alımı sonrasında da AP gelişebilir. Alkolün nasıl AP yaptığı tam olarak bilinmemekle beraber kolesistokinin salınımını artırarak oddi sfinkter spazmı yaptığı, bunun sonucunda da safranin pankreatik kanala reflüsü ayrıca pankreatik kanalda geçirgenliğin artması, aşırı miktarda enzim sekresyonu, enzim aktivasyonu ve asiner hücrelerde lizozomal sekresyonların artması ileri sürülen hipotezlerdir (24). Diğer bir hipotezde kronik alkol kullanımı sonrasında pankreatik sekresyondaki protein konsantrasyonunun arttığı ve mikrolitiazisler oluşarak küçük kanallarda tıkanıklık oluşturduğu ve asiner hücre harabiyetine yol açtığı varsayımdır (Toksik metabolik hipotez) (25,26).

Hipertrigliseridemi AP vakalarının %1-4' ünden sorumludur. Serum trigliserit seviyelerinin 500-1000 mgr/ dl arasında olması sonucu kandaki artan şilomikronlar ve düşük dansiteli lipoproteinler AP' ye sebep olabilir. Özellikle erişkin olan bu vakaların çoğunda hafif formda Tip I veya Tip V hiperlipoproteinemi ve buna ilave olarak DM, obesite, alkol kullanımı, östrojen, kortikosteroid kullanımı gibi kan trigliserit düzeylerini yükselten patolojiler bulunmaktadır (27,28). Hipertrigliseridemi sonrası AP oluşum mekanizması tam olarak belli değildir, ancak serbest yağ asitlerinin artışının pankreatik asiner hücrelerde ve kapiller endotelde hasarlanmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Bir diğer hususta bu vakalarda hiperlipemik plazmada serum amilaz ölçümü düşük sonuç verebileceğinden akut atak sırasında amilaz seviyeleri yüksek olmayabilir (29).

Hiperkalsemiye yol açabilecek herhangi bir hastalıkla beraber AP görülebilir. Hiperkalsemide görülen AP patogenezinde kalsiyumun pankreatik kanallarda birikmesi ve pankreas parankiminde tripsinojeni aktive etmesi sorumlu

tutulmaktadır (30,31). AP vakalarının %0,3-1,4'ünden ilaçlar sorumludur. Günümüze kadar yaklaşık AP yapan 50'nin üzerinde ilaç bildirilmiştir. Bunlar arasında Azathiopurine, tetrasiklinler, metranidazol, cimetidine, ranitidine, ACE inhibitörleri, didanosine, sülfonamidler, salisilatlar, eritromisin bulunmaktadır. Herhangi bir ilacın AP' ye yol açtığını söyleyebilmek için pankreatite yol açacak diğer nedenler ekarte edilmeli, suçlanan ilacın kesilmesi ile pankreatitin gerilemesi ve ilacın tekrar kullanımıyla AP atağının tekrarlaması gibi bulguların olması gereklidir (32-34).

Diagnostik ERCP yapılan vakaların %3' ünde, terapötik ERCP yapılan vakaların da %5' inde pankreatit gelişir ve yüksek riskli hasta grubunda bu oran % 25' e kadar yükselebilir. Oddi sfinkter manometrisi yapılan vakalarında yaklaşık 1/4'ünde AP oluşabilmektedir. ERCP sonrası gelişen vakaların %35-70' inde işlem sonrasında asemptomatik hiperamilezemi görülür. Serum amilaz seviyelerinin yükselmesine rağmen bu hastaların %7-10' unda hafif- orta şiddette, %1-3' ünde ise ağır derecede pankreatit gelişir ve mortalite %0.01 civarındadır (35). Daha önceki ERCP sonrasında AP gelişen vakalarda sonraki ERCP' lerde AP gelişme riski yüksektir, ancak bu vakalarda prognoz daha iyidir. ERCP sonrası AP gelişme riski yüksek olan hastalarda sadece somatostatin ve gabexate mesylate etkili bulunmuştur, ayrıca bu hastalarda pankreas kanalına geçici stent yerleştirilmesi de tavsiye edilmektedir (36).

Pankreas divisium (PD) genellikle asemptomatik seyrederek, otopsi ve ERCP sonuçlarına göre görülme sıklığı % 7 civarındadır. PD'lu hastaların %95' inde teşhis başka bir sebeple yapılan ERCP sırasında konulmaktadır (37). PD'lu vakalarda minör papilladaki relatif darlığın pankreas sekresyonunun akışını engelleyerek kanal içi basıncı artırdığı ve pankreatite sebep olduğu şeklinde bir patogenetik mekanizmanın varlığı yaygın olarak kabul görmektedir. Nitekim minör papillanın kesilmesi ya da stent konulması sonrası AP ataklarının kesilmesi bu fikri desteklemektedir (38,39). Anüler pankreas, duodenal divertikül, kist, duodenumun Crohn hastalığıda pankreatik kanalın tıkanması sonucu AP' ye sebep olabilir (40,41). Pankreatik kanalın benign ve primer veya metastatik malign tümörleri, parazit enfestasyonları (askaris lumbricoides, Kolinerşis sinensis), kanalda tıkanıklığa yol açmak suretiyle AP oluşturabilirler (42,43).

Oddi sfinkter disfonksiyonu (OSD) vakalarının yaklaşık %10 kadarında tekrarlayan pankreatit atakları görülebilir. OSD' daki AP atakları genelde

tekrarlayan karın ağrıları ile seyreden ve klinik olarak farkına varılmayan hafif seyirli ataklar şeklindedir. OSD olan hastaların 1/3'ünde pankreasta kronik pankreatit bulguları saptanırken, kronik pankreatitli hastaların %85' inde OSD bulgularına rastlanmaktadır (44). Penetran veya künt travmalar sonrasında pankreas hasarlanabilir ve AP oluşabilir (45). Karaciğer transplantasyonlarından sonra hastaların %6' sında AP gelişebilir ve vakaların 1/3'ü kaybedilir. Renal transplantasyonlarından ve Kardiyopulmoner bypassdan sonra da AP gelişebilir. Postoperatif AP vakalarında mortalitenin yüksek oluşundaki önemli faktörlerden biri teşhisin gecikmesi, hipotansiyon, postop dönemde kullanılan analjezik ilaçların karın ağrısını gizlemesi ve enfeksiyonlar sayılabilir (46).

Bir çok enfeksiyon ajanı AP yapabilir. Enfeksiyöz ajanın AP yaptığını söyleyebilmek için organizmanın pankreas dokusunda veya pankreatik kanalda kültür ve boyama teknikleri ile gösterilmesi gerekir (15,47). Virüsler (Kabakulak, koksakivirüs, hepatit A-B, sitomegalovirüs, varisella zoster, herpes simpleks, Epstein-Barr), bakteriler (mycoplasma, legionella, leptospira, salmonella, tüberküloz ve bruselloz), mantarlar(aspergillus, kandida albicans) ve parazitler(Toksoplazma, kriptosporidium, askaris, klonorsis sinensis) pankreatit oluşturabilir (48-50).

İskemi seyrek olarak AP' ye yol açabilir. Genellikle hafif şiddette pankreatit gelişmekle beraber bazen fatal nekrotizan AP yapabilir. Vaskülitler (SLE, PAN), ateramatöz emboliler, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok, hepatosellüler karsinomanın transarteriyel kemoembolizasyonu iskemik AP yapan sebeplerdir (51-56). AP vakalarının yaklaşık ¼'ünde etyolojik faktör saptanamaz. Bu vakaların çoğunda ilk ataktan sonra genellikle hastalık tekrarlamaz ve bu yüzden etyolojiye yönelik ayrıntılı tetkiklerin yapılmasına gerek yoktur. Ancak atak ikiden fazla tekrarladığında biliyer etyolojinin ortadan kalkması açısından laparoskopik kolesistektomi ve endoskopik sfinkterotomi önerilebilir (57). Eğer safra taşı olmadığından emin olunursa yapılması gereken ikinci şey pankreas kanseri olasılığının uzaklaştırılmasıdır (28).

2.1.3. AKUT PANKREATİT PATOGENEZİ

Akut pankreatit pankreas içinde pankreas enzimlerinin aktifleşmesi ve pankreas dokusunun kendini sindirmesidir (otodijesyon). Normalde pankreasın yaptığı depolayıp sekrete ettiği sindirim enzimleri duodenuma inaktif olarak ulaşır ve orada enterokinazlar aracılığıyla tripsinojen aktif tripsine çevrilir. Tripsinde diğer

inaktif proteazları aktif hale çevirir. AP patogenezi bugüne kadar çeşitli teorilerle izah edilmeye çalışılmıştır.

1.Obstruksiyon- sekresyon teorisi: Deneysel pankreatit modellerinde, ratlarda pankreatik kanalın bağlanması insandaki ödematöz pankreatite benzer tablo oluşturmuştur. Özellikle biliyer pankreatit patogenezi bu teori ile açıklanabilir.

2. Ortak kanal teorisi: Bu teoriye göre ortak kanalın tıkanması ile pankreatik kanala oluşacak safra reflüsü sonucu pankreatik kanal geçirgenliği artacak ve pankreatik enzimler pankreas parankimine sızarak pankreatite neden olacaktır. Ortak kanalın 5 mm den daha uzun olması pankreatit için risk faktörüdür. Ancak ortak kanal insanların % 90' nında reflüye izin vermeyecek kadar kısadır.

3. Duodenal reflü teorisi: Duodenal muhtevanın ampulla vateri içerisinden pankreatik kanala doğru reflüsü deneysel olarak hayvanlarda pankreatite yol açmaktadır. İnsanda duodenum duvarı ve oddi sfinkteri reflüyü önleyerek pankreatit gelişmesini engellemektedir.

4. Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması: Hayvan deneyleri, etanol alınması, kanalın dekonjuge safra tuzlarına maruz kalması, tıkanıklık sırasında pankreatik salgının artması ve akut hiperkalseminin pankreatik kanal geçirgenliğini artırdığını, böylece enzimlerin parankime sızarak pankreatite neden olabileceğini göstermişlerdir.

5. Enzim otoaktivasyonu: Deneysel hayvan modellerinde cerulein ile pankreas salgısının uyarılması ve enzim otoaktivasyonu pankreatite neden olurken, insanlarda meydana gelen pankreatitte enzim otoaktivasyonu tam olarak açıklanamamıştır (6).

Akut pankreatitte olayları başlatan mekanizma ne olursa olsun gerçekleşen ilk olay asiner hücrelerde tripsinojenin tripsine çevrilmesidir (15,58). Bu olayda lizozomal enzim olan katepsin B rol oynar. Normalde az miktarda tripsinojen spontan olarak aktive olur, fakat intrapancreatik mekanizmalar aktif tripsini ortamdaki uzaklaştırır. PSTİ (Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü), tripsin aktivitesinin % 20'sini inaktifleyip bağlar. Tripsini ortamdaki uzaklaştıran diğer mekanizmalar mezotripsin, enzim Y ve tripsinin kendisidir (15). Tripsinojenin aktivasyonunda 2 mekanizma rol oynamaktadır.

1. Ko-lokalizasyon teorisi: Bu teoriye göre intraasiner hücrelerde inaktif olarak bulunan tripsinojen ve diğer sindirim enzimlerinin aktivasyonu lizozomal enzimlerle (Katepsin B) başlatılmaktadır. Çünkü yapılan deneysel çalışmalarda

lizozomal enzim ilavesi sindirim enzimlerini aktive etmekte, katepsin B veya tripsin inhibisyonunda ise tripsinojen aktivasyonunu engellemektedir (58-60). Yukarıda bahsedilen AP' yi başlatan hangi mekanizma olursa olsun sonuçta pankreas sekresyonu pankreasa kaçmakta ve asiner hücrelerde harabiyet olmakta ve bu hücrelerin lizozomlarında inaktif olarak bulunan hidrolazlar (Katepsin B) aktif olarak ortama salınmaktadır. Katepsin B ise inaktif proteazları aktifleştirerek vasküler endotel, interstisyum ve asiner hücrelerde hasar yapar. AP patofizyolojisi sırasıyla mikrosirkülatuar hasar, lökosit kemoattraksiyonu, sitokin salınımı oksidatif stres ve bakteriyel translokasyondan oluşur. Pankreatik enzimlerin salınımı sonucu vazokonstrüksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma, progressif iskemi gibi mikrosirkülatuar değişikliklerin deneysel olarak pankreatitin erken döneminde olduğu gözlenmiştir. Bu olaylar sonucu vasküler permeabilite artmakta ve pankreasta ödem oluşmaktadır (ödematoz veya interstisyel pankreatit) (61-63). Bunu inflamasyon süreci takip eder ve kompleman aktivasyonu sonucu (özellikle C5a) makrofajlar ve PMN lökositler olay yerine göç ederler. T helper hücreler (CD4+) erken safhada makrofaj aktivasyonunu indüklerler. Aktif makrofaj ve granülositler proinflamatuvar sitokinleri (IL-1, IL-6, IL-8. TNF-alfa), araşidonik asit metabolitleri (prostaglandin, PAF, lökotrienler), serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksiti salgılar (2-4). Bu maddeler, pankreatik mikrosirkülasyonu bozarlar ve vasküler permeabiliteyi artırıp, trombozis, kanama ve pankreatik nekroza neden olurlar. Bazı sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa) AP' nin şiddeti ile korelasyon gösterirler ve hastalığın monitorizasyonunda faydalı olurlar (5). Pankreatitin geç dönemlerinde ise T helper hücrelerden sitokin (IL-2, IFN) salınımı inflamatuvar cevaba katılır.

Barsaklarda bakterinin sistemik dolaşıma translokasyonu normalde olmamakta ve immünolojik, bakteriolojik, ve morfolojik komponentleri olan kompleks bir bariyer buna engel olmaktadır. Her nasılsa AP esnasında bu bariyer kırılmakta, böylece lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olmaktadır (64). Enterik bakterilerin barsak duvarından penetrasyonu; hipovolemi ve barsaklarda AP' ye bağlı arteriyovenöz şantların oluşmasına sekonder olarak gelişir (65). Gerçekten deneysel pankreatit modelinde luminal E.Coli'nin mezenterik lenf bezleri ve uzak organlara geçtiği gösterilmiştir (66).

AP' nin büyük bir kısmında klinik tablo oldukça iyi seyirli olup komplikasyonsuz seyrederken yaklaşık % 10-15 vakada pankreatik nekroz

oluşmakta ve sistemik komplikasyonlar gelişmektedir (67). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) geliştiği zaman hastada ateş, ARDS, plevral efüzyon, akut renal yetmezlik, şok, miyokardiyal depresyon ve metabolik komplikasyonlar gelişmektedir. SIRS' de muhtemelen aktifleşmiş pankreas enzimleri (fosfolipaz, elastaz, tripsin ve diğerleri), sitokinler (TNF-Alfa, PAF) dolaşıma karışmaktadır (68). ARDS, mikrovasküler trombozise bağlı olarak gelişir, akciğer surfaktanın majör komponenti olan aktif fosfolipaz A (lesitinaz) aracılığı ile olmaktadır. Akut böbrek yetmezliği; hipovolemi ve hipotansiyona bağlı olarak oluşur. Miyokardiyal depresyon faktör ve vazoaaktif peptitlere sekonder olarak ise şok ve miyokardiyal yetmezlik gelişir. Metabolik komplikasyonlar olarak hipokalsemi , ketoasidoz olsun veya olmasın hiperglisemi, hipoglisemi gelişebilir. Hipokalsemi patogenezi multifaktöriyeldir, kalsiyum sabun formasyonu, hormonal imbalans (paratiroid hormon, kalsitonin,ve glukagon), kalsiyum serbest yağ asit-albümin kompleksine bağlanması ve kalsiyumun intrasellüler translokasyonuna bağlı olabilir. Akut nekrotizan pankreatitte % 50 oranında organ yetmezliği gelişir (69).

2.1.4. AKUT PANKREATİT' İN KLİNİK BULGULARI

Akut pankreatitte anamnez ve fizik muayene ile tanı koymak oldukça güçtür ve bazen otopsi ile tanı konur (70). Çünkü klinik bulgular diğer akut karın yapan sebepler ile benzerlik gösterir. AP' de en sık görülen semptom karın ağrısıdır. Ağrı genellikle visseral karakterdedir ve pankreatit etyolojisine göre özellikleri farklıdır. Biliyer pankreatitte biliyer kolik sonrasında, alkolik pankreatitte ise 1-3 gün sonra başlar. Alkolik AP ağrısı biliyer pankreatite göre daha uzun sürelidir. Ağrı genelde ani başlar, 10-20 dakika içinde bazende 1-2 saatte maksimal şiddete ulaşır ve eğer müdahale olmazsa 1-2 gün devam eder. Ağrı genellikle epigastrik bölgede lokalizedir. Olguların %30-50' sinde sağ veya sol hipokondriuma, sırtta ve % 5-10' nunda eksudasyonun yayılmasıyla alt kadranslara yayılabilir. Ağrı yemek yeme ve alkol alımı ile ve sırt üstü yatmakla artarken öne eğilmekle kısmen azalır. Ağrı vakaların % 50' sinde kuşak tarzındadır ve narkotiklere cevap vermeyebilir. Olguların % 5-10' nunda ağrı olmayabilir (15). Hastaların % 90' nında bulantı kusma vardır. Mide posterior duvar inflamasyonu, mide dilatasyonu ve intestinal obstrüksiyon sonucu bulantı kusma oluşmaktadır (15, 67).

Fizik muayenede ise bulgular atak şiddetine göre değişir. Hafif vakalarda hiç bulgu olmazken ağır vakalarda, epigastrik hassasiyet, distansiyon, defans ve ileri

dönemlerde paralitik ileusa bağlı olarak barsak seslerinde azalma saptanabilir. Hemorajik pankreatitte, retroperitoneal hemorajiye bağlı olarak karın yan duvarlarında (Grey-Turner bulgusu), preumbrikal bölgede (Cullen bulgusu) ekimozlar görülebilir, ancak bu sadece % 1 vakada görülür ve bu vakalarında prognozu oldukça kötüdür (15,67). Geniş inflamatuvar kitle veya psödokist varsa epigastrik bölgede kitle palpe edilebilir. Özellikle ciddi pankreatitlerde, sistemik toksisite, aşırı kusma ve üçüncü boşluğa sıvı kaçmasına bağlı olarak hipovolemi gelişir ve buna bağlı olarak taşikardi, hipotansiyon ve şok oluşur. İnflamatuvar mediatörlere bağlı olarak ateş, subdiyafragmatik inflamatuvar eksudasyona bağlı olarak takipne, plevral effüzyon (genellikle solda), atalektazi ve kalp yetmezliğine bağlı olarak dispne görülebilir.

Alkol kesilmesi, hipotansiyon, elektrolit imbalansı, ateş ve santral sinir sistemine pankreas enzimlerinin toksik etkisiyle hallusinasyon, ajitasyon ve koma görülebilir. Koledok taşı, pankreas başındaki inflamatuvar olayla koledok tıkanması ve alkolik hastalarda karaciğer hastalığına bağlı olarak sarılık görülebilir. Özellikle ekstremite uçlarında cilt altı yağ nekrozuna bağlı nodüller, tromboflebit, ve poliartrit bulguları saptanabilir. Ayrıca alkolik hastalarda karaciğer sirozu bulguları, hiperlipidemik hastalarda ksantoma, lipemia retinalis, Purtscher retinopati, kabakulakta parotis şişliği ve hiperkalsemik hastalarda ise bant keratopati bulunabilir (15).

2.1.5. AKUT PANKREATİT' İN LABORATUVAR BULGULARI

2.1.5.1. Pankreas enzimleri

1. Serum ve İdrar amilazı: Total serum amilazının % 40-50' si pankreas kaynaklıdır (p-izoamilaz), geri kalan % 55-60' ı tükrük bezi kaynaklıdır. AP' nin tanısında p-izoamilazın sensitivitesi % 90, spesifitesi % 92' dir (70). Ancak rutinde ölçümü daha kolay ve ucuz olduğundan total amilaz düzeyleri kullanılır. Özellikle serum amilaz düzeyleri USG ve CT ile birlikte değerlendirildiğinde AP tanısındaki duyarlılığı % 95' lere kadar ulaşır (71,72). AP' li vakaların % 70' inde amilaz düzeyleri 6-12 saat içinde yükselir, kandaki yarılanma süresi yaklaşık 10 saattir ve eğer herhangi bir komplikasyon gelişmezse 3-5 gün içinde serumda normal düzeylerine iner. Amilazın % 25' i böbrekler yoluyla kandan temizlenirken kalan kısmının nasıl temizlendiği tam olarak bilinmemektedir. Özellikle hafif pankreatit ataklarında pankreastaki inflamasyonun tespitinde diğer biyokimyasal testler ve

radyolojik bulgular amilaz kadar hassas değildir. AP' li vakaların % 30 kadarında amilaz düzeyleri normal veya düşük olabilir. Bu hastalar genellikle tekrarlayan alkole bağlı AP veya hipertrigliseridemi olan hastalardır (73,74). Bunun dışında kronik pankreatit akut atağında yada başlangıç halindeki AP ve fatal pankreatitlerde (Amilaz yapımını durduracak kadar bezin aşırı yıkımı söz konusu ise) amilaz normal düzeyde bulunabilir. Hiperamilazemi nonspesifiktir, çünkü bu hastaların % 50' sinde pankreas hastalığı yoktur. Ancak eğer amilaz normalin üç katı ise AP tanısı için yeterlidir (75,76). Pankreas dışı birçok hastalıkta serum amilaz düzeyi yüksek bulunabilir. Örneğin Over kistadenokarsinoma, overin benign tümörleri, akciğer kanserinde S-izoamilaz yükselebilir. Renal yetmezlikte amilaz klirensi azalacağından yüksek bulunabilir. İntestinal infarkt ve perforasyonda sızmaya bağlı olarak amilaz yüksek olabilir (75). Normalde AP' li hastalarda idrarda amilaz düzeyi yüksektir. Makroamilazemili hastalarda serumda amilaz yüksektir, ancak serumdaki anormal proteinler ve immünglobulinler amilazı bağlayarak geniş kompleksler oluşturur ve amilazın renal filtrasyonunu azaltırlar, bunun sonucunda da idrardaki amilaz düzeyi düşük olarak saptanır (77). Serum amilaz düzeylerin yüksek olduğu bütün sebepler Tablo 2' de özetlenmiştir (15).

2. Serum Lipazı: AP' nin tanısında diğer önemli enzim ise lipazdır. Lipazın ölçümü teknik olarak zordur, ancak sensitivitesi %85-100 dür ve spesifitesi daha fazladır (78,79). Çünkü Lipaz aktivitesinin hemen hemen tamamı pankreas asiner hücre kaynaklıdır ve çok az miktarda vücutta gastrik lipaz olarakta bulunur, diğer yandan amilazı yükselten birçok ekstrahepatik olayda lipaz seviyeleri normaldir. Serum lipazı semptomların başlamasından 4-8 saat içerisinde yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar, 8-14 gün sonrasında normale döner (80). Alkole bağlı AP' de serum lipaz düzeyi amilaza göre daha spesifiktir (67). Bazı durumlarda AP olmaksızın serumda lipaz seviyeleri yüksek olabilir, örneğin ağır renal yetmezlikte serum lipaz düzeyi normalin iki katına, barsak perforasyonu gibi intraabdominal bazı olaylarda ise üç katına kadar yükselebilir, bu durum tanıda sorunlar çıkarabilir (75,76).

3. Diğer pankreas enzimleri: AP esnasında pankreastan salınan fosfolipaz A, tripsin, karboksipeptidaz A, ribonükleaz, kolipaz-elastaz, karboksilester-lipaz gibi enzimlerde yükselebilir. Amilaz ve lipazdan daha hassas değildirler ve bu nedenle rutinde kullanılmazlar (70). Ayrıca ERCP sonrası gelişebilecek AP' nin erken

tanısında idrar ve serumdaki tripsinojen 2 düzeyinin tayini oldukça faydalıdır (81,82).

2.1.5.2. Nonenzimatik Pankreas Sekresyon Ürünleri

1. Pankreatik asosiy protein (PAP): Isı şok proteini'dir. Normalde görülmez, AP esnasında saptanır. Özellikle ilk 24 saat içinde pankreatitin şiddeti ile korele olarak şiddetli pankreatitte daha çok yükselir. Bu nedenle AP' de prognozun tayini açısından faydalı olabilir.

2. Tripsinojen aktivasyon peptit (TAP): Tripsinojenden aktif tripsin oluşurken ayrılan 5 aminoasit yapısında bir peptittir. Özellikle erken safhada AP şiddeti ile korele olarak salınır. İdrarda erken safhada yüksek saptanması prognozun kötü olacağını göstergesidir (83).

2.1.5.3. Nonspesifik markerlar ve diğer biyokimyasal testler: Özellikle ciddi pankreatitlerde beyaz küre ve kan şekeri düzeyleri yükselebilir. Biliyer kökenli AP' de karaciğer enzimleri, alkalen fosfataz, bilirubinler yükselebilir ve bu sayede tanıda diğer AP yapan sebeplerin ayırımında yarar sağlar. CRP (C reaktif protein), nötrofilik elastaz, kompleman, TNF-Alfa, İL-6 nekroz ve inflamasyon durumunda yükselirler. Özellikle CRP, AP prognozunun takibi açısından oldukça önemlidir, devamlı olarak serumda yüksek olması kötü prognostik kriterdir (15).

Tablo 2. Hiperamilazemi yapan nedenler

-
1. Pankreas hastalıkları (Pankreatitler, travma, pankreas tümör ve kistleri)
 2. Ciddi İntra-abdominal olaylar (Akut kolesistit, koledokolitiazis, Perforasyon (özafagus, mide, ince barsaklar), Kolon iskemisi ve infarktı, akut apandisit).
 3. Jinekolojik olaylar (Ektopik gebelik rüptürü, akut salpenjit, Over tümör ve kist)
 4. Tükrük bezi hastalıkları (Parotit, travma, radyasyon)
 5. Tümörler (Over kistadenokarsinoma, Akciğer karsinomu)
 6. Diğer sebepler (Alkolizm, asidoz, renal yetmezlik, makroamilazemi, anoreksia nervosa, kafa travması ve intrakraniyal kanama, Diabetik ketoasidoz, AIDS, ilaçlar, yanıklar)
-

2.1.6. AKUT PANKREATİT' İN RADYOLOJİK BULGULARI

2.1.6.1. Direkt karın grafisi

AP tanısındaki yeri sınırlıdır. Hafif AP' de duyarlılığı ve özgülüğü düşüktür. Ağır AP olgularında radyolojik bulgular pankreas enzimlerinin transvers mezokolon, frenikolik ligament ve ince barsak mezenteri boyunca yayılması sonucu ortaya çıkar (84). Aşağıda direkt karın grafisinde görülen nonspesifik bulgular sıralanmıştır

1. Duodenal ileus, ince barsak mezenter kökünün endurasyonu ve lokal parolitik ileusa bağlı olarak bulbus ve duodenal lup havayla doludur.
2. Sentinal lup (nöbetçi barsak segmenti), inflamasyon komşuluğundaki ince barsakların bir bölümünde peristaltizmin durması nedeniyle lümende biriken hava ile sıvının seviye vermesi ve barsaklarda lokal genişleme olmasıdır. Ancak hava sıvı seviyeleri birçok akut karın patolojisinde görülebileceğinden bu bulgu nonspesifiktir.
3. Kolon " cut-off " bulgusu; çıkan kolon ve hepatik fleksura gazla distandü görünümde iken, hepatik fleksuranın solunda kolon gazının aniden kesintiye uğraması ve transvers kolonda hiç gaz görülmemesidir. Ancak gerçekte AP' de en sık karşılaşılan bulgu gazla ileri derecede genişlemiş transvers kolondur. Bu görünüm transvers mezokolon içine sızan enzimlerin etkisiyle gelişen parolitik ileusun sonucudur.
4. Pankreas yatağında hava kabarcıklarının olması pankreasta oluşan absenin göstergesidir.
5. Eksudasyonun yaygın olması halinde, böbrek konturları ve solda psoas kası konturları silinir. Subfrenik koleksiyona bağlı olarak sol hemidiafragma yükselebilir. Bazen koleksiyonlar toraks içine geçerek plevral effüzyona ve mediastinite neden olabilir. Postero-anterior akciğer grafilerinde ağır olguların % 84' ünde, hafif olguların % 9' unda plevral effüzyon görülür.
6. Karın arka duvarı düzeyinde küçük benekler tarzında yüksek yoğunluklu alanların olması yağ nekrozuna işaret eder. Ayrıca küçük omental boşluktaki eksudasyona bağlı olarak mide öne doğru itilir ve mide ile kolon birbirinden uzaklaşır, mide büyük kurvaturu düzleşebilir ve gastrik mukozal kıvrımlar olabilir

2.1.6.2. Abdominal Ultrasonografi

Akut interstisiyel pankreatitte ultrason incelemesi tanıda yararlı ve spesifiktir. AP' li hastalarda ultrasonografik incelemede pankreas boyutlarında artış, ekojenitesinde azalma, peripankreatik dokularda koleksiyon, lokal komplikasyonlar (psödokist, abse, asit) ve koledokolitiazise bağlı ise koledok genişlemesi saptanabilir. Ancak sentinal lup ve kolondaki aşırı gaz optimal görüntüyü engelleyebilir. Bundan dolayı özellikle ağır vakalarda hastalığın yayılımını iyi göstermeyebilir. Pankreatik psödokistin boyutlarının takibinde oldukça faydalıdır (84). Endoskopik ultrasonun AP tanısında CT ve USG' ye üstünlüğü yoktur, ancak ortak safra kanalındaki taşları daha iyi tespit ederek acil ERCP ihtiyacı olup olmadığının tespitinde faydalı olabilir (85,86).

2.1.6.3. Bilgisayarlı Tomografi

Akut pankreatit ve intraabdominal komplikasyonlarının tespitinde en önemli görüntüleme yöntemidir. Özellikle AP' yi mezenterik infarkt, perfore ülser gibi akut batın yapan diğer sebeplerden ayırmada ve de AP' nin şiddetini evrelemede oldukça faydalıdır (87,88). Diğer yandan klinik ve laboratuvar bulguları pankreatiti destekleyen olguların % 30' unda CT kesitlerinde pankreas tamamen normal görülebilir, ancak bu tanıyı kesinlikle ekarte ettirmez (89). Hafif seyreden AP olgularında CT' de pankreasın yoğunluğu azalır, konturları bulanıklaşır, gerota fasiası kalınlaşır ve glandın tümünde genişleme görülür, ancak pankreasta nekroz yoktur. Seröz eksudatif AP' de belirgin duvar yapısı olmayan, hipoattenue (15 HU' den düşük yoğunlukta) eksuda yapısında hızlı biriken sıvı koleksiyonu vardır. Ancak ağır nekrotizan formda ise gelişen yağ nekrozunun sınırları daha belirsiz ve yoğunlukları daha yüksektir (25 HU üzerinde). CT' de pankreastaki nekroz alanlarının yaygınlığını göstermek için intravenöz (İV) kontrast madde kullanılmalıdır, çünkü canlı parankim dokusu kontrast madde tutarken, nekrotik dokularda kontrast tutulumu görülmez (84,90). Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda IV kontrast madde ile pankreatik mikrosirkülasyonun zarar gördüğü ve pankreatik nekrozun arttığı saptanmıştır (91,92). Ancak Özellikle ağır AP olgularında yapılan çalışmada İV kontrast madde uygulamasının pankreastaki nekrozu artırdığına dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır (93). Ayrıca kullanılan radyopak madde hipovolemi olmasından dolayı hastada nefrotoksik etki yapabilir (89). 1990 yılında Balthazar ve ark, CT ile AP' nin şiddetini değerlendirmek üzere

indeksler belirlemişlerdir. Bu indeksleri kullanarak parankimal nekrozun (0-6 arasında skorlanır) ve ekstrapankreatik inflamatuvar süreç (Evre A-E, skor 0-4) olarak değerlendirilir. İndeksler 0-10 arasında değişmekte ve klinik şiddet, morbidite ve mortalite oranları ile mükemmel uyumluluk göstermektedir. İndeksi 0-1 olan hastalarda mortalite ve morbidite söz konusu değildir. İndeks 2 ise mortalite yoktur, morbidite sadece % 4' tür. Buna karşın indeksi 7-10 arasında olanlarda mortalite % 17, komplikasyon oranı % 92' dir (94). Balthazar kriterleri Tablo 3' de özetlenmiştir.

Tablo 3. Balthazar kriterleri

Akut İnflamatuvar Süreci Değerlendirme

Evre A; Skor 0: Normal Pankreas

Evre B; Skor 1: İntrensek pankreatik değişiklikler; fokal veya diffüz genişleme, parankimde hafif heterojenite ve intrapankreatik küçük sıvı koleksiyonları

Evre C; Skor 2: Evre B ye ek olarak peripankreatik dokuda ılımlı inflamatuvar değişiklik.

Evre D; Skor 3: Evre C' ye benzer ancak peripankreatik inflamasyon daha belirgindir ve kötü sınırlı tek bir sıvı koleksiyonu vardır.

Evre E; Skor 4: Birden fazla sayıda ve yaygın ekstrapankreatik sıvı koleksiyonu ve abseler vardır.

Pankreatik Nekrozun Değerlendirilmesi:

Normal; Skor 0: Nekroz yok, kontrast tutulumu homojen.

İlimli Nekroz; Skor 2: Pankreas parankiminin % 30' undan az nekroz olması.

Orta Derecede Nekroz; Skor 4: Pankreas parankiminin % 30-50' si kadar nekroz olması

Yaygın Nekroz; Skor 6: Pankreas parankiminin % 50' sinden fazla nekroz olması.

2.1.6.4. Magnetik Rezonans

Ranson skorlaması standart alınarak yapılan çalışmada, ağır pankreatit olgularında bilgisayarlı tomografiye benzer duyarlılığı ve özgüllüğü saptanmıştır (95). Özellikle iyotlu kontrast madde kullanımının kontrendike olduğu renal

yetmezlikli hastalarda ilk seçenек olarak önerilmektedir. Koledok taşı tanısında, pankreas kanalı ve sıvı koleksiyonlarının değerlendirilmesinde Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) faydalı bir yöntemdir (96).

2.1.6.5. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

Akut pankreatit tanısında kullanılan bir yöntem değildir, ancak akut biliyer pankreatitlerin tedavisinde kullanılmaktadır (85,86).

2.1.7. AKUT PANKREATİT ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Pankreasın şiddetinin tahmin edilmesi hastalığın uygun ve yeterli takip ve tedavisini sağlamada önemlidir. Olguların büyük bir bölümü hafif AP biçiminde olmasına rağmen, yaklaşık % 20' sinde pankreatik nekroz gelişir ve bunların % 25' inde mortal olan komplikasyonlar görülebilir (97,98). Bu nedenden dolayı AP olgularında her zaman genel bir değerlendirme ve hastalığın sonuçlarını ön görme ihtiyacı doğmuştur. Bu amaçla klinik ve laboratuvar verileri birleştirilerek değişik indeksler oluşturulmaya çalışılmıştır. AP şiddetini değerlendirilmede kullanılan bu yöntemler sayesinde, şiddetli AP vakalarının önceden tespit edilmesi, yoğun bakım ünitelerinde takip edilmesi, komplikasyonların yakından izlenmesi ve profilaktik antibiyotik uygulanması, erken ERCP yapılması gibi uygun tedavilerin geciktirilmeden yapılması sağlanmıştır. Pankreatitin şiddetini değerlendirmesinde kullanılan bu yöntemler Tablo 4' de özetlenmiştir (15).

Tablo 4. Pankreatit şiddetini değerlendirmede kullanılan yöntemler

1. Erken prognostik göstergeler

Ranson kriterleri

İmrie kriterleri

Periton lavajı

Klinik skorlama sistemleri

APACHE- II skoru

Serum markerları

İdrar testleri

Obesite ve Akciğer grafisi

2. Organ yetmezliği.

3. Lokal komplikasyonlar

2.1.7.1. Ranson kriterleri:

Ranson kriterleri; günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Laboratuvar ağırlıklı 11 parametre Ranson skorunu oluşturmaktadır. Değerlendirme hastanın ilk başvurusunda ve ilk 48 saat içerisinde olmak üzere iki kez yapılmaktadır. Skorun hesaplanması için 48 saat gibi bir süreye ihtiyaç olması ve daha sonrasında kullanılmaması başlıca dezavantajlarıdır. Ranson kriterlerinde her bir parametre 1 puan değerinde olup, 3 ve daha üzeri puanlar kötü prognozu işaret etmektedir. Özellikle 6 puanın üzerindeyse mortalite % 60' ın üzerindedir. Ranson kriterlerinin sensitivitesi %57-85, spesifitesi %68-85 dir. Tablo 5' de Ranson kriterleri özetlenmiştir (99-101).

Tablo 5. Ranson kriterleri:

1. Başvuru sırasında veya tanı anında;	Alkol	Biliyer
Yaş	>55	>70
Lökosit	>16000	>16000
AKŞ	>200mg/dl	>220mg/dl
LDH	>350 U/L	>400 U/L
AST	>250U/L	>250 U/L
2. 48 saat takipte;		
Hematokrit azalması	>%10	>%10
BUN artışı	>5 mg/dl	>2 mg/dl
Serum Ca	<8 mg/dl	<8 mg/dl
Arteriyel pO2	<60 mm/Hg	
Baz açığı	>4mEq/L	>5mEq/L
Sıvı kaybı	> 6L	>4L

2.1.7.2. Glasgow kriterleri:

AP' nin ilk 48 saat içerisinde herhangi bir zamanda hesaplanabilen kriterlerdir. Toplam 8 parametre vardır ve her parametre 1 puan olarak değerlendirilmektedir. 3 veya daha fazla puan olgular ciddi pankreatit olarak kabul edilmektedir. Glasgow

kriterleri tablo 6' da özetlenmiştir (100,101). Ayrıca İmrie, Bank, Agarwall ve Pitchumoni kriterleride mevcuttur, ancak bu kriterler rutin olarak kullanılmazlar (15).

2.1.7.3. APACHE II skoru:

Yoğun bakım üniteleri dışında kullanılması mümkün olmayan bir sistemdir. Bu sistemde; fizyolojik değerler, biyokimyasal değerler, lökosit sayısı, Glaskow koma skalası gibi 14 değişik parametre normal sınırlardan sapma ölçüsünde değerlendirilir. AP ve değişik klinik durumlarda kullanılır. AP' de ilk 48 saat içerisinde skor 9 veya altında ise hasta yaşamakta, 13 veya üzerinde ise ölüm riski yükselmektedir. Başvuru anında sensitivite % 34-70, spesifisite % 76-98, 48. saatte sensitivite <% 50, spesifisite % 100 olarak saptanmıştır. Daha sonraları APACHE II' ye obesite eklenerek APACHE-O indeksi geliştirilmiştir. Bu sistemde vücut kas indeksi (BMI) 25-30 olanlar 1, >30 olan olgular 2 ek puan alırlar. Tablo 7' de bu skorlamada kullanılan parametreler gösterilmiştir (102,103).

AP'de demografik özellikler; yaş ve vücut kitle endeksi mortaliteyi belirleyen önemli parametrelerdir. 70 yaşın üzerindeki olgularda mortalite artmakta %19'a yükselmektedir (104). Obes ve BMI>30 kg/m² olan olgular özellikle risk altındadır. Bu olgularda solunum komplikasyonlarının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Obes hastalarda, TG' lerden oluşan serbest yağ asitleri, peritoneal yağ depolarında oluşan ve sistemik dolaşıma katılan sitokinler klinik tabloyu ağırlaştırmaktadır (105,106). TAP' nin idrardaki artışı; IL-6, CRP ve hastalığın şiddeti ile paralel bulunmuştur (74). Özellikle ilk 24 saatte IL-6 ve IL8 CRP' den daha duyarlı olarak olayın ciddiyetini yansıtır (107). Ancak günümüz pratiğinde CRP ölçümü daha sık olarak kullanılmaktadır. CRP' nin hasta ciddiyetini saptamadaki duyarlılığı diğer sitokine göre birinci günden sonra daha artmaktadır. 72 saatten sonra CRP düzeyi 150 mg/dl üzerinde ise nekrotizan AP olduğu kabul edilir (104). AP' de PA-AKC grafisinde sol plevral effüzyon ya da iki taraflı plevral effüzyon olması kötü prognoz ve majör komplikasyonların erken habercisi olabilir (101). Daha öncede bahsedildiği gibi CT skorlama sistemi olan Balthazar kriterleri de AP'nin şiddetini belirlemede oldukça önemli bir yere sahiptir. Kısaca özetlersek; AP tanısı konulan hastada derhal bu kriterler hesaplanmalı, organ yetersizliği bulguları araştırılmalı ve eğer hasta ağır nekrotizan pankreatit kriterlerine uyuyorsa erken antibiyotik profilaksisine alınmalı ve yoğun bakım şartlarında izlenmelidir.

Tablo 6. Glasgow kriterleri:

48 saat içerisinde;

Yaş >55

Lökosit >15000

Glukoz >180 mg/dl

LDH >600 U/L

Albumin < 3.2 gr/dl

Üre >45 mg/dl

Serum Ca <8 mg/dl

Arteriyal pO₂ <60 mm/Hg

Tablo 7. APACHE II Skorlama sisteminde kullanılan parametreler:

1. Fizyolojik değişkenler

Vücut sıcaklığı

Ortalama arteriyal basınç

Kalp hızı

Solunum hızı

Arteriyal pO₂

Arteriyal pH

Serum Na

Serum K

Serum kreatinin

Hematokrit

Lökosit

Glaskow koma skoru

2. Yaş

3.Kronik sağlık problemleri

(KC, Solunum, Renal, İmmün Yetmezlik, Kardiyovasküler sistem hastalıkları).

2.1.8 AKUT PANKREATİT' İN LOKAL KOMPLİKASYONLARI

2.1.8.1. Pankreatik ve peripankreatik sıvı birikimi (PSB)

4 haftadan daha kısa süreli belirgin duvarı olmayan sıvı birikimidir (4). AP'lerin yaklaşık % 40-50' sinde PSB saptanır ve bunların % 50' si 4-6 hafta içerisinde kendiliğinden kaybolur. PSB pankreas parankiminde en sık baş (%38), Kuyruk (%37), Gövde (%15), multipl (%10) yerleşimlidir. Peripankreatik olarak ise sıklıkla yayıldığı alan bursa omentalis (%38), transvers mezokolon ve ince barsak mezenteridir (108). PSB' nin en sık komplikasyonu enfeksiyondur (%5-54), ayrıca ağrı, genişleme ve duodenum ve safra yollarında obstrüksiyon yapabilir (109). Alkole bağlı AP' de ve nekrotizan pankreatitte daha sık görülür, özellikle AP' de hiperamilazemi 4,5. günden sonra devam ediyorsa veya ısrar eden beyaz küre yüksekliği varsa PSB den şüphelenilmelidir.

2.1.8.2. Pankreas Nekrozu (PN)

Pankreas parankiminin bir kısmının veya tamamının canlılığını kaybetmesidir. PN ekstraluminal aktifleşmiş proteazların otodigestif etkisiyle ve de iskeminde katkısıyla pankreas dokusu canlılığını kaybeder ve PN oluşur (110). PN, ciddi AP' nin ilk 96 saati içinde gelişir (111). Nekrotik alan iyi sınırlı veya yaygın olabilir (112). PN' nin teşhisi en iyi Dinamik kontrastlı tomografi ile konur. Özellikle ilk 72 saatte yapılan tomografi ile perfüze olmayan pankreas alanları saptanabilir (113). AP' nin başlangıcında serum fosfolipaz aktivitesinin ve TAP' in yüksek olması olayın ciddi olacağını ve nekroz oluşacağını göstergesidir (114). AP' de nekroz geliştikten sonra hastalığın seyrini belirleyen faktörler; nekroz miktarı, ekstra-pankreatik yaygınlığı, bakteriyel kontaminasyon, pankreatitin devam ediyor olmasıdır. PN steril veya enfekte olabilir. Enfekte olması çok ciddi bir durumdur, çünkü steril nekrozda mortalite % 10 iken, enfekte nekrozda bu oran % 30' a çıkar (115). Enfekte PN' de en sık etken E Coli (%26), Pseudomonas (%16), S. Aereus, Klebsiella ve proteusdur (116). AP' e bağlı ölümlerin % 80' ninden enfekte PN sorumludur (117).

2.1.8.3. Psödokist (PK)

Fibröz veya granülasyon dokusundan oluşan kapsülle sınırlandırılmış pankreatik sıvı birikimidir. Tüm pankreatik kistlerin % 85' ini oluşturur. İçerdiği sıvı pankreas enzimlerinden zengin olup genelde sterildir, birkaç mm' den 30-40 cm çapa kadar ulaşabilir, pankreas içinde veya çevresinde olabilir (18). Postakut PK'

ler travma, inflamasyon veya yağ nekrozu sonucu oluşur. AP atağını takiben inflamatuvar hücreler ve granülasyon dokusu bir membran oluşturur ve bunlarda hasarlı veya ölü dokuyu kademeli olarak çevreler. Klinik muayenede palpabl kitle, ileus, sarılık, kilo kaybı, bulantı, kusma, ağrı bulunabilir (118). Postakut PK'lerin % 50' si kendiliğinden kaybolur, bunda kist büyüklüğü önemli rol oynar. Çapı 6 cm' den küçük olanlar daha sıklıkla kaybolurlar ve daha az semptom oluştururlar. PK'lerin infeksiyon, obstrüksiyon, kanama, rüptür ve internal fistül olmak üzere beş ana komplikasyonu vardır (119). PK' de tedavi olarak endoskopik olarak kistogastrostomi ya da kistoduodenostomi yapılır. Eğer pankreas içerisinde ve pankreatik kanal ile ilişkisi varsa ERCP ile pankreatik kanala girilerek kist içerisine stent konulabilir (6).

2.1.8.4. Pankreas Absesi (PA)

Pankreas içi veya peripankreatik bölgede fibröz kapsül ile çevrili pürülan materyal birikimidir. Ağır nekrotizan AP' nin % 2-9' unda görülür. PA gelişimi için pankreatik veya peripankreatik inflamasyon veya nekroz ve bakteriyel infeksiyon gerekir. İnfekte pankreas nekrozuna benzemekle beraber aralarında bazı farklılıklar vardır. İnfekte nekrozda herhangi bir kapsülasyon olmaksızın retroperitona diffüz yayılım varken PA kapsül ile sınırlandırılmıştır. İnfekte nekroz AP' nin erken fazında görülürken PA geç dönemde olur. İnfekte nekrozun diffüz yayılıcı karakteri sistemik cevaba yol açan vazoaktif mediatörlerin salınımına neden olur. Ateş, lökositoz, karın ağrısı ve özellikle ondulan ateş aralıklı ve geçici bakteriyemiye bağlı olup karakteristiktir. PA' li hasta infekte nekroza göre daha az ciddi hastalığa sahiptir, daha düşük APACHE II skoru ve Ranson skoru vardır. Mortalite ve morbidite daha azdır. Laboratuvar verileri incelendiğinde PA' de hiperamilazeminin infekte nekroza göre daha düşük olduğu, serum CRP düzeyinin artmadığı görülmüştür (117). PA' nin çoğu (% 62) multipl olup 1/3' ü pankreas ve bursa omentaliste, diğerleri pankreas kuyruğu ile ilişkili olarak sol tarafta, pankreas başı ile ilişkili olanlar ise sağda subhepatik alanda görülür (117). PA' nin çoğu iki veya daha fazla bakteri türü ile enfektedir. Bakteriler kolondan direkt transmural penetrasyon ile, kolon veya safra kesesinden lenfatiklerle ve hamatojen yayılım yada infekte safradan invazyonla gelebilir (120). Görüntüleme yöntemlerinden USG ve CT ilk adımda kullanılan çok değerli araçlardır. Kontrastlı CT' nin PA' ni % 56 doğrulukla saptadığı bildirilmiştir. Sıvı içinde gaz bulunması PA için patognomonik olmakla birlikte oiguların az bir kısmında görülür. USG ve

CT eşliğinde lezyondan aspirasyon, içerik hakkında değerli bilgiler verirken bakteriyolojik incelemelere olanak sağlar. Birlikte teşhis oranı % 90-95' e çıkar (120,121). PA' nin tedavisi öncelikli olarak perkütan olarak drene edilmesidir, eğer başarılı olunmazsa cerrahi yapılmalıdır (15).

2.1.9 AKUT PANKREATİT' İN SİSTEMİK KOMPLİKASYONLARI

AP'nin sistemik komplikasyonları oldukça çeşitli olup, inflamatuvar sürecin şiddeti ile yakından ilgilidir. Adeta sistemik inflamatuvar bir cevap olarak değerlendirilebilecek bu tablo, muhtemelen inflame pankreastan dolaşıma salınan aktive pankreatik enzimler (fosfolipaz, elastaz, tripsin) ve sitokinlerce (TNF-Alfa, PAF) yönlendirilirler (122). AP' nin % 10-15' inde ciddi sistemik komplikasyonlar gelişirken, mortalite oranlarında % 10' a yaklaşır. En sık ölüm nedeni % 70-80 oranında enfeksiyöz nedenlerden dolayıdır. Ayrıca akut renal yetmezliğe yol açan hipovolemik şok ve Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) durumunda da mortalite artar (123). Sistemik komplikasyonlar Tablo 8' de özetlenmiştir.

Tablo 8. Akut Pankreatitin sistemik komplikasyonları

Respiratuvar:	Hipoksemi, atelektazi, plevral effüzyon, pnömoni, ARDS, Mediastinal abse.
Renal:	Renal arter veya ven trombozu, oligüri, renal yetmezlik.
Kardiovasküler:	Aritmiler, hipovolemi, hipotansiyon ve şok, Perikardiyal Effüzyon, Vasküler tromboz, Ani ölüm, EKG' de nonspesifik ST-T değişiklikleri.
Gastrointestinal:	Ileus, Gastrointestinal obstrüksiyon, Peptik ülser hastalığı, Eroziv gastrit, Kanama, Portal ven trombozu.
Nörolojik:	Psikoz, Ensefalopati, Serebral emboli (yağ), Ani körlük (Purtscher retinopatisi).
Hematolojik:	Anemi, Dissemine intravasküler koagülopati (DIC), Lökositoz.
Metabolik:	Hipokalsemi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, asidoz.
Enfeksiyöz:	Sepsis.
Diğer:	Yağ nekrozu, Subkütanöz eritamatöz nodül,

2.1.10. AKUT PANKREATİT' İN TEDAVİSİ:

AP' nin büyük bir kısmında (%80-85) interstisyel pankreatit aşamasında olay sınırlanırken diğerlerinde nekrotizan pankreatit gelişmekte, sebep olduğu lokal ve sistemik komplikasyonlar nedeniyle yüksek oranda mortalite ve morbidite görülmektedir. Bundan dolayı AP' de tedaviden önce hastalığın şiddetinin belirlenmesi hastaya uygulanacak tedbirler ve tedavi biçimi önemlidir. AP' li hastalarda tedavide amaç, hastalığın morbidite ve mortalitesinin azaltılmasıdır. Bunun için de risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasının yanı sıra, pankreatik inflamasyonun azaltılmasına, pankreatik nekroz veya infeksiyonun gelişiminin engellenmesine, sistemik ve lokal komplikasyonların gelişmemesine veya etkisinin azaltılmasına çalışılır (15,67). AP' de tedavinin esasını; pankreatik ağrının giderilmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması ve kardiyopulmoner destek girişimleri oluşturur. Gelişen komplikasyonların tedavisinin yanısıra, komplikasyonların gelişimini azaltıcı tedbirlerde oldukça önemlidir.

2.1.10.1. Hafif pankreatit' li hastaya yaklaşım:

Bu hastalarda prognoz mükemmeldir. Genelde hastalarda interstisyel pankreatit mevcuttur. Ağrı kontrolü, enteral beslenmenin kesilmesi ve intravenöz uygulanan sıvı tedavisi ile çoğu kez 5-7 günde hastada iyilik hali elde edilir. Bu hastalarda dikkat edilecek husus; kusma, terleme veya üçüncü boşluklara kaçacak sıvı nedeniyle oluşacak hipovoleminin önlenmesidir. Diğer yandan mide asit salgısının azaltılması amacıyla proton pompa inhibitörleri veya H2 reseptör blokerlerinin kullanılması ya da proflaktik antibiyotik kullanılması da yararsızdır. Karın ağrısının tedavisi için genellikle 3-4 saat aralar ile yapılan İ.V. 50-100 mg Meperidin yeterlidir (15). Morfin veya türevlerinin, Oddi sfinkter tonusunda ve serum amilaz düzeylerinde artışa neden olduğu kabul edildiğinden kullanılmaması önerilir (124).

2.1.10.2. Ağır pankreatit' li hastaya yaklaşım:

Bu hastalarda gerek lokal gerekse sistemik komplikasyonların gelişimi daha siktir ve mortalite hafif pankreatite göre anlamlı derecede yüksektir. Bundan dolayı bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde izlenmesi daha uygundur.

Sıvı Tedavisi:

Öncelikli olarak bu hastalarda hipovolemi önlenmelidir. İlk günlerde intravasküler volümün sürdürülebilmesi için 5-10 litre izotonik elektrolit

solüsyonları verilmelidir. Ancak bu hastalarda kalp yetmezliği görülebileceğinden sıvı verirken dikkatli olunmalı ve hastaya Swan-Ganz kateteri takılmalıdır. Ayrıca verilecek sıvının damar yatağında kalması, mikrosirkülasyonun düzenlenmesi için çeşitli önlemler alınmalıdır. Serum albümin düzeyi 2 gr/ dl altında ise albümin infüzyonu yapılmalı, hematokritin % 25 altına düşmesine izin verilmemeli eritrosit süspansiyonu ya da taze kan ile % 30 düzeyine çıkarılmalıdır (125,126). Ayrıca mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde Dextran 40-60 infüzyonlarının yararlı olduğu çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Dexametazon ile birlikte Dextran 40 tedavisinin uygulandığı ağır pankreatitli 32 hastalık bir çalışmada inflamatuvar göstergelerde azalma ve mikrosirkülasyon bozukluklarında düzelme gösterilmiş, hastalığın prognozunda iyilik sağlayabileceği ifade edilmiştir (127).

Kardiyovasküler-Respiratuvar destek

Şiddetli AP seyrinde konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve kardiyojenik şok gelişebilir. Özellikle hipotansiyon durumunda hipovolemi araştırılmalı ve sıvı açığı santral venöz basınç ölçümü takibi yapılarak yerine konulmalıdır. Yeterli sıvı desteğine rağmen hipotansiyon devam ediyorsa pozitif inotropik ajanlar kullanılmalıdır. Burada Dopamin tercih edilmelidir. Çünkü dopamin diğer vazokonstrüktörlerin aksine pankreasta mikrosirkülasyonda bozulmaya neden olmamaktadır. AP' de hipoksemi sonrası pankreasta mikrosirkülasyon bozularak nekroz gelişimi kolaylaşmakta ve de var olan nekroz genişlemektedir. Bundan dolayı arteriyel oksijen saturasyonu %90' nın altına indiğinde nazal katater veya yüz maskesi ile oksijen verilmelidir. Hipoksemi durumunda pulmoner wedge basıncı ölçülmelidir. Eğer basınç yüksekse hipoksemimin kalp yetmezliğine bağlı olduğu, normalse ARDS geliştiği düşünülmeli ve gereken tedavi yapılmalıdır. ARDS, progresif hipoksemi ve dispne ile karakterize olup mortalitesi yüksektir. Bu durumda trakeal entübasyon ve ekspiryum sonu pozitif basınçlı solunum ventilatör ile solunum desteği sağlanmalıdır (15).

Metabolik komplikasyonların tedavisi

AP' nin şiddeti ile korele olarak birtakım metabolik komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipokalemidir. AP' nin ilk günlerinde endokrin fonksiyonların bozulması nedeniyle gelişen hiperglisemi inflamasyonun gerilemesi ile kaybolur. Serum kalsiyum düzeyi, gelişebilecek hipoalbüminemi nedeniyle gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra değerlendirilmelidir. Hipokalsemik semptomları olan hastalarda İ.V kalsiyum

glukonat verilmelidir. Kalsiyum replasmanına rağmen nöromusküler irritabilite devam ediyorsa, akla hipomagnezemi gelmeli ve replasman yapılmalıdır (15).

Proflaktik Antibiyotik Tedavisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, ciddi pankreatitlerde antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon insidansının azaldığına dair bilgiler yer almaktadır (128). Bilindiği gibi özellikle ciddi pankreatitlerde, pankreatik nekrozun enfeksiyon için predispozan faktör olduğu ve pankreatik nekrozun genişliği ile enfeksiyon insidansının doğrudan korele olduğu saptanmıştır (129). Diğer yandan ciddi pankreatitte mortalitenin en önemli sebebi enfeksiyondur. Örneğin steril nekrozu olan AP' de mortalite oranı % 10 iken enfekte nekrozu olan ve de cerrahi uygulanan vakalarda bu oran % 25-50 oranında değişmektedir. Bu nedenlerden dolayı 1970 yılından günümüze kadar proflaktik antibiyotik verilmesi konusunda birçok çalışma yapılmıştır (128). Ağır AP' de gerek oral alımın kesilmesi ve total parenteral beslenmenin sonucu, gerekse gelişen hipomotilite nedeniyle intestinal bakterilerin aşırı çoğalması ve de pankreastaki mikrosirkülasyon sonucu kolondaki bakteriler translokasyon ile veya hematogen yolla pankreasa yerleşmekte ve bunun sonucunda da infekte nekroz, sistemik enfeksiyon ve septik şok gelişmektedir (15,128). Ayrıca verilecek antibiyotiğin hem kolonik kaynaklı bakterilere etkili olması hem de infekte pankreatik nekroz dokusuna iyi penetre olması gerekmektedir. Bu özelliklere sahip tedavi protokolu olarak metranidazol ile birlikte üçüncü kuşak sefalosporin ya da tek başına imipenem kullanılabilir (15,67,130). 1990' lı yıllarda yapılan birçok prospektif randomize, uygun antibiyotiklerin kullanıldığı çalışmada (çoğunda ilk 14 gün imipenem kullanılmış) antibiyotik kullanımı ile nekrozun enfekte olma olasılığını, morbiditeyi ve cerrahi gereksinimi azalttığı ancak surviye etki etmediği gösterilmiştir (131). Bir meta-analizde ise mortaliteyi azaltmada yararlı olduğu gösterilmiştir (132). Yalnız burada en önemli sorun özellikle 3 haftadan uzun sistemik antibiyotik kullanımı sonrası fungal infeksiyonların insidansının artmasıdır. Bu nedenle günümüzde proflaktik olarak anti-fungal tedavi yapılması tartışılmaktadır (128).

Enfeksiyon kaynağı kolonik flora olması nedeniyle kolonik dekontaminasyon bazı çalışmalarda standart antibiyotik tedavisine eklenmiş ve bu amaçla hastalara oral norfloksasin ve amfoteresin verilmiştir. Sonuçta bu grupta gram(-) bakterilerle oluşan pankreatik enfeksiyon oranında ve mortalitede azalma saptanmıştır, ancak bu konuda çalışmalar yetersizdir (133). Son günlerde özellikle treitz ligamanı

ötesine yerleştirilen bir sonda ile enteral beslenme yapılması ve probiyotik kullanılması giderek önem kazanmaktadır. Probiyotikler, ortamı asidifiye ederek bakteriyel aşırı gelişimi önlemekte ve patojen bakterilerin barsak duvarına yapışmasını engellemektedir (134).

Nutrisyonel destek

Geleneksel olarak AP atağı ile gelen hastalarda oral alım durdurulur ve parenteral yolla beslenmeye çalışılır. Bu yaklaşımın sebebi ise pankreasın ekzokrin sekresyonlarının gıda ile stimüle edilmemesi ve pankreastan proteolitik enzimlerin salınımının önlenmesidir. Fakat randomize klinik çalışmalar hafif ve orta şiddetli AP geçirenlerde oral beslenmenin kesilmesini ve nazogastrik aspirasyonun etkin olduğunu desteklememektedir (135,136). Bu hastalarda birkaç gün parenteral sıvı ve elektrolit desteği ile birlikte oral gıdanın bir, iki gün kesilmesi ve oral gıda başlanırken düşük yağ oranlı beslenme ile başlanması genellikle yeterli olmaktadır. Ağır pankreatitte ise, uzun yıllardır total parenteral beslenme (TPN) standart olarak kullanılmaktadır (137,138). Fakat TPN maliyetinin yüksek olması ve kateter sepsisi gibi komplikasyonlarının yanında elektrolit ve metabolik değişikliklere, barsak bariyerinde bozulmaya yol açmaktadır (137-140). Ayrıca TPN verilip oral alımın kesilmesi sonucu barsaklarda mukozal atrofi, glutamin ve arjinin transportunda azalma ve de goblet hücrelerinin musin içeriğinde değişikliğe yol açar, bunun sonucu olarak bakteriyel aşırı çoğalma, translokasyonu ve ardından da enfeksiyon ve sepsis gelişebilir (141). Bundan dolayı son zamanlarda enteral (nazojejunal) beslenmenin ağır pankreatitlerde güvenli olduğu ve böylece pankreasın uyarılmasından sakınılabileceği görüşü daha ön plana çıkmıştır (142). Randomize kontrollü çalışmalarda ağır AP' de enteral beslenmenin parenteral beslenmeye göre daha ucuz, daha düşük septik ve metabolik komplikasyonlara sahip olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Ancak gruplar arasında hastanede kalma süresi, antibiyotik ihtiyacı ve yaşam süresi açısından farklılık saptanmamıştır (143,144).

Akut biliyer pankreatitte endoskopik tedavi

Bu konuda yapılmış dört büyük çalışma vardır (145-148). Bu çalışmalarda hafif veya ağır pankreatiti olan hastaların ERCP ve endoskopik sfinkterotomi (ES) den fayda gördüğü savunulmaktadır. Ancak bir çalışmada ise kolanjiti ve biliyer obstrüksiyonu olmayan hastalarda endoskopik tedavinin yararsız olduğu sonucuna varılmıştır (148). Günümüzde de özellikle ağır pankreatitlerde ERCP

yapılması fikri kabul görmektedir (149). Ayrıca bu hastalarda ERCP ve ES sonrası safra kesesinde taş varsa laparoskopik kolesistektomi önerilmektedir. Taş saptanmasa bile eğer hasta yaşlıysa ve rekürrent idiyopatik pankreatit öyküsü varsa bu hastalara ERCP ve ES yapılmalıdır.

2.1.10.3. Akut pankreatitin cerrahi tedavisi

Günümüzde pankreatik absenin ve enfekte pankreatik nekrozun tedavisi cerrahidir. Böylece uzak organ yetmezliğine neden olan sistemik inflamatuvar yanıtla seyreden enfekte nekrotik doku uzaklaştırılmış olur. Günümüzde enfekte nekrozun uzaklaştırılması konusunda çok çeşitli cerrahi prosedürler mevcuttur. Nekrotizan pankreatitte güncel cerrahi yaklaşım, devitalize pankreas parankiminin ve retroperitoneal yağ dokusunun rezeksiyonudur (150,151). Steril nekrozda ise cerrahi tartışmalıdır. Foitzik ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada; steril nekroz için yapılan nekrozektominin herhangi bir faydası gösterilemediği gibi cerrahinin steril nekrozu enfekte nekroza çevirebildiği ortaya konmuştur (152). Diğer yandan steril nekrozda cerrahiye savunanların ifadesi ise uygulanan cerrahinin amacının, hastalığın sürmesine neden olan ve sistemik etkilerden sorumlu olan enzim ve toksik maddelerin olası kaynağı olduğu ileri sürülen nekrotik dokunun drenajı ve debridmanı olduğudur (153). Ayrıca endoskopik olarak pankreatik abseler ve psödokistlerin boşaltılmadığı durumlarda cerrahi olarak kist ve abse drenajı yapılmaktadır (15). Yine biliyer orjinli pankreatitlerde cerrahi olarak kolesistektomi yapılmalıdır. Hafif AP olgularında; klinik bulguların gerilemesinden sonra 4-6. günde yapılması önerilirken, ağır AP olgularında ise kolesistektominin 4-6 hafta sonrasına bırakılması tavsiye edilmektedir (154).

2.1.10.4. Akut pankreatit tedavisinde kullanılan alternatif ilaçlar

Somatostatin ve oktreotid AP' de pankreas sekresyonlarını inhibe ettiği için terapötik amaçlı ya da ERCP sonrası pankreatit gelişimini önlemek için proflaktik olarak önerilmektedir, ancak az sayıda yapılan çalışmada yararı gösterilmiştir. Bu nedenle rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (155).

AP' de pankreastaki hasardan sorumlu olan proteazların inhibe edilmesinden yola çıkılarak proteaz inhibitörlerinden tripsin inhibitörü gabeksilat mesilat ağır AP tedavisinde kullanılmıştır. Gabeksilat mesilat kullanılması ile ilgili beş klinik çalışmanın meta-analizinde bu ilacın komplikasyonları azalttığı ancak surviye etkisi olmadığı gösterilmiştir (156). Kontrolsüz yapılan bir çalışmada ise imipenem ile

birlikte nafamostat mesilat devamlı arteryal infüzyon şeklinde verilmiş ve bu hastalarda mortalite oranları % 2.5' lara kadar azalmıştır (157).

Ayrıca trombosit aktive eden faktör (PAF) antagonisti leksipafant ile yapılan çalışmalarda bu ilacın pankreatit prognozunu düzeltmediği gösterilmiştir (158).

Deneysel çalışmalarda; intersellüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) antikoru ile lokal pankreas hasarının ve pulmoner hasarın azaldığı saptanmıştır (159). Yine deneysel olarak nükleer faktör kappa B (NF-kB) ve antioksidanlar ile yapılan çalışmalarda, bu ajanların pankreastaki inflamasyonu azalttığı ve sitokin salınımını baskıladığı gösterilmiştir (160). Son zamanlarda AP' de gelişen inflamasyonda angiotensin II-1 reseptörlerinin önemli rol oynadığı saptanmış ve AT-1 reseptör blokerleri tedavide denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır, ancak bu konuda henüz klinik çalışma yapılmamıştır (161).

Deneysel olarak yapılan bir çalışmada Çin herbal ilaçlardan rhubarb'ın pankreas inflamasyonunu azalttığı ve mikrosirkülasyonu düzelttiği gösterilmiştir (162).

2.2. PROPOLİS VE CAPE (Caffeic acid Phenethyl ester)

Propolis bal arıları tarafından kovanda üretilen doğal bir üründür. Propolis eski Yunanca şehir girişi, İngilizce bee glue yani arı zamkı anlamlarına gelmektedir. Arılar çeşitli bitkilerden ve çam, ardıç vs. ağaçlardan topladıkları lipofilik, enzimden zengin maddeleri ağızlarında sekresyonları ile karıştırıp bal peteği kovanının yapımında kullanırlar. Böylece çeşitli zararlı canlıların kovanlarına zarar vermelerini önlemiş olurlar. Tarihi olarak ise; eski Mısırlıların propolisi mumyalama işleminde, ayrıca 17. yüzyıldan beri Arapların ve Yunanlıların antiseptik ve antipiretik olarak kullandıkları bilinmektedir. Modern herbalistler ise propolisi antibakteriyel, antifungal, antiviral, hepatoprotektive, antiinflamatuvar cevabı için vücudun enfeksiyonlara karşı direncini artırmada ve ayrıca bakteri ve fungusların sebep olduğu çeşitli dermatitlerin tedavisinde tavsiye ediyorlar. Günümüzde propolisin kapsül, jel ve krem formları bulunmaktadır ve kozmetik ürün olarak ta kullanılmaktadır (14).

Propolisin yüksek rezolüsyonlu gaz kromatografik incelenmesi sonucu toplam 180 den fazla kimyasal madde içerdiği saptanmıştır. Propolisin en çok kullanılan formu olan etanolik ekstraktının (EEP) kuru ağırlığının % 50 sinden fazlasını Polifenoller (flavonoidler, flavonlar, flavononlar. Flavonoller) ve bunların ilgili

bileşikleri fenolik asit esterleri ve ayrıca kumarinler ve ketonlar oluşturmaktadır. Diğer yandan içinde en az 4 çeşit kaffeik asit esterleri (kaffeik asit benzil ester, salisilik asit benzil ester, sinnamik asit benzil ester ve kaffeik asit fenetil ester (CAPE) vardır. (7-9). Propoliste % 60 oranında lipid ayrıca glukoz, fruktoz ve sukroz gibi şekerler ,aminoasitler, B1, B2, C ve E vitaminleri, bakır kurşun, demir, molibden, aliminyum, nikel, stronsiyum, vanadyum., magnezyum, çinko, manganez ve kalsiyum elementlerinin bulunduğu gösterilmiştir. (7,163).

Propolisin antimikrobik, antiinflamatuvar ve rejeneratif etkilerinin yanısıra immünomodülatör, antioksidan, antimutajenik ve karsinostatik etkileri bilimsel olarak kanıtlanmıştır (10,11). Propolisin bu etkileri konusunda özellikle 1995 yılından bu yana çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aşağıda bu etkilere kısaca değinilecektir

Anti-enflamatuvar etki

Propolisin güçlü bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve bu etkisinin aynen diklofenakta olduğu gibi doza bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (10). Propolisin bu etkisini trombosit agregasyonunu önleyerek, araşidonik asit yolunu kullanarak PG ve lökotrienlerin sentezini inhibe ederek ve histamin salınımını engelleyerek oluşturduğu öne sürülmüştür (164,165). Ancak antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak açık değil. Rossi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada propolis ve özellikle de CAPE'nin COX-2 ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (166). Öztürk ve arkadaşları ise propolisi alkali hasarlı tavşan gözünde çalıştı ve deksemetazon kadar antiinflamatuvar etkisinin olduğunu gösterdiler (167). Ledon 1997 de küba kırmızı propolisinin antipsöriatik ve analjezik etkisinin yanısıra antiinflamatuvar aktivitesini de çalıştı. 50 mg/kg dozda propolisin etanol ekstresinin ratlarda pamuk pellet granülomunda etkili olduğunu gösterdi (168). Propolis ekstresinin belirgin olarak 100 mg /kg oral dozda karagenin tarafından geliştirilen hint pençe ödemi gerilettiği gösterildi (169). Propolis, anlamlı biçimde enflamasyon esnasında araşidonik asit- lipoksijenaz yolunu inhibe eder ve bunu da CAPE yoluyla yapar (170). Borelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada carragenin ile oluşturulan ayak ödemi ve plörezide CAPE' nin antiinflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiş ancak CAPE' siz propolis ve galanginde ise bu etki saptanmamıştır. Bunun sonucu olarak ta propoliste antiinflamatuvar etkinin CAPE ile olduğu kanıtlanmıştır (171). CAPE nin hücre membranından araşidonik asit

salınımını inhibe ettiği COX-1 ve COX-2 enzim aktivitesini baskıladığı, ayrıca COX-2 gen ekspresyonunuda inhibe ettiği gösterilmiştir (172).

Antioksidan etki

Propolisin yeni olarak üzerinde durulan ve tartışılan özelliklerinden biri de antioksidan etkisidir. Kafeik asit esterlerinin CAPE ve dihidroksi sinnamil gibi iki lipofilik derivasyonunun mikromolar konsantrasyonda 5- lipoksijenaz enzimini inhibe ettiği ve CAPE' nin insan nötrofillerinde ve ksantin/ ksantin oksidaz sisteminde reaktif oksijen üretimini tam olarak bloke ederek antioksidan etki oluşturduğu gösterilmiştir (165,173). Koltuksuz ve arkadaşları yaptığı çalışmada deneysel olarak oluşturulan intestinal iskemi sonrası gelişen hasarı profilaktik olarak verilen CAPE' nin süperoksid dismutaz gibi serbest oksijen radikallerini inhibe ederek önlediği göstermiştir (174). Bu konuda yapılan çalışmalarda, CAPE' nin en etkili propolis bileşeni olduğu gösterilmiştir. Nitekim bu etkisinden dolayı CAPE' nin tavşanlarda infrarenal aortik oklüzyon sonucu oluşan iskemik spinal kord injurisinde koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca deneysel çalışmalarda, torasik ve torako-abdominal aortik anevrizmaların cerrahi onarımı esnasında oluşabilecek komplikasyonlardan kaçınmak için profiltik olarak CAPE verilmesinin faydalı olduğu bulunmuştur (14).

Antitümöral etki

Propolis ve özellikle CAPE' nin antiproliferatif etki ile tümör hücrelerinin çoğalmasını azalttığı ve tümör hücrelerine karşı apoptozisi indüklediği gösterilmiştir (170). CAPE bu etkisini antioksidan özelliği sayesinde yapmaktadır, nitekim farelerde oluşturulan Ehrlich karsinomasında propolis verilmiş ve tümör dokusunda gerileme saptanmıştır, aynı farelerin serumlarında antioksidan madde glutatyon S transferazın arttığı saptanmıştır Ayrıca, lipooksijenaz inhibisyonuda antitümöral etkiye katkı sağlamaktadır (175). Sadece diet ile CAPE' nin tümör hacmini % 63 oranında azalttığı azalttığı farelerde deneysel olarak gösterilmiştir (176).

Antimikrobiyal etki

Propolis preparatlarının invitro olarak yapılan kültür çalışmalarında gram (+) bakterilere (Stafilokok, Streptokok), gram (-) bakteriler (E.Coli, Klebsiella, Psödomonas), Helicobacter pylori, protozoa ve fungus (Candida), Virüslere (HIV, Herpes, İnfluenza) karşı etkili olduğu gösterilmiştir (14). Ayrıca tedavisi zor olan genital herpes tedavisinde merhem formunun etkili olduğu ve lokal semptomları

azalttığı saptanmıştır (177). Propolis günümüzde bu etkisinden dolayı üst ve alt solunum yolları hastalıklarında, peridontis, sinüzit, farengit, trakeit ve kütanöz ülserlerde, hatta helicobacter pylori eradikasyonunda bile kullanılmaktadır. Propolisin immün-sitümölan ve immün-modölator etkisi invitro makrofajlar üzerinde, invivo olarak farelerde CD4/CD8 T lenfosit oranını artırdığı kanıtlanmıştır (14).

Hepatoprotektif etki

Antioksidan fenolik bileşikler inositol fosfat metabolizması, tirozin ve protein kinaz aktivasyonunu süprese ederek proliferasyon ve kollagen sentezini azaltırlar, CAPE' de fenolik bir madde olduğundan muhtemelen fibrozisi önleyici etkisini, fibrozisde ana rolü üstlenen karaciğer yıldız hücrelerdeki proliferasyonu ve kollagen sentezini inhibe ederek yapmaktadır (12). CAPE bu etkisini Nükleer Faktör-Kappa B (NF-kB) üzerinden yapmaktadır. CAPE, fibrozisin çeşitli aşamalarında rol alan NF-kB nin aktivasyonunu ve TNF-Alfa, İL-1b gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etmektedir (12,13). Yapılan deneysel çalışmalarda, 600mg/kg oral parasetamol ile oluşturulan akut hepatotoksik fare modelinde intraperitoneal yolla verilen propolis sonrası serum ALT ve glutatyon konsantrasyonlarında anlamlı düzelme olduğu gösterilmiş, ayrıca bu etki, CCL4 (Karbon tetraklorür) ve asetaminofen ile oluşturulan hepatotoksisite de tespit edilmiştir. Kimyasal maddeler ile oluşturulan deneysel hepatotoksisite modellerinde propolisin bu etkisini antioksidan özelliği ile yaptığı sanılmaktadır (170).

Propolisin toksik ve allerjenik etkisi

Propolis düşük dozda kullanıldığında yan etki olarak güvenlidir. Yapılan deneysel çalışmalarda 1440 mg/ kg/ gün dozunda herhangi bir yan etki olmadığı gözlenmiş ve propolisin etanol ekstresinin oral tatbikinde LD 50 değeri farelerde 2000 mg/ kg' ın üzerinde olduğu saptanmış (170). İnsanlarda ise 15 gr/ gün dozundan fazla alındığında deri ve mukozalarda allerjik lezyonlar gözlenmiştir, bu nedenle özellikle herbalistler, astmatik ve ekzeması olan hastalarda propolis kullanımında dikkat edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar (14).

2.3. DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİ

Günümüzde deneysel olarak akut pankreatit modelleri oluşturularak AP' nin fizyopatolojisi aydınlatılmaya çalışılmakta ve mortalitesi hala çok yüksek olan bu hastalıkta yeni tedavi modelleri araştırılmaktadır. Deneysel AP modelleri oluşturulurken hem kimyasal maddeler hem de mekanik yöntemler uygulanmaktadır. Akut ödematöz pankreatit oluşturmak için bir hormon olan Cerulein kullanılmaktadır. Ağır nekrotizan pankreatit oluşturmak için ise ya mekanik olarak pankreas kanalı ligasyonu yapılmakta ya da pankreas kanalına kateter yoluyla %3 Sodyum taurocholate infüzyonu yapılmaktadır (178). Biz bu çalışmamızda uygulama kolaylığı olması açısından cerulein ile akut ödematöz pankreatit modeli oluşturduk.

CERULEİN: Bir decapeptit olan cerulein, *Hyla caerulea* isimli Avustralya kurbağasının derisinden izole edilmiştir (179). Kolesistokinin- pankreozimin analogu olan cerulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut interstisiyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (180). Cerulein; intravenöz, subcutan ve intraperitoneal olarak kullanılabilir (181). Sıçanlarda hem bolus enjeksiyon olarak, hem de intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde pankreas dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyararak (182) birkaç saat içinde pankreasta ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyonu, lökosit infiltrasyonu gibi değişiklikler ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı bir çok çalışmada gösterilmişse de yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir (183-185). Deneysel akut pankreatit modelinde yaygın olarak kullanılmaktadır (186). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda cerulein AP modeli oluşturmak için 5-50 mikrogram/ kg doz aralığında çok çeşitli dozlarda kullanılmıştır. Ancak yapılan bir çalışmada, subkutan olarak saatte bir 20 mikrogram/ kg ve toplam 4 doz vermekle, subkutan olarak saatte bir 50 mikrogram/ kg ve toplam 4 doz vermek arasında amilaz ve histopatolojik değişiklikler arasında fark olmadığı saptanmıştır (187). Biz de bu çalışmadan esinlenerek deney hayvanlarına subkutan olarak saatte bir 20 mikrogram/ kg ve toplam 4 doz olmak üzere cerulein uyguladık.

Sonuç olarak; bilindiği gibi akut pankreatitin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak özellikle pankreatik inflamasyon ile aktive olan proinflamatuvar sitokinlerin hem lokal hem de sistemik komplikasyonlarda rol

oynadığı bilinmektedir. Ayrıca akut pankreatitin etyopatogenezinde oksidatif stresin ve NF-kB' ninde önemli rolü vardır. Bu gerçekten yola çıkarak deneysel olarak oluşturulan akut pankreatit modellerinde birçok antioksidan ve antiinflamatuvar ajan denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu bilgilerin ışığı altında biz de bu çalışmada Cerulein ile oluşturulacak olan deneysel akut pankreatit modelinde antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi kanıtlanmış, NF-kB nin aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe eden propolis ve onun aktif komponenti CAPE' nin histopatolojik ve biyokimyasal olarak olumlu olabileceğini düşündüğümüz etkilerini araştırmayı planladık. Şu ana kadar ne insanda ne de hayvan modellerinde propolis ve CAPE' nin akut pankreatitte çalışılmamış olması nedeniyle çalışma sonucu elde edilecek verilerin literatüre ışık tutacağı kanaatindeyiz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HAYVANLAR

Bu deneysel çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden onay alınarak Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Ratlar, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinden sağlandı. Çalışmada 20-22 C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda, standart özel sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenen ortalama ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen toplam 100 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Çalışmaya alınan ratlarda deneylerin tüm aşamalarında 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' (NIH Publication 86-23, revised 1985) kurallarına uyulmuştur.

3.2. DENEY PROTOKOLÜ

Çalışma 10 grupta planlandı.

1- Sham grubu (n=10) Bu grupta ratlara Cerulein indüksiyonu, CAPE veya propolis yapılmadı. Süre sonunda ratlardan anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi.

2- Kontrol grubu (n=10) Her rata saatte bir kez olmak üzere toplam 4 kez (0,1,2,3. saatlerde) subcutan 1 ml salin verildi ve son enjeksiyondan 12 saat sonra ratlardan anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi.

3- Akut pankreatit (AP) grubu (n= 10) Her rata saatte bir kez olmak üzere toplam 4 kez (0,1,2,3. saatlerde) subcutan 20µgr/kg olmak üzere 1 ml salin içinde çözülmüş olan Cerulein (Caerulein Sigma Chemical Company) verildi ve son enjeksiyondan 12 saat sonra ratlardan anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi.

4- Grup: (CAPE-1) (n= 10) Her rata saatte bir kez olmak üzere toplam 4 kez (0,1,2,3. saatlerde) subcutan 20µgr/kg olmak üzere 1 ml saline içinde çözülmüş olan Cerulein verildi. Ayrıca ilk enjeksiyonla beraber CAPE 30 mg/kg olacak şekilde 1 ml İntraperitoneal yapıldı ve son enjeksiyondan 12 saat sonra ratlardan

anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi.

5- Grup: (EPE-1) (n=10) Her rata saatte bir kez olmak üzere toplam 4 kez (0,1,2,3. saatlerde) subcutan 20 μ gr/kg olacak şekilde 1 ml saline içinde çözülmüş olan Cerulein verildi. Ayrıca ilk enjeksiyonla beraber EPE(Etanol Propolis Ekstraktı) 300 mg/kg olacak şekilde 1 ml İntraperitoneal yapıldı ve son enjeksiyondan 12 saat sonra ratlardan anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi.

6-Grup: (CAPE-2) (n=10) Her rata saatte bir kez olmak üzere toplam 4 kez (0,1,2,3. saatlerde) subcutan 20 μ gr/kg olacak şekilde 1 ml saline içinde çözülmüş olan Cerulein verildi ve son enjeksiyondan 12 saat sonra tek doz CAPE 30 mg/kg olacak şekilde 1 ml İntraperitoneal yapıldı. CAPE yapıldıktan 6 saat sonra ratlardan anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi.

7-Grup: (EPE-2) (n=10) Her rata saatte bir kez olmak üzere toplam 4 kez (0,1,2,3. saatlerde) subcutan 20 μ gr/kg olacak şekilde 1 ml saline içinde çözülmüş olan Cerulein verildi ve son enjeksiyondan 12 saat sonra tek doz EPE 300 mg/kg olacak şekilde 1 ml İntraperitoneal yapıldı. EPE yapıldıktan 6 saat sonra ratlardan anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi.

8-Grup: Plasebo-1 grubu (n=10) Her rata saatte bir kez olmak üzere toplam 4 kez (0,1,2,3. saatlerde) subcutan 20 μ gr/kg olacak şekilde 1 ml saline içinde çözülmüş olan Cerulein verildi. Ayrıca ilk enjeksiyonla beraber Salin 1ml İntraperitoneal yapıldı ve son enjeksiyondan 12 saat sonra ratlardan anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi.

9-Grup: Plasebo-2 grubu (n=10) Her rata saatte bir kez olmak üzere toplam 4 kez (0,1,2,3. saatlerde) subcutan 20 μ gr/kg olacak şekilde 1 ml salin içinde çözülmüş olan Cerulein verildi ve son enjeksiyondan 12 saat sonra tek doz 1 ml saline İntraperitoneal yapıldı. Saline yapıldıktan 6 saat sonra ratlardan anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi.

10.Grup: (CAPE-3) (n=10) Her rata saatte bir kez olmak üzere toplam 4 kez (0,1,2,3. saatlerde) subcutan 20 μ gr/kg olacak şekilde 1 ml saline içinde çözülmüş olan Cerulein verildi ve son enjeksiyondan 12 saat sonra tek doz CAPE 60 mg/kg

olacak şekilde, 1 ml İntraperitoneal yapıldı. CAPE yapıldıktan 6 saat sonra ratlardan anestezi altında intrakardiyak kan ve pankreas dokusu alınarak hayvanlar dekapite edildi (Şekil 1).

Anestezi işlemi İntraperitoneal ketamin hidroklorid (30 mg/kg) verilerek yapıldı. Daha sonra tüm ratlara orta hat insizyonu ile steril şartlarda laparotomi yapıp intra-kardiyak kan alınarak, EDTA lı ve düz tüplere konuldu. Düz kan tüpleri 3000rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve bu serumlar analiz gününe kadar -70 C de saklandı. Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri ise hemen değerlendirildi ve beyaz küre ölçümü (BK) yapıldı

Ayrıca pankreas çevre dokulardan serbestleştirilerek total olarak çıkartılıp % 10 formalin içinde histopatolojik inceleme için tespit edildi. Tüm diseksiyonlar tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Pankreatitin şiddeti, alınan kandaki biyokimyasal tetkikler ve histopatolojik incelemelerle değerlendirildi (175).

GRUPLAR	0.saat	1.saat	2.saat	3.saat	15.saat
GRUP 1	Sham				
GRUP 2	1ml/ Salin	1ml/ Salin	1ml/ Salin	1ml/ Salin	Anest
GRUP 3	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Anest
GRUP 4	Cerulein 20µgr/kg CAPE(30mg/kg)	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Anest
GRUP 5	Cerulein 20µgr/kg EPE(300mg/kg)	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Anest
GRUP 6	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	CAPE (30mg/kg)
GRUP 7	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	EPE (300mg/kg)
GRUP 8	Cerulein 20µgr/kg 1ml/ Salin	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Anest
GRUP 9	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Salin (1ml)
GRUP 10	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	Cerulein 20µgr/kg	CAPE (60mg/kg)

Şekil 2. Deney Çalışma Protokolü

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Beyaz küre sayımı, serum amilaz ve lipaz düzeyleri, serum TNF- α düzeylerine bakıldı.

Beyaz küre ölçümü:

EDTA' lı tüpe alınan kandan beyaz küre sayısı Cell Dyn 1700 kan sayımı cihazında ölçüldü.

Serum TNF- α seviyesi ölçümü:

Serum TNF- α düzeyleri enzyme linked immuno sorbent assay (ELİSA) yöntemiyle ölçüldü. Ölçümler için Quantikin marka ticari rat TNF- α immunoassay kiti kullanıldı (Rat TNF- α immunoassay, R&D systems Inc. Minneapolis MN 55413, ABD). Sandviç enzim immüno assay tekniği ile kantitatif olarak üç basamaklı bir reaksiyonla ölçüldü. Mikroplakların içi rat TNF- α ' larına spesifik monoklonal antikorlarla kaplanmıştır. İlk basamakta standart, kontrol ve örnekler kuyucuklara pipetlenir ve rat TNF- α ' ları immobilize antikorlar tarafından bağlanır. Sonra yıkama yapılarak bağlanmayan maddeler uzaklaştırılır. İkinci basamakta rat TNF- α ' larına spesifik enzimle işaretli poliklonal antikorlar kuyucuklara eklendi. Bağlanmamış olan antikor enzim reaktifini uzaklaştırmak için yeniden yıkandı. Üçüncü basamakta kuyucuklara substrat solüsyonu eklendi. Enzim reaksiyonu sonucu mavi renkli bir ürün oluştu. Reaksiyonu durdurucu reaktif eklendiğinde ise mavi renk sarıya dönüştü. İlk basamaktaki bağlanmış rat TNF- α miktarı ile orantılı olan rengin şiddeti 450 nm'de ölçüldü. Örnek değerleri daha sonra standard eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak rapor edildi.

Serum amilaz düzeyi ölçümü:

Serum amilaz düzeyleri ticari, kinetik kolorimetrik tek basamaklı bir reaksiyonla α -amilaz analiz reaktifleri üreticinin önerilerine uygun şekilde kullanılarak saptandı (α -Amilaz, CNPG₃, Kinetic.Liquid, Spinreact, S.A. Ctra.Santa Coloma, Spain).

α -Amilaz; 2- kloro-4-nitrofenil- α -D-maltotriozid (CNPG₃)'i; 2-kloro-4-nitrofenol (CNP), 2-kloro-4-nitrofenil- α -D-maltozid (CNPG₂), maltotrioz (G₃) ve glukoz (G) oluşturmak üzere hidroliz eder . Oluşan 2-kloro-4- nitrofenol spektrofotometrik olarak 405 nm'de ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak rapor edildi.

Serum lipaz düzeyi ölçümü:

Serum lipaz düzeyleri ticari, kinetik kolorimetrik iki basamaklı bir reaksiyonla lipaz analiz reaktifleri üreticinin önerilerine uygun şekilde kullanılarak saptandı (Lipaz, CNPG₃, Kinetic.Liquid, Spinreact, Ctra.Santa Coloma, Spain). Pankreatik lipaz ilk basamakta kolipaz olan dezoksikolat ve kalsiyum iyonları varlığında 1-2-O-dilauril-rak-glisero-3-glutarikasit- (6'-metilrezorufin) ester substratını 1-2-O-dilauril-rak-gliserol ve glutarik-6'-metilrezorufin-esterine hidroliz eder. İkinci basamakta ise OH⁻ varlığında Glutarik asit ve metilresorufin oluşur. Metilresorufin oluşum hızı örnekteki mevcut lipaz konsantrasyonu ile orantılıdır. Fotometrik olarak 580 nm' de ölçüldü. U/L olarak rapor edildi.

3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Bu inceleme gruplardan habersiz deneyimli bir patolog tarafından yapıldı. Alınan pankreas doku örnekleri 24 saat % 10 luk formalin ile tespit edildikten sonra uygun kesitler alındı ve daha sonra pankreas kesitleri otomatik makinada sırası ile alkol ve ksilol solusyonları içerisinde geçirilerek dehidratasyon ve şeffaflandırma sağlandı. Bundan sonra parafin bloklar içerisinde gömüldü. Mikrotom ile 4-6 mikron kalınlığında kesitler yapılarak lam üzerine alındı. Rutin hematoksilen eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopu altında değerlendirildi. Pankreas dokusundaki değerlendirme Schoenberg ve arkadaşlarının yaptığı metodla değerlendirildi (186) (Tablo 9).

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızın istatistiksel analizi bilgisayar ortamında SPSS for windows programı kullanılarak yapıldı. Değerler "ortalama ± standart sapma" olarak verildi. Gruplararası ölçülebilir değerleri (Beyaz küre, amilaz, lipaz, TNF- α ve histopatolojik değerler) karşılaştırmalarda; Kruskal-Wallis varyasyon analizi ve ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo-9.Akut pankreatit için histopatolojik skora (181)

Ödem	0	Yok
	1	İnterlobüler septalarda diffüz genişleme
	2	1 + İntra –asiner ödem
	3	Ciddi interlobüler ve intra-asiner ödem.
İnflamasyon	0	Yok
	1	Kapiller ve venüllerde granülosit varlığı
	2	Perivasküler dokularda granülosit varlığı
	3	Parankim içinde diffüz infiltrasyon
Nekroz	0	Yok
	1	1-4 nekrotik hücre*
	2	5-10 nekrotik hücre
	3	11-16 nekrotik hücre
*mikroskopi sahasında		

4. BULGULAR

Çalışma her biri 10 rattan oluşan sham, kontrol, akut pankreatit, tedavi ve plasebo grupları olmak üzere toplam 10 grup ve 100 ratla yapıldı. Deney sürecinde hiçbir ratta ölüm gözlenmedi.

Çalışma gruplarında elde edilen tüm veriler Tablo 10' da özetlenmiştir.

Tablo 10. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında veri düzeylerinin karşılaştırılması

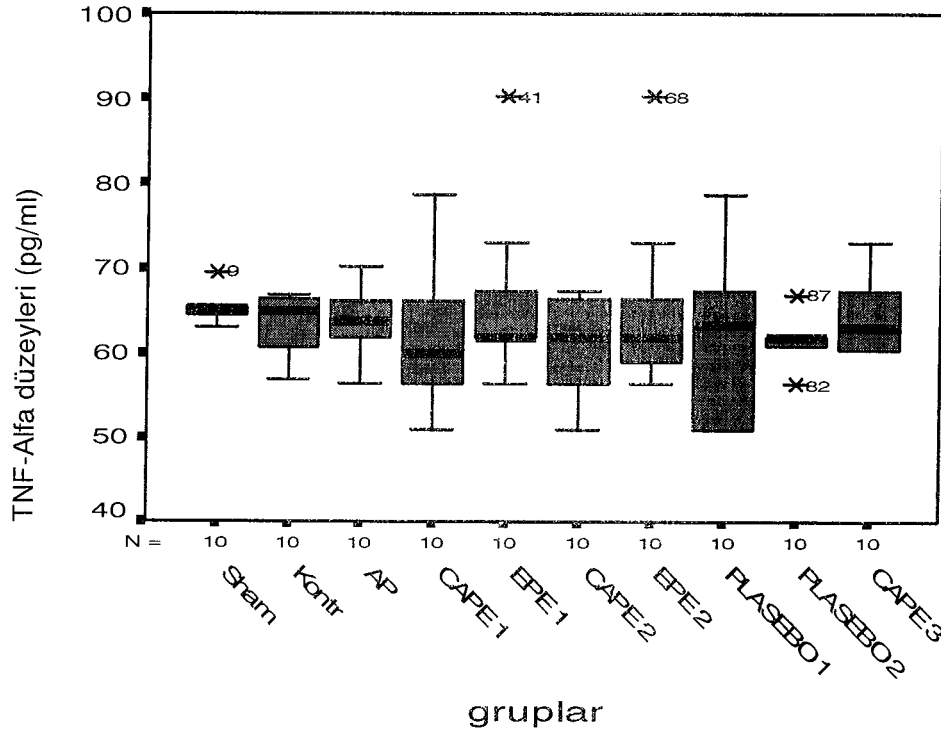
Gruplar	TNF- α pg/ml	Amilaz U/L	Lipaz U/L	Beyaz küre	Ödem düzeyi	İnflamasyon düzeyi	Yağ Nekrozu
Grup 1	65,14 \pm 1,7	665,14 \pm 54	14,41 \pm 1,7	9279 \pm 1867	0,00	0,00	0,00
Grup 2	63,29 \pm 3,8	630,20 \pm 64	14,92 \pm 1,7	8755 \pm 1098	0,00	0,00	0,00
Grup 3	63,83 \pm 3,8	4752 \pm 1328	112,3 \pm 34,8	8574 \pm 1437	2,50 \pm 0,5	2,80 \pm 0,42	0,30 \pm 0,48
Grup 4	61,55 \pm 8,0	1400 \pm 680	22,92 \pm 6,9	8407 \pm 418	1,50 \pm 0,7	2,50 \pm 0,52	0,00
Grup 5	65,79 \pm 9,9	2200 \pm 1791	26,86 \pm 5,7	8583 \pm 1915	1,50 \pm 0,5	2,50 \pm 0,52	0,00
Grup 6	60,52 \pm 6,5	1084 \pm 533	18,65 \pm 3,7	8940 \pm 2746	0,50 \pm 0,5	2,40 \pm 0,51	0,00
Grup 7	65,28 \pm 10	1063 \pm 339	23,16 \pm 4,7	9316 \pm 458	0,50 \pm 0,5	2,50 \pm 0,52	0,00
Grup 8	62,38 \pm 9,5	4516 \pm 749	49,2 \pm 5,3	9267 \pm 927	2,30 \pm 0,6	2,70 \pm 0,48	0,30 \pm 0,48
Grup 9	61,56 \pm 2,5	4219 \pm 235	52,54 \pm 4,8	8544 \pm 895	2,20 \pm 0,6	2,70 \pm 0,48	0,30 \pm 0,48
Grup 10	64,97 \pm 4,9	1571 \pm 828		9213 \pm 1300	1,10 \pm 0,8	3,00 \pm 0,00	0,10 \pm 0,30

Tüm sonuçlar ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Biyokimya Sonuçları

1. TNF-Alfa Sonuçları:

10 grup arasında TNF-Alfa sonuçları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0.689) (Tablo 10, Grafik 1).



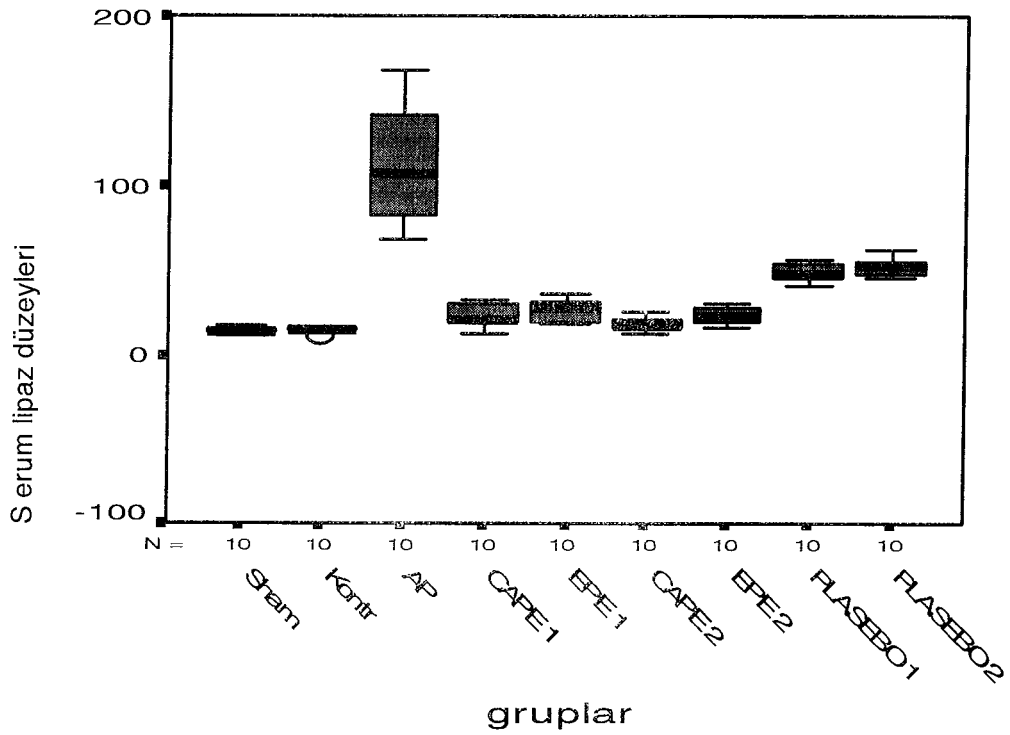
Grafik 1. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında TNF- Alfa düzeylerinin karşılaştırılması

2. Serum Lipaz Sonuçları:

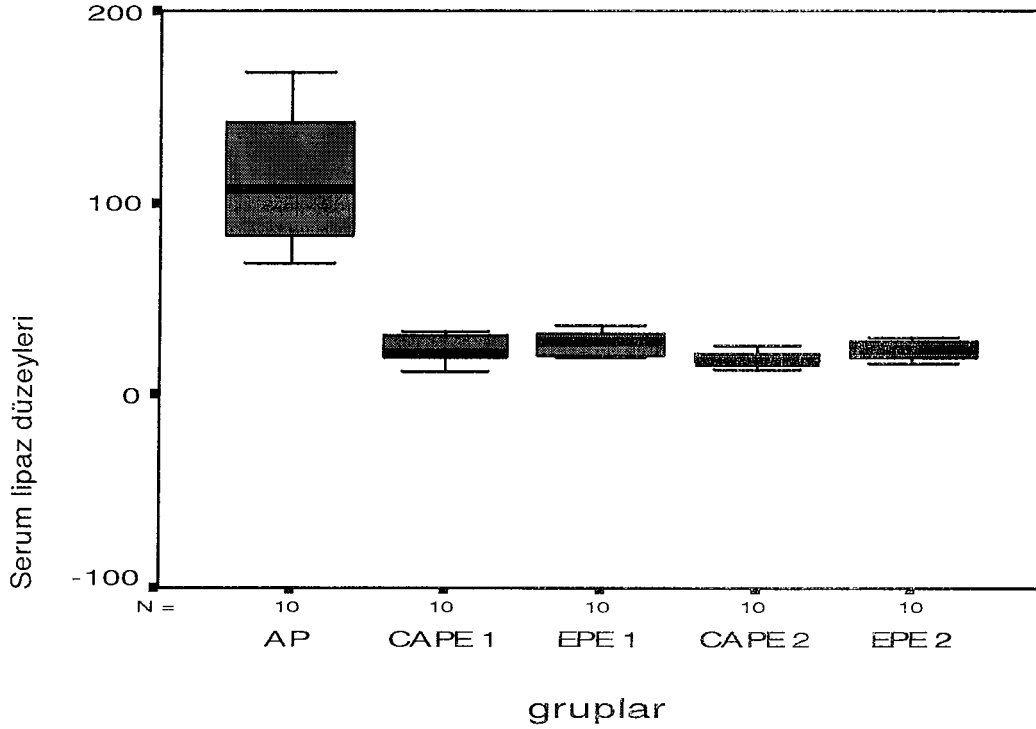
Sham grubu ve kontrol grubu arasında serum lipaz düzeyleri arasında fark tespit edilmezken, AP grubunda ise serum lipaz düzeyleri diğer grupların hepsinden anlamlı olarak yüksek saptandı. AP grubu ile tedavi grupları karşılaştırıldığında, AP grubundaki yüksek serum lipaz düzeylerinin tedavi gruplarında anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi ($p < 0.0001$). Diğer yandan plasebo grupları ile AP grubu karşılaştırıldığında plasebo gruplarında serum lipaz düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.0001$). Bunun üzerine plasebo grupları ile tedavi grupları karşılaştırıldı ve tedavi gruplarında serum lipaz düzeylerinin

anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. Sonuçta tedavi gruplarındaki lipaz düzeyindeki düşüşün plasebo etkisiyle açıklamanın mümkün olmadığı sonucuna varıldı.

Kontrol grubu ile tedavi gruplarındaki serum lipaz düzeyleri karşılaştırıldığında ise tedavi gruplarında; lipaz düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. (Tablo 10, Grafik 2-3)



Grafik 2. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında Serum lipaz düzeylerinin karşılaştırılması .

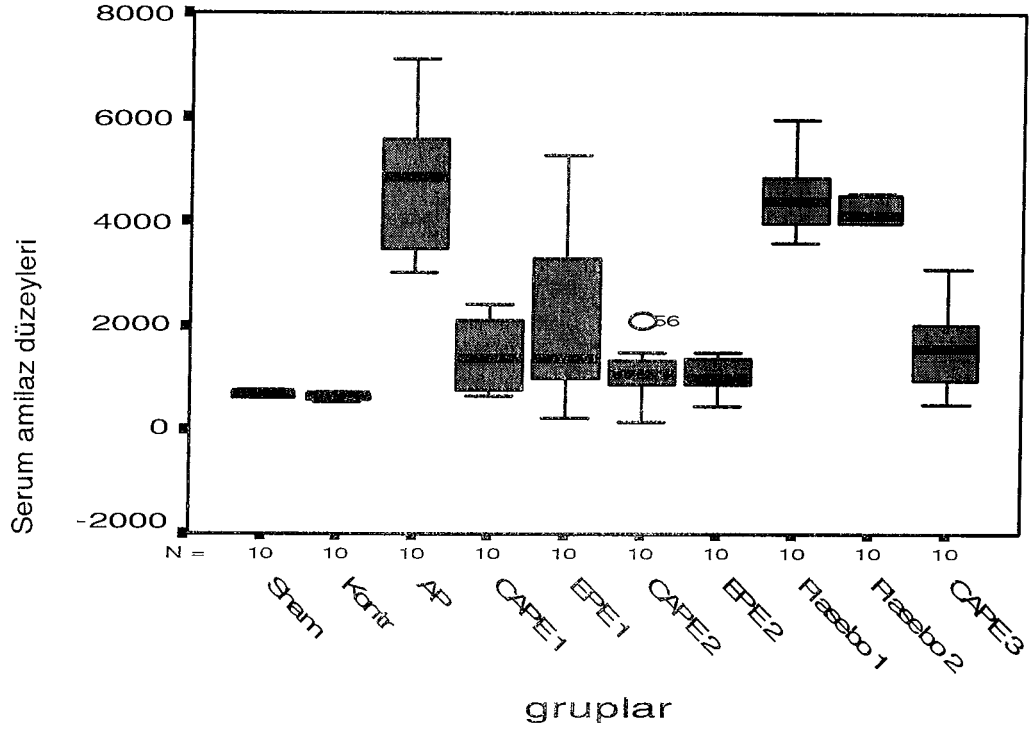


Grafik 3. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde; AP grubu ile Tedavi grupları arasında serum lipaz düzeylerinin karşılaştırılması

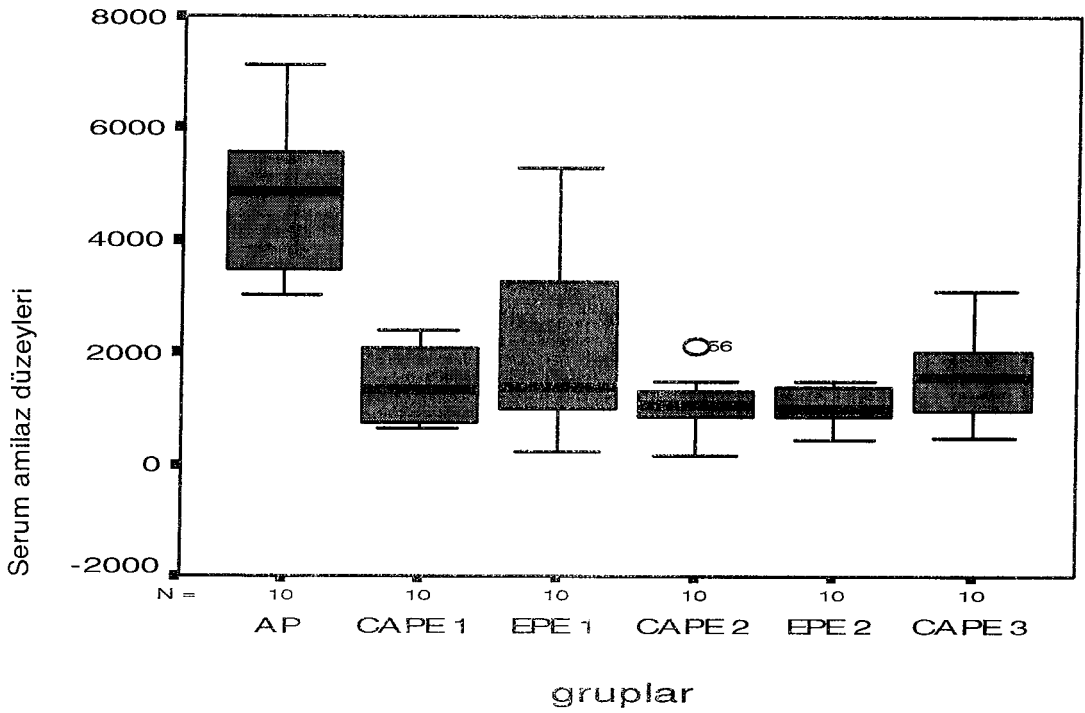
3. Serum Amilaz Sonuçları:

Sham grubu ve kontrol grubu arasında serum amilaz düzeyleri arasında fark tespit edilmezken, AP grubu ve plasebo gruplarında ise serum amilaz düzeyleri diğer grupların hepsinden anlamlı olarak yüksek saptandı. AP grubu ile tedavi grupları karşılaştırıldığında, AP grubundaki yüksek serum amilaz düzeylerinin tedavi gruplarında anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi ($p < 0.0001$). Diğer yandan plasebo grupları ile AP grubu karşılaştırıldığında serum amilaz düzeyleri yönünden istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Kontrol grubu ile tedavi gruplarındaki serum amilaz düzeyleri karşılaştırıldığında ise tedavi gruplarında; amilaz düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. (Tablo 10, Grafik 4-5)



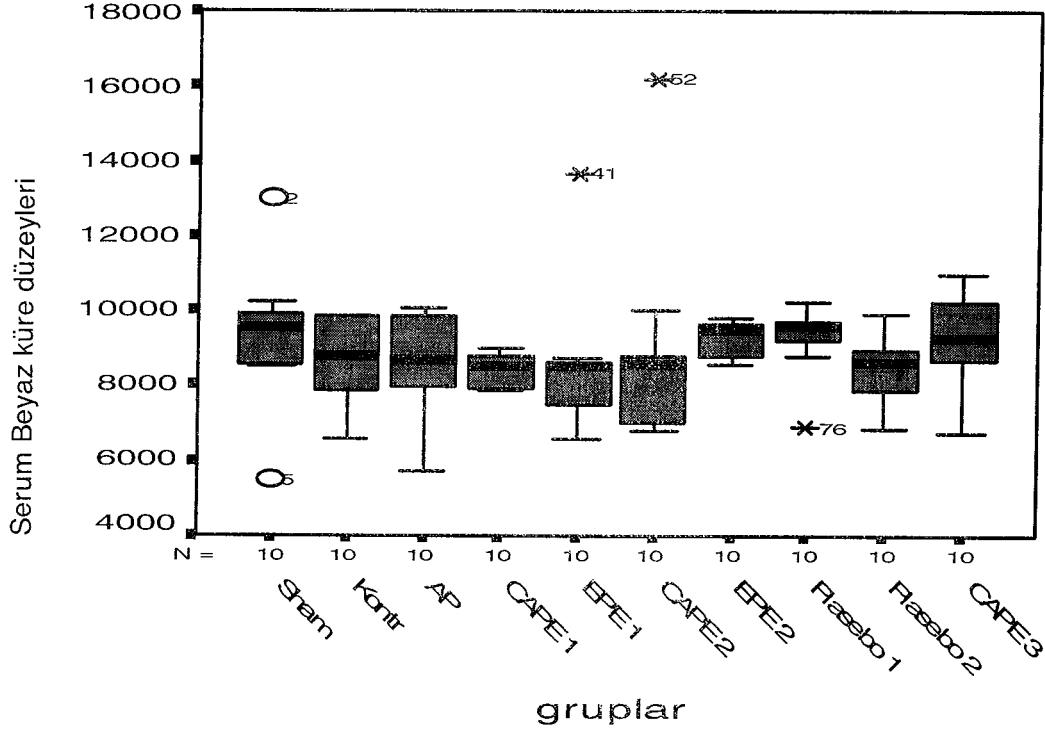
Grafik 4. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında Serum amilaz düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 5. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde; AP grubu ile Tedavi grupları arasında Serum amilaz düzeylerinin karşılaştırılması

4. Serum Beyaz küre Sonuçları:

10 grup arasında Beyaz küre sonuçları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,072)(Tablo 10, Grafik 6).

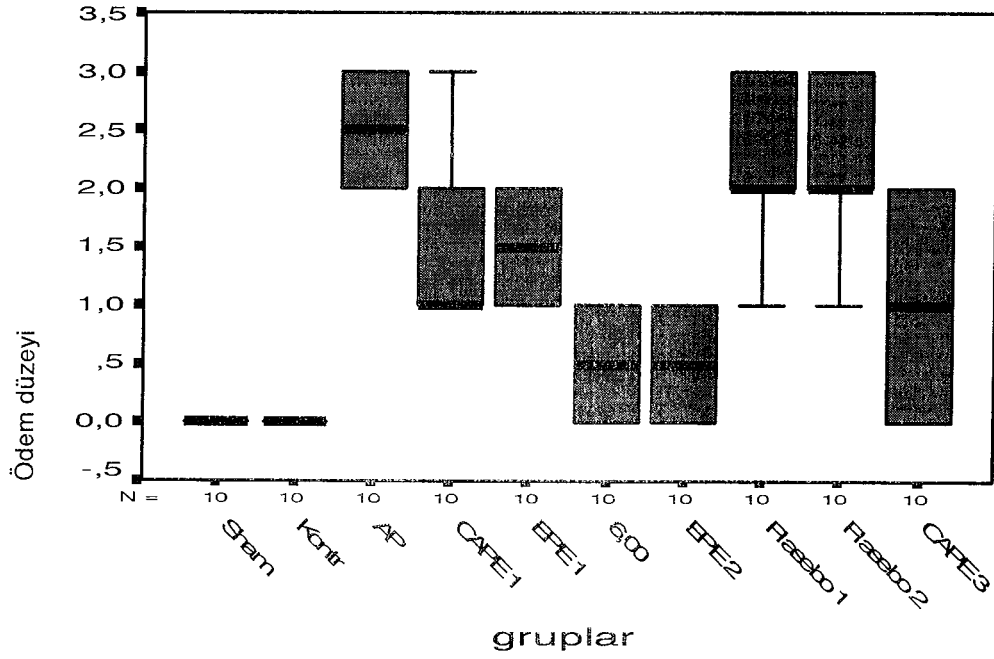


Grafik 6. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında Beyaz küre düzeylerinin karşılaştırılması

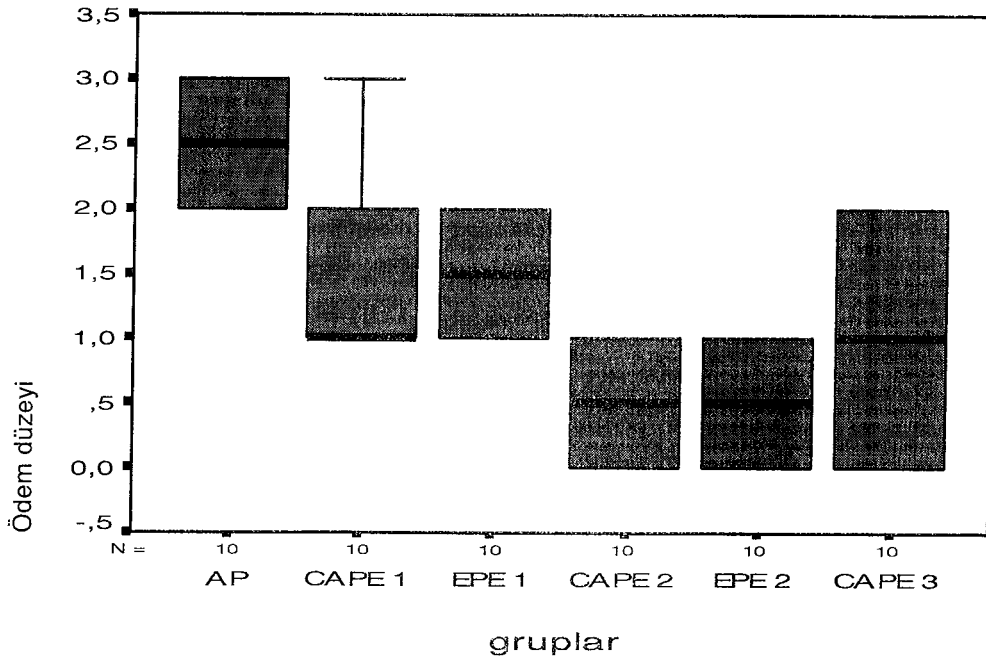
5. Histopatolojik inceleme Sonuçları:

Çalışmaya katılan 10 grupta pankreastan yapılan kesitlerde; pankreastaki ödem, inflamasyon ve yağ nekrozu değerlendirildi. Sham grubu ile kontrol grubu arasında histopatolojik değerler açısından istatistiksel olarak fark yoktu. AP grubunda ileri derecede ödem saptanırken, tedavi gruplarında bu ödemin anlamlı olarak azaldığı saptandı. Grup 3-4 (p: 0.007), Grup 3-5 (p: 0.003), Grup 3-6 (p: 0.000), Grup 3-7(p: 0.000). AP grubu ile plasebo grupları karşılaştırıldığında ise ödem açısından aralarında fark olmadığı gözlemlendi. Kontrol grubu ile tedavi gruplarındaki ödem düzeyi karşılaştırıldığında ise tedavi gruplarında; ödem düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Tedavi grupları içerisindeki değerlendirmede ise; özellikle pankreastaki hasarın en şiddetli olduğu anda tedavi

verilen CAPE 2 ve EPE 2 gruplarındaki ödem seviyesinin diğer tedavi gruplarından daha düşük olması oldukça önemlidir. (Tablo 10), Grafik (7-8).



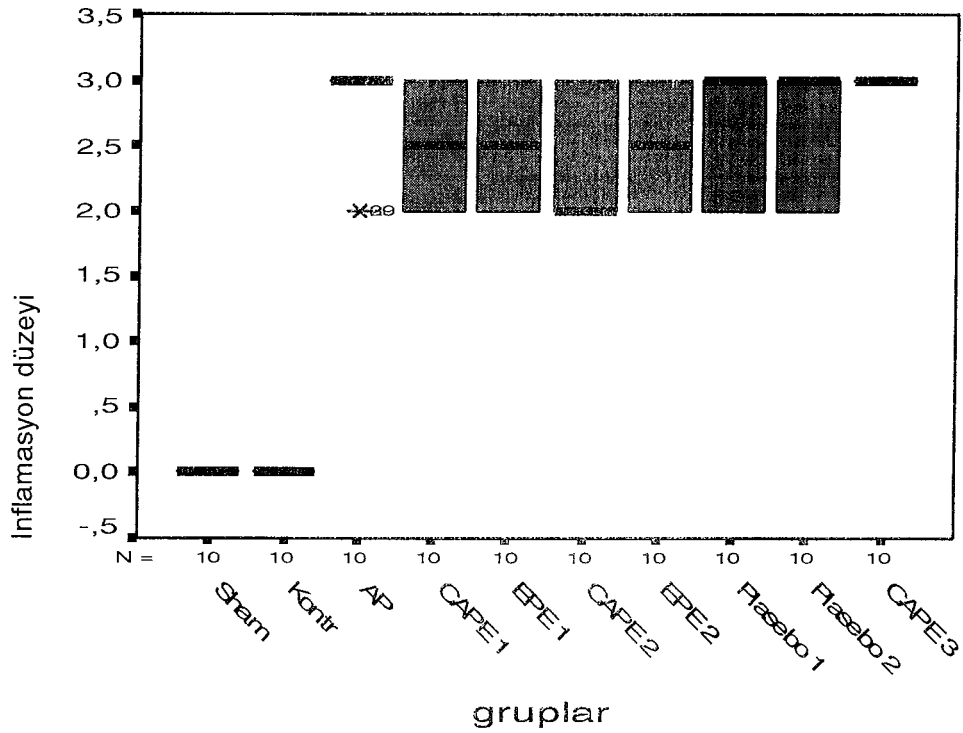
Grafik 7. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında ödem düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 8. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde; AP grubu ile Tedavi grupları arasında ödem düzeylerinin karşılaştırılması

İnflamasyon:

AP grubu ve plasebo gruplarında ileri derecede inflamasyon saptandı. CAPE 3 tedavi grubu dışında diğer tedavi grubunda inflamasyonda azalma saptandı, ancak bu istatistiki olarak anlamlı değildi ($p:0,072$). CAPE 3 tedavi grubunda ise inflamasyon AP grubundan farklı değildi. Sonuç olarak inflamasyonda tedavi gruplarında arzu edilen düzelleme gözlenmedi (Tablo 10), Grafik (9).

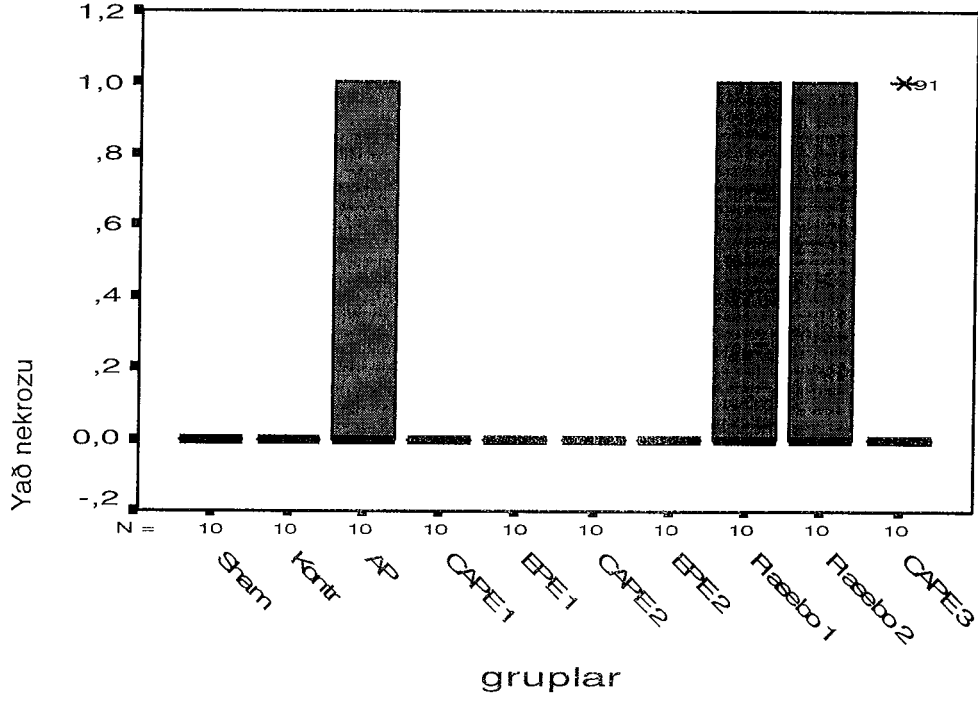


Grafik 9. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında inflamasyon düzeylerinin karşılaştırılması

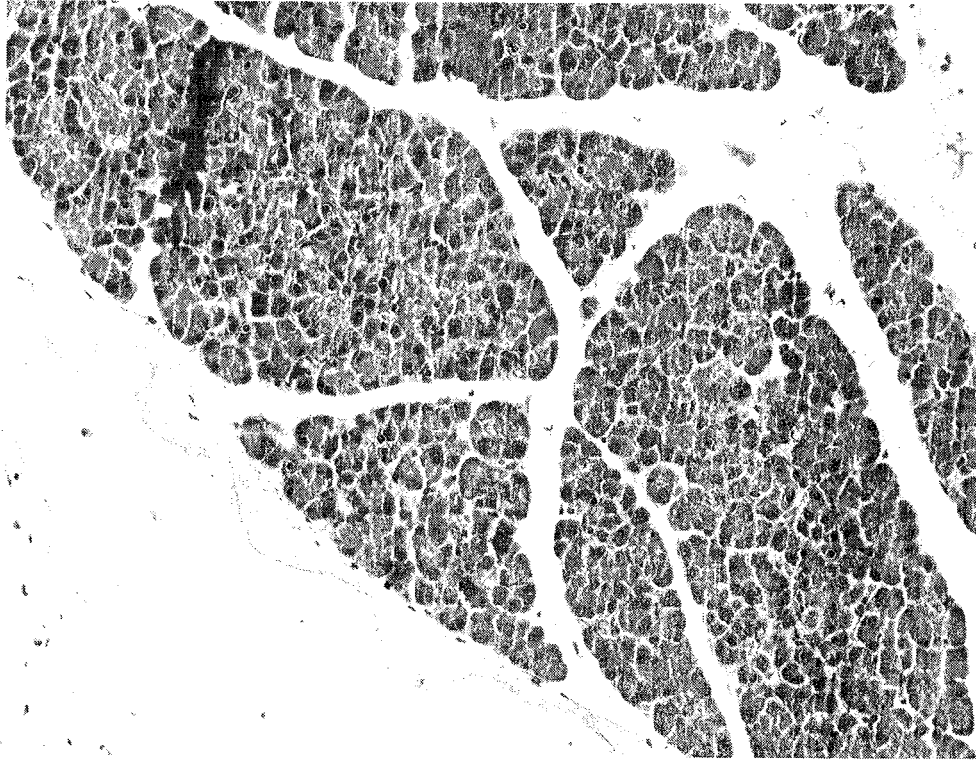
Yağ Nekrozu:

AP grubunda ve plasebo gruplarında 10 ratın 3'ünde grade 1 yağ nekrozu görülürken tedavi gruplarında ve diğer gruplarda ise yağ nekrozu saptanmadı. Ancak bu istatistik olarak anlamlı değildi (Tablo 10), Grafik (10).

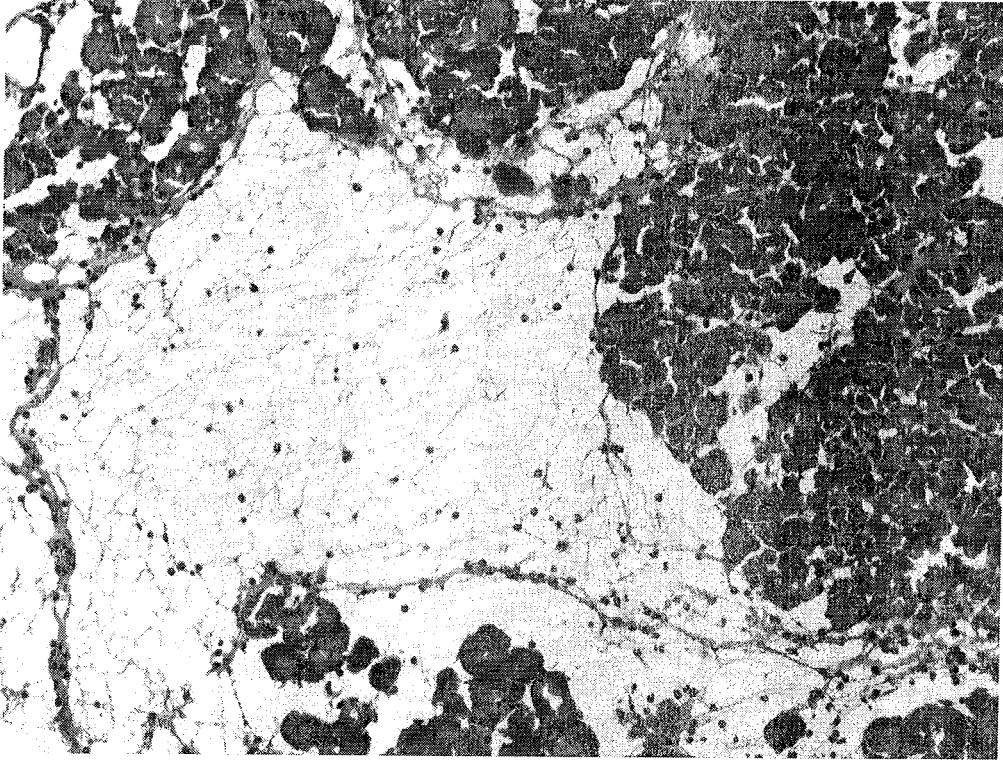
Aşağıda çeşitli gruplara ait hematoksilen- eozin ile boyanmış histopatolojik kesitlerden örnekler sunulmuştur.



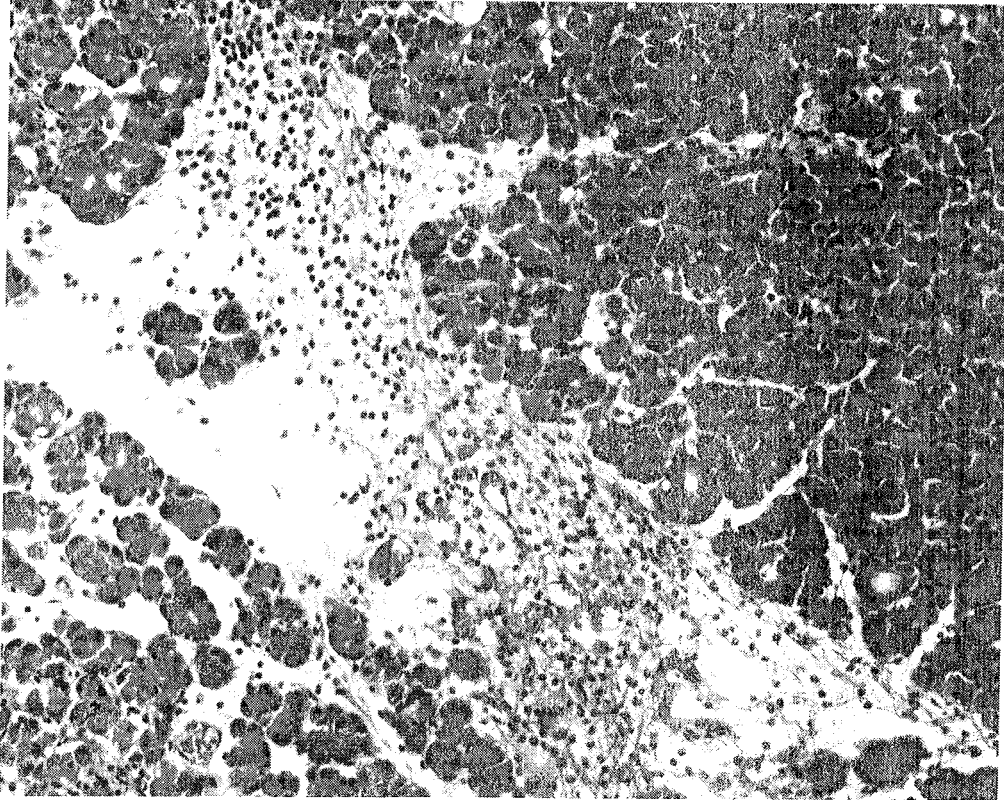
Grafik 10. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde gruplar arasında yağ nekrozu düzeylerinin karşılaştırılması



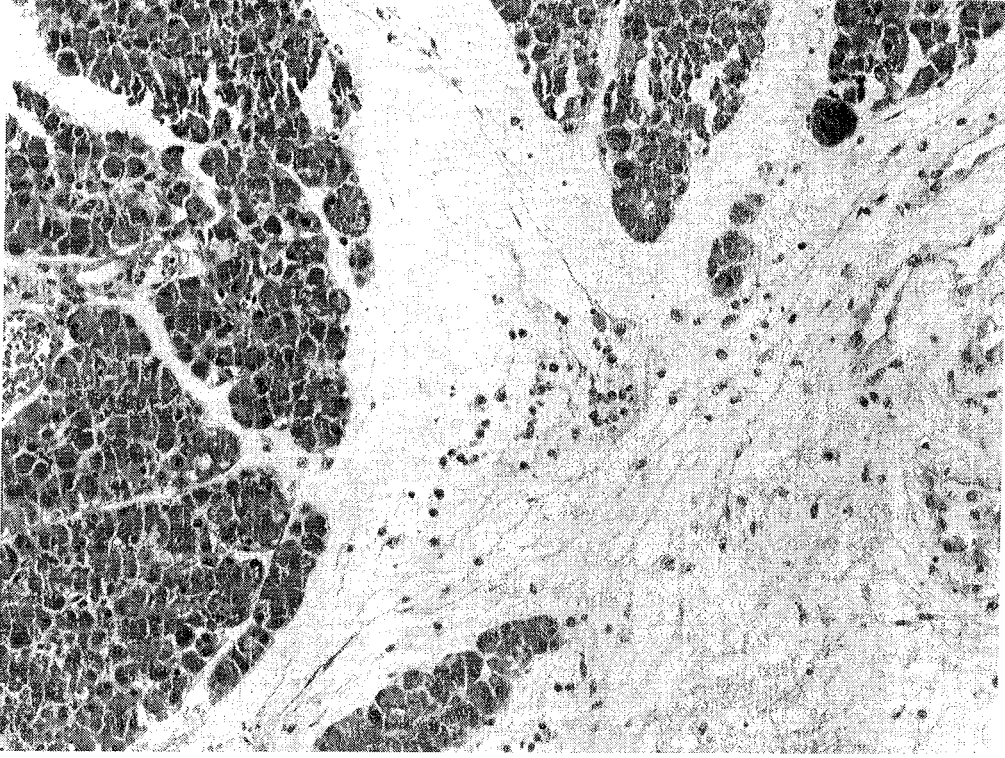
Resim 1. Normal pankreas dokusu (H&E, 200 X)



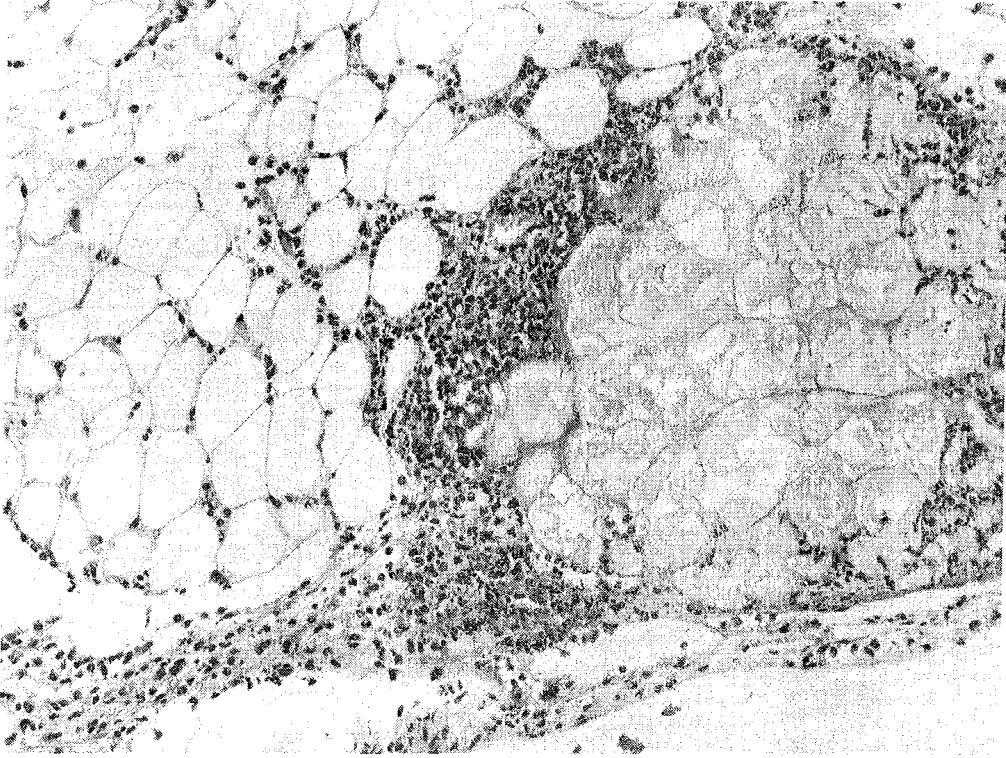
Resim 2. AP grubuna ait pankreasta şiddetli ödem görüntüsü (H&E, 200 X)



Resim 3. AP grubuna ait pankreasta şiddetli ödem ve inflamasyon görüntüsü (H&E, 200 X)



Resim 4. Tedavi grubu (Ödem ve inflamasyonda gerileme) (H&E, 200 X)



Resim 5. Plasebo grubuna ait pankreasta yağ nekrozu görüntüsü(H&E, 200 X)

Tablo 11. Ratlarda Cerulein ile oluşturulan AP modelinde çalışma gruplarının karşılaştırmalı P değerleri (Mann-Whitney U testi)

Gruplar	TNF- α P değ	Amilaz P değ	Lipaz P değ	Beyaz Küre P değ	Ödem düzeyi P değ	İnflamasyon düzeyi P değ	Yağ Nekrozu P değ
1-2	0,739	0,315	0,436	0,631	1,000	1,000	1,000
1-3	0,481	0,000	0,000	0,684	0,000	0,000	0,280
1-4	0,190	0,001	0,003	0,684	0,000	0,000	1,000
1-5	0,393	0,002	0,000	0,105	0,000	0,000	1,000
1-6	0,315	0,023	0,007	0,393	0,063	0,000	1,000
1-7	0,393	0,002	0,000	0,796	0,063	0,000	1,000
1-8	0,853	0,000	0,000	0,739	0,000	0,000	0,280
1-9	0,315	0,011	0,000	0,280	0,000	0,000	0,280
1-10	0,481	0,023		0,684	0,007	0,000	0,143
2-3	0,912	0,000	0,000	0,912	0,000	0,000	0,280
2-4	0,247	0,001	0,007	0,190	0,000	0,000	1,000
2-5	0,912	0,002	0,000	0,165	0,000	0,000	1,000
2-6	0,529	0,019	0,004	0,739	0,063	0,000	1,000
2-7	0,796	0,002	0,000	0,529	0,063	0,000	1,000
2-8	0,853	0,000	0,000	0,280	0,000	0,000	0,280
2-9	0,218	0,007	0,000	0,739	0,000	0,000	0,280
2-10	0,739	0,019		0,247	0,007	0,000	0,143
3-4	0,353	0,000	0,000	0,190	0,007	0,280	0,280
3-5	0,971	0,004	0,000	0,315	0,003	0,280	0,280
3-6	0,481	0,000	0,000	0,912	0,000	0,143	0,280
3-7	0,853	0,000	0,000	0,393	0,000	0,280	0,280
3-8	0,579	0,853	0,000	0,280	0,579	0,739	1,000
3-9	0,105	0,853	0,000	0,796	0,353	0,739	1,000
3-10	0,912	0,000		0,247	0,002	0,481	0,739
4-5	0,393	0,481	0,315	0,684	0,853	1,000	1,000
4-6	1,000	0,436	0,190	0,579	0,007	0,739	1,000

4-7	0,436	0,529	0,971	0,579	0,007	1,000	1,000
4-8	0,853	0,000	0,000	0,579	0,029	0,481	0,280
4-9	0,971	0,000	0,000	0,393	0,043	0,481	0,280
4-10	0,971	0,000	0,000	0,684	0,043	0,481	0,280
5-6	0,280	0,089	0,002	0,481	0,003	0,739	1,000
5-7	0,684	0,143	0,165	0,579	0,003	1,000	1,000
5-8	0,481	0,009	0,000	0,579	0,023	0,481	0,280
5-9	0,190	0,009	0,000	0,190	0,035	0,481	0,280
5-10	0,853	0,684		0,052	0,353	0,063	0,739
6-7	0,529	0,853	0,052	0,075	1,000	0,739	1,000
6-8	0,912	0,000	0,000	0,089	0,000	0,280	0,280
6-9	0,971	0,000	0,000	0,796	0,000	0,280	0,280
6-10	0,218	0,190		0,247	0,143	0,143	0,280
7-8	0,631	0,000	0,000	0,796	0,000	0,481	0,280
7-9	0,579	0,000	0,000	0,579	0,000	0,481	0,280
7-10	0,218	0,190		0,247	0,143	0,143	0,280
8-9	0,971	0,315	0,579	0,052	0,739	1,000	1,000
8-10	0,684	0,000		0,853	0,007	0,280	0,739
9-10	0,218	0,000		0,123	0,011	0,280	0,481

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit tedavisinde pankreası dinlendirme, etyolojik faktörü ortadan kaldırma ve komplikasyonlara yönelik tedaviler uygulanmakla birlikte tedavide karşılaşılan sorunlar nedeniyle özellikle patofizyolojiye yönelik yeni tedavi alternatifleri halen güncelliğini korumaktadır. Günümüzde ağır AP' nin gerek lokal ve gerekse sistemik komplikasyonlarından dolayı halen yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olması mevcut tedavi modelleriyle akut pankreatit tedavi başarı oranlarının düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle alternatif tedavi yöntemlerini geliştirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu amaçla AP etyopatogenezinden yola çıkılarak çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

AP' nin patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. İnflamatuvar olayların önemli rolü olduğuna inanılmakla beraber, inflamasyonu ve nekrozu tetikleyen mekanizmalar ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Pankreatik inflamasyon ile aktive olan makrofajlar ve monositlerden lokal doku hasarına cevap olarak proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF α vb.) salgılanır (2-4). Bu sitokinler lokal pankreatiti, kapiller permeabiliteyi, lökosit adheransını ve ekstrasvazasyonunu artırarak akut pankreatitin ağırlaşmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına neden olmaktadır (1). Teorik olarak inflamatuvar sitokinlerin baskılanması pankreatitin şiddetini ve mortalitesini azaltabilir. Bu durum pankreatitin erken döneminde inflamatuvar sitokinlerin salınışını veya aktivitesini baskılayan ajanların tedavide kullanılmasının yararlı olabileceği fikrini akla getirmiştir. Bu amaçla en çok çalışmalara konu olan sitokin TNF α dır. Doku hasarı ve enfeksiyöz ajanlara karşı oluşan inflamatuvar cevap proinflamatuvar sitokinlerde kompleks bir şelaleyi aktive eder. Bu proinflamatuvar sitokinlerden TNF α en erken aktive olan ve konakçı cevabını en güçlü etkileyen mediatörlerden birisi olarak kabul edilmektedir. TNF α ; monosit, makrofajlar, mikrogial hücreler, kupffer hücreleri ve lenfositlerce sentez edilir. Sentezi endotoksin , toksik şok protein 1, mikobakteriyel protein , fungal antijenler, virüsler, kompleman (C5a) gibi bakteriyel ürünlerle başlatılır (189). Akut doku hasarına cevapta TNF α salınışı hızlı fakat kısa

sürelidir. Yapılan deneysel çalışmalarda endotoksin ile uyarı sonucu oluşturulan akut inflamatuvar cevapta, TNF α nın kısa süreli salgılanmasının bile belirgin metabolik ve hemodinamik değişikliklere yol açtığı , sitokin şelalesindeki diğer sitokinleri aktive ettiği gösterilmiştir. TNF α ; Prostaglandin E₂ , platelet aktive edici faktör (PAF), glukokortikoidler ve eikosanoidlerin salgılanmasının artırılmasında görev almaktadır. (188-189). Yapılan çalışmalar sonucunda günümüzde TNF α 'nın romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve akut pankreatitte patogeneizde rol oynayan önemli bir inflamatuvar mediatör olduğu gösterilmiştir (191). İnfliximab simetrik monoklonal antikordur ve soluble TNF α inhibitörüdür. Günümüzde Chron hastalığı ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır (192,193).

Patofizyolojiye dayanan mekanizmalar ışığında Oruç ve arkadaşları (178) ratlarda pankreatit modeli oluşturarak infliximab'ın tedavideki etkinliğini araştırmışlardır. Bu amaçla 10 ar' lı gruplardan oluşan 100 rat kullanarak 20 mikrogram/kg cerulein saatte bir subcutan olmak üzere toplam 4 kez vererek akut ödematoz pankreatit oluşturmuşlardır. Ayrıca ortak hepatobiliyer kanala retrograd injeksiyon ile %3 Na taurocholate vererek ciddi nekrotizan pankreatit oluşturmuşlardır. Sonrasında her iki gruba da deneyin başında 8 mg/kg i.v infüzyon olarak İnfliximab vermişler ve sonrasında serum amilaz, pankreas histopatolojisi ve myeloperoksidaz enzim aktivitesi (MPO) , pulmoner değişiklikler değerlendirilmiştir. Sonuçta infliximab alan akut ödematoz pankreatit grubunda serum amilaz aktivitesinde ve pankreasın histopatolojik skorunda anlamlı azalma olduğu , pankreatik dokuda ise MPO aktivitesi ve nötrofil infiltrasyonunun süprese olduğunu göstermişlerdir. İnfliximab alan ciddi nekrotizan pankreatit grubunda ise; amilaz aktivitesinde ve pankreasın histopatolojik skorunda (sadece parankim ve yağ dokusu nekrozunda) anlamlı düzelme saptanmıştır. Akut respiratuvar distres sendromu benzeri pulmoner komplikasyonlarda ve alveolar ödemde düzelme saptansa da bu düzelme istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda, serum TNF α düzeylerini ölçerek CAPE ve propolisin tedavideki etkinliği gösterilmesi amaçlandı, ancak gruplar arasında TNF α düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı. Yapılan daha önceki çalışmalarda da serum TNF α düzeylerinin ölçülmesinde ciddi güçlükler olduğu bildirilmiştir (194,195). Bizim çalışmamızda serum TNF α düzeylerinin normal tespit

edilmesinde iki faktör etkili olmuş olabilir. Bunlardan birincisi; oluşturduğumuz deneysel pankreatit modeli ılımlı ödematöz form olduğundan bazı ratlarda sistemik komplikasyonlar gelişmemiş olabilir. İkincisi, deneysel sepsis modellerinde gösterildiği gibi dolaşımda $TNF\alpha$ seviyeleri hastalığın başlangıç safhasında kısa bir süre zarfında yükselmekte ve sonrasında hızla azalmaktadır. Çalışmamızda ratlardan kan numuneleri son cerulein yapıldıktan 12 saat sonra alınmıştır. Bu yüzden muhtemelen pankreatitin başlangıcından kısa bir süre sonra yükselmiş olan $TNF\alpha$ seviyeleri biz serum numunesini aldığımız zaman normale dönmüş olabilir.

Zhou ve arkadaşları (196) deneysel AP' de platelet aktive edici faktörün (PAF) inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörü olduğunu gösterdiler. Bu amaçla deneysel pankreatit modelinde PAF reseptör antagonistleri ile yaptıkları çalışmada akut pankreatitin şiddetinde azalma olmasına rağmen, bunun yetersiz olduğunu ve akut pankreatitte başka sitokinlerinde etkili olabileceği fikrini ortaya çıkardılar. Norman ve arkadaşları (194) ise çalışmalarında IL-1 reseptör antagonistlerini pankreatit tedavisinde kullanarak, pankreas dokusundaki histolojik hasarın, serum amilaz ve lipaz seviyelerinin azaldığını gösterdiler.

Son zamanlarda; IL10 ile ilgili çalışmalarda yapılmıştır. Th2 lenfositler yoluyla sentezlenen IL-10 hem makrofajlar yoluyla indirekt, hem de Th1 hücrelerini etkileyerek direkt olarak sitokin üretimini inhibe eder. Ayrıca İnsan IL-10, tüm proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamasına rağmen IL-1 reseptör antagonistinin üretimini artırır. Son çalışmalar bu reseptör antagonistinin antiinflamatuvar ajan olarak davrandığını göstermiştir. Bu nedenle IL-10' nun hem proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılaması, hem de IL-1 reseptör antagonistinin üretimini artırması güçlü bir antiinflamatuvar ajan olduğunu düşündürmektedir (197). IL-10 bu antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı son yıllarda yapılan çalışmalarda akut pankreatitin tedavisinde kullanılmıştır. Nitekim; Fiorentino ve arkadaşları (198) IL-10' un monosit, makrofaj ve T helper hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını baskılayarak akut inflamatuvar cevapta önemli rol oynadığını ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada IL-10' un IL-6 ve $TNF\alpha$ üretimini baskılayarak, akut pankreatitin şiddetini ve oluşan sistemik komplikasyonları azaltıcı etkisi de gösterilmiştir.

Bir diğerk çalışmada; Yağcı ve arkadaşları (199) akut pankreatit patogenezinde oksidatif stres olduğu gerçeğinden yola çıkarak Na taurocolate ile oluşturulan akut nekrotizan pankreatit modelinde antioksidan olan N-Acetylcysteine (NAC) in etkisini araştırmışlar. Amilaz, lipazın ve total patolojik skorun NAC alan grubta anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır. Vaquero ve arkadaşları (200) ise NAC in pankreatik NF-κβ aktivasyonunu inhibe ederek pankreasta nötrofil infiltrasyonunu ve IL-6 ve kemokinlerin dokudaki mRNA ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir. Akut pankreatitin fizyopatolojisinde anahtar rolü oynayan NF-κβ dir. NF-κβ sitokinlerin indüksiyonunda anahtar rolü oynamaktadır. Antioksidan ajanlar bu maddeyi inhibe etmektedir (190). CAPE, NF-κβ nin spesifik inhibitörüdür (13). Bu amaçla yapılan deneysel kolit modelinde 30mg/kg CAPE ile kolonik NF-κβ düzeyinin düştüğu gözlenmiştir. Ayrıca CAPE nin kolonik proinflatuar sitokinler (TNFα, İL1β) düzeylerini de azalttığı gösterilmiştir (201).

CAPE nin hücre membranından araşidonik asit salınımını inhibe ettiği COX-1 ve COX-2 enzim aktivitesini süprese ettiği ayrıca COX-2 gen ekspresyonunuda inhibe ettiği gösterilmiştir (172). Yapılan bir çalışmada cerulein ile oluşturulan Akut pankreatit modelinde Pankreasta COX-2 ekspresyonunun arttığı saptanmış ve COX-2 inhibitörü (NS 398) verince pankreas histolojisinde anlamlı olarak düzelme saptanırken amilaz ve lipaz düzeylerinde ise düşme görölmemiştir (202). Ayrıca cerulein ile oluşturulan ciddi akut pankreatit modelinde COX-2 inhibisyonu ile PGE2 düzeylerinde anlamlı düşme olduğu , renal ve AKC' lerde düzelme olduğu görölmüştür (203).

Bizim çalışmamızda cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde antiinflatuar ve antioksidan etkisi kanıtlanmış olan propolis ve onun aktif komponenti olan CAPE'nin histopatolojik ve biyokimyasal olarak etkileri araştırıldı. Ayrıca şu ana kadar ne insanda ne de hayvan modellerinde propolis ve CAPE'nin akut pankreatitte çalışılmamış olması da çalışmamızın önemini daha da artırdı.

Çalışmamızda cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelini seçmemizin nedeni, pankreatitin kısa sürede oluşması ve insan pankreatitine benzerlik göstermesidir (204). Bu model akut pankreatitin tedavisinde faydalı olabileceği düşünölen ajanların değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır (205). Pankreatik inflamasyon 12 saat sonra en şiddetli safhasına ulaştığı için biz de

deneyimizin ilk tedavi kolunda çalışmayı son cerulein enjeksiyonundan 12 saat sonra sonlandırarak CAPE ve propolisin tedavideki etkinliğini araştırdık (206). Ayrıca ikinci olarak ta; CAPE 2 ve EPE 2 tedavi grupları oluşturarak; son cerulein enjeksiyonundan 12 saat sonra yani pankreatik inflamasyonun en şiddetli olduğu dönemde ratlara CAPE ve propolis uyguladık. Bu uygulamadaki amacımız; pankreatit tablosu oturmuş olan durumda tedavideki etkisini araştırmaktı. Çünkü hastalar kliniğe çoğu zaman pankreasta inflamasyon ilerlemiş ve bazen de sistemik komplikasyonlar gelişmiş olarak başvurmaktadırlar.

Akut pankreatitin başlamasıyla serum amilaz ve lipaz seviyelerinde önemli artışlar gözlenmektedir. Çalışmamızda da, AP grubunda serum amilaz ve lipaz seviyeleri oldukça yüksek bulundu. Tedavi gruplarında ise serum amilaz ve lipaz düzeyleri belirgin ve anlamlı olarak düşük saptandı. Burada önemli olan husus CAPE 2 ve EPE 2 gruplarında da amilaz ve lipaz düzeyinin düşük olmasıydı. Plasebo gruplarında ise serum amilaz ve lipaz seviyelerinin yüksek olması, CAPE ve propolisin tedavi edici etkisini desteklemekteydi.

Akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin etkinliğinin gösterilmesinde histopatolojik değerlendirmede önemlidir. Çalışmamızda; AP grubundaki ve plasebo grubundaki ratların pankreaslarında şiddetli ödem, inflamasyon ve bir kısmında da yağ nekrozu saptanırken, tedavi gruplarının hepsinde ödem düzeyinde anlamlı, inflamasyon ve yağ nekrozunda anlamlı olmayan azalma saptandı

Sonuç olarak, bu çalışmamız CAPE ve propolis tedavisinin ratlarda cerulein ile oluşturulan akut pankreatitin şiddetini azalttığını göstermektedir ve akut pankreatitin tedavisinde antioksidan ve antiinflamatuvar ajanların faydalı olabileceği düşüncesini doğrulamaktadır. Bu çalışmada ayrıca akut pankreatit oluştuktan sonrada CAPE ve propolisin aynı etkiyi göstermesi oldukça önemlidir. Çünkü bu ilerisi için yapılacak olan faz 3 ve faz 4 çalışmalarına ışık tutacaktır. Bir diğer önemli hususta; CAPE ve propolisin ağır seyreden akut pankreatitte ne kadar etkili olduğunun saptanması amacıyla, deneysel nekrotizan pankreatit modeli oluşturarak CAPE ve propolisin etkinliğini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada;

- 1) Cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde CAPE ve propolis verilmesi ile oluşturulan tedavi gruplarında serum amilaz ve lipaz düzeylerinde belirgin ve anlamlı olarak düzelme olduğu gözlemlendi.
- 2) Tedavi gruplarındaki ratların pankreas histopatolojik incelemesinde dokuda oluşan ödem düzeyinde anlamlı olarak düzelme gözlenirken inflamasyon ve yağ nekrozu düzeyinde ise istatistik olarak anlamlı olmayan düzelme gözlemlendi.
- 3) Özellikle CAPE 2 ve EPE 2 tedavi gruplarında da diğer tedavi gruplarındaki sonuçlarla benzerlik göstermesi oldukça önemlidir. Çünkü bu gruplarda CAPE ve propolis tedavisi akut pankreatitin geç döneminde uygulanmış ve tedavide etkin bulunmuştur. Bu klinikte hastalara uygulama açısından önemlidir.
- 4) Bu çalışma bize CAPE ve propolis tedavisinin ratlarda akut pankreatitin şiddetini azalttığını göstermektedir ve akut pankreatitin tedavisinde antioksidan ve antiinflamatuvar ajanların faydalı olabileceği düşüncesini doğrulamaktadır.
- 5) CAPE ve propolis cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde ödematöz pankreatiti geriletmektedir. Ancak nekrotizan pankreatitte ne kadar etkili olacağı konusunda yapılacak yeni deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Reber HA. Pancreas. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC (eds), Principles of Surgery (7th) USA, Mc Graw-Hill 1999: 1467-1479.
2. Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A, et al. Interleukin 10 prevents necrosis in experimental acute pancreatitis. *Gastroenterol* 1995; 108: 1917-1922.
3. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 639-642.
4. Norman JG, Fink GV, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. *Arch Surg* 1995; 130: 966-70.
5. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, et al. Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor-alpha: role in regulating cells death and pancreatitis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1853-62.
6. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, et al. Elevation of serum IL-6 concentration precedes acute phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782-85.
7. Bankova V, Dyulgerov A, Popov S et al. Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: Phenolic compounds and plant origin. *Apidologie* 1992; 23: 79-85.
8. Garcia-Viguera C, Ferreres F, Tomas-Barberan FA. Study of Canadian propolis by GC-MS and HPLC. *Z Naturforsch* 1993; 48: 731-5.
9. Gabrys J, Konecki J, Krol W, et al. Free amino acids in bee hive products (Propolis) as identified and quantified by gas-liquid chromatography. *Pharmacol Res Comm* 1986; 18: 513-8.
10. Khayyal MT, el-Ghazaly MA, el Khatip AS. Mechanism involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 197-203.
11. Su ZZ, Lin J, Grunberger G, Fisher PB. Groth supression and toxicity induced caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in type 5 adenovirus- transformed rat embryo cells correlate directly with transformation progression. *Cancer Res* 1994,54: 1865-70.
12. Zhao WX, Zhao J, Liang CL, et al. Effect of caffeic acid phenethyl ester on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells in vitro. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1278-1281.
13. Natarajan K, Singh S, Burke TR, Grunberger D, and Aggarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and spesific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF- κ β . *Immunology* 1996; 93: 9090-9095.

14. DiMagno E.P, Chari S. Acute pancreatitis. In Feldman M, Friedman L.S, Sleisenger M.H (eds). *Gastrointestinal and liver disease*, Philadelphia, Saunders Com. 2002: 913-941.
15. Go VLW, Everhart JE Pancreatitis . In Everhart JE (ed): *Digestive Diseases in the United States: Epidemiology and Impact*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH Publication no. 94-1447. Washington, DC, 1994, p 693.
16. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E: Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked ? *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 322-6.
17. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586-590.
18. Buchler M, Hauke A, Malfertheiner P. Follow-up after acute pancreatitis morphology and function. In Beger HG, Büchler M (eds): *Acute Pancreatitis; Research and Clinical Management*. Berlin, Springer-Verlag, 1987, p:367-82.
19. Scuro AL, Angelini G, Cavallini G. Late outcome of acute pancreatitis. In Gyr K, Singer MV, Sarles H (eds): *Pancreatitis: Concepts and Classification, Proceedings of the Second International Symposium on Classification of Pancreatitis in Marseille, Paris, France, March 28-30, 1984*, Excerpta Medica, 1984: 403-17.
20. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 466-73.
21. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP: Biliary sludge. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 301-11.
22. Ros E, Navarro S, Bru C et al: Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-9.
23. Morgenroth K, Kozuschek W. Etiology of pancreatitis. In: *Pancreatitis Eds: Solvay Pharm*. New York 1991: 30-33.
24. Korsten MA, Haber PS, Wilson JS, et al. The effect of chronic alcohol administration on cerulein induced pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 25-31.
25. Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al: Alcohol selectively impairs oxygenation of the pancreas. *Arch Surg* 1995; 130: 357-60.
26. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, et al: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin* 1994; 123: 59-64.
27. Bank S. Acute pancreatitis. In: *Clinical practice of Gastroenterology* . Ed: Brandt LJ. Philadelphia, Current Medicine Inc. 1999; Vol 2: 1159-1169.

28. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3 rd. Clinical assesment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-39.
29. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW. Acute Hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 1995; 109: 239-46.
30. Ward JB, Peterson OH; Jenkins SA. Et al. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet* 1995; 346: 1016-19.
31. Ruenzy M, Layer P. Drug-associated pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 100-109.
32. McArthur KE. Review article . Drug induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 23-38.
33. Lankisch PG, Droege M, Gottebleben F. Drug induced acute pancreatitis Incidence and severity. *Gut* 1995; 37: 565-67.
34. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endoscopy Clin North Am* 1996; 6: 379-407.
35. Chen HY, Abdulian JD, Excalante- Glorsky S; et al. Clinical outcome of post ERCP pancreatitis relationship to history of previous pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2120-3.
36. Delhaye M, Engelholm L, Cremer M. Pancreas Divisium, Congenital anatomy or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1985; 89: 951-58.
37. Lehman GA, Sherman S, Nisi R et al. Pancreas Divisium: Results of minor papilla sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39:1-8.
38. Lans JI, Geenen JE, Johanson JF et al. Pancreas Divisium: To stent or not to stent. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 430-34.
39. Urayama S, Kozarek R, Ball T, et al. Presentation and treatment of annular pancreas in adult population. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 995-99.
40. Gschwantler M, Kogelbauer G, Klouse W, et al. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1246-49.
41. Heller SJ, Ferrari AP, Carr-locke DI, et al. Pancreatic duct stricture caused by islet cell tumors. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 147-9.
42. Loftus Ev Jr, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, et al. Intraductal papillary- mucinous tumors of the pancreas clinicopathologic features, outcome and nomenclature. *Gastroenterology* 1996; 110: 1909-18.

43. Tarnasky PR, Hofman B, Aabakken L, et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1125-29.
44. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg.* 1991; 78: 1196-202.
45. Camargo CA, Greig PD, Levy GA, et al. Acute pancreatitis following liver transplantation. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 249-56.
46. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 356-71.
47. Mourad FH, McLean A, Farthing MJG. Tuberculous pancreatitis: A diagnostic problem. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 237-40.
48. Chung RT, Schapiro RH, Warshaw AL. Intraluminal pancreatic candidiasis presenting as recurrent pancreatitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1532-34.
49. Cappell MS, Hassan T. Pancreatic disease in AIDS. A review. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 254-63.
50. Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1991; 325: 382-87.
51. Takasaki M, Yorimitsu Y, Takahashi I, et al. Systemic lupus erythematosus presenting With drug unrelated acute pancreatitis as initial manifestation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1172-73.
52. Watts RA, Isenberg DA. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19: 158-65.
53. Molenaar W, Lames CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1819-22.
54. Orvar K, Johlin FC. Atheromatous embolization resulting in acute pancreatitis after cardiac catheterization and angiographic studies. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1755-61.
55. Warshaw AL, O Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 1978; 188: 197-201.
56. Steinberg WM, Geenen JE, Bradley EL, et al. Controversies in clinical pancreatology. Recurrent idiopathic acute pancreatitis: Should a laparoscopic cholecystectomy be the first procedure of choice? *Pancreas* 1996; 13: 329-34.
57. Grady T, Saluja A, Kaiser A, et al. Pancreatic edema and intrapancreatic activation of trypsinogen during secretagogue-induced pancreatitis precedes glutathione depletion. *Am J Physiol* 1996; 271: 20-6.
58. Lerch MM, Adler G. Experimental animal models of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1994; 15: 159-70.

59. Saluja AK, Donovan EA, Yamanaka K, et al. Cerulein induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997; 113: 304-10.
60. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis: Vascular etiology. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 31-38.
61. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, et al. Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance, and therapy. *Br J Surg* 1990; 77: 1205-10.
62. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, et al. Ischaemia reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl) 219: 20-23.
63. Schmid SW, Uhl W, Friess H, et al. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 311-16.
64. Andersson R, Wang XD. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 141-46.
65. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994; 167: 201-206.
66. Mitchell MS, Byrne F, Baillie J. Pancreatitis (seminar). *Lancet* 2003; 361: 1447-55.
67. Agarwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: A multisystem disease. *Gastroenterology* 1993; 2: 115-128
68. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 899-903.
69. Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR, et al. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1138-44.
70. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989; 210: 614-20.
71. Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mossner J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998; 16: 45-49.
72. Spechler SJ, Dalton JW, Robbins AH, et al. Prevalance normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 865-869.
73. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 783-91.
74. Seno T, Harada H, Ochi K et al. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2002-5.
75. Gumaste VV, Roditis N, Mehda D, et al. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2051-55.

76. Sachdeva CK , Bank S, Greenberg R, et al. Fluctuations in serum amylase in patients with macroamylasemia. *AM J Gastroenterol* 1995; 90: 800-3.
77. Tietz NW, Shuey DF. Lipase in serum- the elusive enzyme. An overview. *Clin Chem* 1993; 39: 746-56.
78. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 356-66.
79. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 463-69.
80. Kempainen E, Hedstrom J, Puolakkainen P, et al. Increased serum trypsinogen 2-alpha 1 antitrypsin complex values identify endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis with high accuracy. *Gut* 1997; 41: 690-95.
81. Kempainen E, Hedstrom J, Puolakkainen P, et al. Urinary trypsinogen 2 test strip in detecting ERCP induced pancreatitis. *Endoscopy* 1997; 29: 247-51.
82. Tenner S, Fernandez- del Castillo C, Warshaw A et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 105-10.
83. Merkle EM, Görlich J. Imaging of acute pancreatitis. *Eur Radiol* 2002; 12: 1979-92.
84. Neoptolemos JP, London NJ, James D et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-83.
85. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Eng J Med* 1993; 328: 228-32.
86. Balthazar EJ, Freeny PC, Vansonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994; 193: 297-306.
87. Freeny PC. Incremental dynamic bolus computed tomography of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; 13: 147-58.
88. Schaefer-Prokop C. Pancreas In: Prokop M, Galanski M (eds). *Spiral and multislice computed tomography of the body*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 1st ed. 2003.
89. De Sanctis JT, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Prognostic indicators in acute pancreatitis. CT vs APACHE II. *Clin Radiol* 1997; 52: 842-848.
90. Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology* 1994; 106: 207-214.

91. Schmidt J, Hotz HG, foitzik T et al. Intravenous contrast medium aggravates the impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis in the rat. *Ann Surg* 1995; 221: 257-264.
92. Robinson PJA, Sheridan MB. Pancreatitis: computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000; 10: 401-408:
93. Balthazar EJ, Robinson DL, Nadich DP, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336.
94. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assesment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 715-723.
95. Gosset J, Deviere J, Matos C. Magnetic resonance imaging of acute pancreatitis: the pancreatogram. *JOp. J Pancreas* 2004; 5: 48-50.
96. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 1412-1417.
97. Ster M. Pancreatitis Severity: Who Calls the Shots? *Gastroenterology* 2002; 122(4): 1168-1172.
98. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
99. Topazian M, Gorelick FS. Acute pancreatitis. In: *Textbook of Gastroenterology*. Yamada T, Alpers D, Kaplowitz N (eds). 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2003: 2027-2053.
100. Imre CW. Acute pancreatitis stratifying severity- How and does it make difference? In: *Controversies and Clinical Challenges in Pancreatic Disease*. Grendel JH; Forsmark CE (eds). AGA Postgraduate Course. New Orleans. 1998; 55-59.
101. Wilson C, Health DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: A comparative study of APACHE II , clinical assesment and multiple factor scoring system. *Br J Surg* 1990; 77: 1260-64.
102. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Cri Care Med* 1985; 13: 818-829.
103. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C et al. Guidelines for management of acute pancreatitis. *J Gastroent Hepatol* 2002; 17 (Suppl): 15-39.
104. Porter KA, Banks PA. Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 247-52.
105. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, et al. Obesity: An important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 484-86.

106. Leser HG, Gross V, Scheinbenbogen C et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782-785.
107. Siegelman SS, Copeland BE, Saba GP, et al. CT of fluid collections associated with pancreatitis. *Am J Roentgenol* 1980; 134: 1121-32.
108. Aranha GV, Prinz RA, Esguerra AC, et al. The nature and course of cystic pancreatic lesions diagnosed by ultrasound. *Arch Surg* 1983; 118: 486-8.
109. Klar E, Mall G, Messmer K, et al. Improvement of impaired pancreatic microcirculation by isovolemic hemodilution protects pancreatic morphology in acute biliary pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 144-50.
110. Isenmann R, Büchler M, Uhl W, et al. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8: 358-61.
111. Casey JE, Porter KA, Langevin RE, et al. Clinical features and natural history and central cavitory necrosis. *Pancreas* 1993; 8: 141-5.
112. Larvin M, Chalmers AG, McMahon MJ. Dynamic contrast enhanced computed tomography: a precise technique for identifying and localizing pancreatic necrosis. *Br Med J* 1990; 300: 1425-8.
113. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335: 4-8.
114. Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91: 433-8.
115. Isenmann R, Büchler M, Uhl W, et al. Infection of pancreatic necrosis- when does it happen? *Digestion* 1992; 52: 60-67.
116. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 148-54.
117. Becker WF, Pratt Hs, Ganji H. Pseudocyst of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127: 74-7.
118. Yeo Ct, Bastidas JA, Lynch- Nyhan A, et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 411-17.
119. Bittner R, Block S, Büchler M et al. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis: different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1082-87.
120. Schönberg MH, Rau B, Beger HG. Diagnosis and therapy of primary pancreatic abscess. *Chirurg* 1995; 66: 588-96.

121. Wu XN. Current concept of pathogenesis of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2000; 6(1): 32-36.
122. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 130-5.
123. Gross JB, Mathieson DR, Power MH: Elevated values for serum amylase and lipase following the administration of opiates a preliminary report. *Mayo Clin Proc* 1951; 26: 81-87.
124. Hotz HG, Schmidt J, Ryschich EW, et al. Isovolemic hemodilution with dextran prevents contrast medium-induced impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis of the rat. *Am J Surg* 1995; 169: 161-66.
125. Klar E, Foitzik T, Buhr H, et al. Isovolemic hemodilution with dextran 60 as treatment of pancreatic ischemia in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1993; 217: 369-74.
126. Wang ZF, Liu C, Lu Y, et al. Dexamethasone and dextran 40 treatment of 32 patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterology* 2004; 10: 1333-1336.
127. Gumaste V. Prophylactic Antibiotic therapy in the management of acute pancreatitis. *Journal of Clin Gastroenterology* 2000; 31: 6-10.
128. Pederzoli, Bassi C, Cesentin S, Campedetti A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480-3.
129. Bassi C, Butturini G, Salvia R, et al. Antibiotics in acute pancreatitis: Time for reconsiderations? *Controversies in Pancreatology*. Ed. Perment J, Herrington M, Adrian TE. Calsson Communication in Stockholm AB 2003; 313-318.
130. Eduardo BV, Jamie S et al. Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1557-59.
131. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis. A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 496-503.
132. Luiten EJT, Hop WCJ, Lanje JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57-65.
133. Mangiante G, Colucci G, Canepari P et al. *Lactobacillus plantarum* reduces infections of pancreatic necrosis in experimental acute pancreatitis. *Dig Surg* 2001; 18: 47-50.
134. Levant JA, Secrist DM, Resin H. Nasogastric suction in the treatment of alcoholic pancreatitis. A controlled study. *JAMA* 1974; 229: 51-52.

135. Naeije R, Salingret E, Clumeck N. Is nasogastric suction necessary in acute pancreatitis? *BMJ* 1978; 659-660.
136. Kalfarentzos FE, Karavias DD, Karatzas TM. Total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Nutr* 1992; 10: 156-162.
137. Grant JP, James S, Grabowski V. Total parenteral nutrition in pancreatic disease. *Ann Surg* 1984; 200: 627-631.
138. Buchman AI, Moukarzel AA, Bhuta S. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 453-460.
139. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994; 344: 837-840.
140. Sax HC, Warner BW, Talamini MA. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987; 153: 117-124.
141. Eatock FC, Brombacher GD, Steven A. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol* 2000; 28: 23-29.
142. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665-1669.
143. Heys SD, Walker LG, Smith I. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999; 229: 467-477.
144. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-983.
145. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-232.
146. Nowak A, Nowakowska-Dulawa E, Marek T, Rybicka J. Final results of the prospective randomized controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis/ abstract. *Gastroenterology* 1995; 108: 380.
147. Fölsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242.

148. Kozarek R. Role of ERCP in acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 231-236.
149. Beger HG, Buchler M, Bittner R et al. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1998; 75: 207-212.
150. Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P Jr et al. Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/ debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br J Surg* 1991; 78: 576-581.
151. Foitzik T, Klar E, Buhr HJ et al. Improved survival in acute necrotizing pancreatitis despite limiting the indications for surgical debridement. *Eur J Surg* 1995; 161: 187-192.
152. Buchler P, Reber HA. Surgical approach in patients with acute pancreatitis. Is infected or sterile necrosis an indication in whom should this be done, when and why? *Gastroenterol Clin North Am.* 1999; 28: 661-671.
153. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 407-20.
154. Cavallini G, Frulloni L. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never ending story. *Dig Liver Dis* 2001; 25: 192-201.
155. Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G et al. Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 734-38.
156. Takeda K, Sunamura M, Shibuya K, et al. Role of early continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Digestion* 1999; 1: 9-13.
157. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW et al. Double-blind randomized placebo controlled multi-center trial to evaluate efficacy and safety of two doses of lexipafant in acute pancreatitis therapy. *Pancreatology* 2001; 1: 279-280.
158. Werner J, Z'gragen K, Fernandez-del Castillo C et al. Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1. *Ann Surg* 1999; 226: 834-842.
159. Schulz HU, Niederau C, Klonowski-Stumpe H et al. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2736-2750.
160. Tsang SW, Ip SP, Leung PS. Prophylactic and therapeutic treatment with AT1 and AT2 receptor antagonists and their effects on changes in severity of pancreatitis. *IJBCB* 2004; 36: 330-339.
161. Zhao YQ, Liu XH, Ito T, Qian JM. Protective effects of rhubarb on experimental severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterology* 2004; 10: 1005-1009.

162. Castaldo S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia* 2002 Suppl; 73: 1-6.
163. Dobrowolski JW, Vohoraq SB, Sarma K et al. Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory, and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol* 1991; 35: 77-82.
164. Pascual C, Gonzales R, Toricella RG. Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. *J Ethnopharmacol* 1994; 41: 9-13.
165. Sudina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, et al. Caffeic acid phenethyl as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett* 1993; 329: 21-4.
166. Rossi A, Longo R, Russo A, Borrelli F, Sautebin L. The role of the Phenethyl ester of caffeic acid in the inhibition of rat lung cyclooxygenase activity by propolis. *Fitoterapia* 2002; 73: 30-37.
167. Ozturk F, Kurt E, Cerci M et al. The effect of propolis extract in experimental chemical corneal injury. *Ophthalmic Res* 2000; 32: 13-18.
168. Ledon N, Casaco A, Gonzalez R, Merino N, Gonzalez A, Tolon Z. Antipsoriatic, anti-inflammatory and analgesic effects of an extract of red propolis. *Acta Pharmacol Sin* 1997; 18: 274-276.
169. Park EH, Kim SH, Park SS. Anti-inflammatory activity of propolis. *Arch Pharmacol Res* 1996; 19: 337-341.
170. Banskota A.H, Tezuka Y and Kadota S. Recent Progress in Pharmacological Research of Propolis. (Review article). *Phytotherapy Research* 2001; 15: 561-571.
171. Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, Lalenti A. Phytochemical compounds involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* 2002; 73: 53-63.
172. Michaluart P, Masferrer J.L, Carothers A.M et al. Inhibitory Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on the Activity and Expression of Cyclooxygenase-2 in Human Oral Epithelial Cells and in a Rat Model of Inflammation. *Cancer Research* 1999; 59: 2347-2352.
173. Mirzoeva OK, Sudina GF, Pushkareva MA, et al. Lipophilic derivatives of caffeic acid as lipoxygenase inhibitors with antioxidant properties. *Bioorg Khim* 1995; 21(2): 143-51.
174. Koltuksuz U, Özen S, Uz E, et al. Caffeic acid Phenethyl Ester prevents Intestinal reperfusion injury in Rats. *J Pediatric Surgery* 1999; 34 (10): 1458-62.
175. El-khawaga OY, Salem TA, Elshal MF. Protective role of Egyptian propolis against tumor in mice. *Clinica Chimica Acta* 2003; 338: 11-16.

176. Mahmoud NN, Carothers AM, Grunberger D et al. Plant phenolics decrease intestinal tumours in an animal model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 921-27.
177. Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z. *Phytomedicine* 2000; 7: 1-6.
178. Oruç N, Ozutemiz AO, Yukselen V., Nart D, Celik H.A, Yuce G, Batur Y. Infliximab: A New Therapeutic Agent in Acute Pancreatitis? 2004; 28(1): 1-8.
179. Anastasi A, Erspamer V, Endean R. Isolation and structure of caerulein , an active decapeptide from the skin of *Hyla caerulea*. *Experientia* 1967; 15: 699-704.
180. Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch Path Anat Histol* 1977; 373: 97-117.
181. Manuel A, Manso PD, Jose I, San R. Caerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 364-368.
182. Baxter JN, Jenkins SA. Effect of somatostatin and a long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg* 1985; 72: 382-85.
183. Adler G, hupp T, Kern HF. Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat. *Virchows Arch Path Anat Histol* 1979; 382: 31-36.
184. Willemer S, Ellsasser HP, Adler G. Hormon induced pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992; 24: 29-39.
185. Robert A, Lum JT, Lancaster C, et al. Prevention by prostoglandins of caerulein-induced pancreatitis in rats. *Laboratory Investigation* 1989; 60: 677-680.
186. Scheele GA. Biochemical concepts and markers in acute pancreatitis. K. Gyr, M. Singer, H. Sarles (eds). *Pancreatitis : Concepts and classification*. Amsterdam, 1984; Elsevier, pp: 19-25.
187. Tani S, Otsuki M, Itoh H, Fujii M, Nakamura T, Oka T, Baba S. Histologic and biochemical alterations in experimental acute pancreatitis induced by supramaximal caerulein stimulation. *Int J Pancreatol* 1987; 2: 337-348.
188. Schoenberg MH, Buchler M, Gasper M, et al. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990; 31: 1138-1143.
189. Tracy KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumour. *Lancet* 1989; 1: 1122-6.
190. Beutler B, Tracenko V, Milsark I, Krochin N, Cerami A. Effect of gamma interferon on cachectin expression by mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1986; 164: 1791-6.
191. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*.2001; 344: 907-16.

192. Keystone EC. Tumor necrosis factor- alpha blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2001; 27(2): 427-443.
193. Knight DM, Trinh H, Le J. Construction and initial characterization of mouse human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol*. 1993; 30: 1443-53.
194. Norman GJ, Franz MG, Fink GS, et al. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximale cytokin blockade. *Ann Surg* 1995; 221: 625-634.
195. Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, McFadden WD, Reber HA. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice. *Surgery* 1996; 120: 284-288.
196. Zhou W, Levine B, Olson M. Platelet- activating factor: A mediator of pancreatic inflammation during caerulein hyperstimulation. *Am J Pathol* 1993; 142: 1504-1512.
197. McIntyre KW, Stepan GJ, Kolinsky KD, et al. Inhibition of interleukin 1 Binding and bioactivity in vitro and modulation of acute inflammation in vivo by IL-1 Receptor antagonist and anti-IL-1 receptor monoclonal antibody. *J Exp Med* 1991; 173: 931-939.
198. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O' Gara A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J of Immunol* 1991; 147: 3815-3822.
199. Yağcı G, Gül H, Şimşek A, Büyükdoğan V, Öngürü Ö, Zeybek N, et al. Beneficial effects of N- acetylcysteine on sodium taurocholate- induced pancreatitis in rats. *J Gastroenterol* 2004; 39: 268-276.
200. Vaquero E, Gukovsky I, Zaninovic V, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Localized pancreatic NF- κ β activation and inflammatory response in taurocholate- induced pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280: G1197-208.
201. Fitzpatrick L.R, Wang J and LE T. Caffeic Acid Phenethyl Ester, an Inhibitor of Nuclear Factor- κ β , Attenuates Bacterial Peptidoglycan Polysaccharide –Induced Colitis in Rats. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* 2001; 299: 915-920.
202. Ethridge RT, Chung Dh, Slogoff M, Ehlers Ra, Hellmich MR, et al. Cyclooxygenase –2 Gene Disruption attenuates the severity of Acute Pancreatitis and pancreatitis – associated Lung Injury. *Gastroenterology* 2002; 123: 1311-1322.
203. Foitzik T, Hotz HG, Hotz B, Wittig F, Buhr HJ. Selective Inhibition of Cyclooxygenase –2 (COX-2) Reduces Prostaglandin E2 Production and Attenuates Systemic Disease Sequelae in Experimental Pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 1159-1162.
204. Malefyt RD, Hanen J, Spit H, et al. Interleukin-10 and viral IL-10 strongly reduce antigen- specific human T cell proliferation by diminishing the antigen- presenting

capacity of monocytes via down- regulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 1991; 174: 915-924.

205. Adler G, Rohn G, Kern HF. Alteration of membrane fusion as cause of acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1983; 27: 993-996.

206. Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden WD. Interleukin-10 reduced the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterol* 1997; 112: 960-967.