



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**RATLARDA SERULEİN İLE GELİŞTİRİLEN AKUT PANKREATİT
MODELİNDE L-KARNİTİNİN**

ETKİLERİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALİ ÇETİNKAYA

DR.FATMA KESİCİ METİN

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ-2014

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**RATLARDA SERULEİN İLE GELİŞTİRİLEN AKUT PANKREATİT
MODELİNDE L-KARNİTİNİN
ETKİLERİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ ÇETİNKAYA**

**DR.FATMA KESİCİ METİN
UZMANLIK TEZİ**

**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından desteklenmiştir.**

KAHRAMANMARAŞ-2014

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Bu fedakarlıklarla dolu zorlu süreçte, doğduğum günden bugüne kadar, özveriyle her zaman yanımda olan annem Seher KESİCİ, babam Necdet KESİCİ, ablam Füsun ZARA'ya, uzmanlık eğitimi boyunca ilimlerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Prof.Dr. Bülent KANTARÇEKEN, Prof.Dr. Ali ÇETİNKAYA, Prof.Dr. Mehmet SAYARLIOĞLU, Prof.Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU, Doç.Dr. Kamile GÜL, Yrd.Doç.Dr. Ozan BALAKAN, Yrd.Doç.Dr.Ayten OĞUZ, Yrd.Doç.Dr. Gözde Yıldırım ÇETİN, Yrd.Doç.Dr. Orçun ALTUNÖREN, Yrd.Doç.Dr. Murat ŞAHİN, Yrd.Doç.Dr. Kadir GİŞİ, Yrd.Doç.Dr.Dilek TÜZÜN'e, özellikle tez aşamasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi-tecrübe ve deneyimlerinden faydalandığım, engin hoş görüşüyle her zaman desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalında'n Prof.Dr.Fatma İNANÇ TOLUN'a, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Harun ÇIRALIK'a, diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, özellikle karşılaştığım engellerde yanımda olan Arş.Gör.Dr.Mustafa Saygın DENİZ'e, Dahiliye Servisi Baş Hemşiresi Sibel ÇIRALIK'a, diğer klinik-poliklinik hemşire, sekreter ve çalışanlarına, tez yazım aşamasındaki can kurataran desteğiyle yanımda olan eniştem Muhammed ZARA'ya ve asistanlık sürem içindeki yoğun çalışma tempomda bana hoşgörü gösteren ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşim Mustafa METİN ve evimizin neşe kaynağı kızım Elif Reyyan Metin'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Fatma Kesici Metin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
RESİM LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akut Pankreatit	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2.Embriyoloji ve Anatomi	4
2.1.3.Histoloji	6
2.1.4. Fiziyooloji.....	7
2.1.5.Tanım ve İnsidans.....	8
2.1.6. Etiyoloji	9
2.1.7. Patofiziyooloji.....	11
2.2. Akut Pankreatitte Klinik Bulgular	17
2.2.1.Hikaye.....	17
2.2.2. Ayırıcı Tanı.....	18
2.3. Laboratuar Bulguları.....	19
2.4. Akut Pankreatit Şiddetinin Belirteçleri.....	20
2.5. Komplikasyonlar.....	25
2.5.1. Organ Yetmezliği ve Sistemik Komplikasyonlar	25
2.5.2. Lokal Komplikasyonlar	25
2.6. Tedavi:	26
2.6.1. Temel İlkeler.....	26
2.6.2. Tedavide Muhtemel Etkili Veya Etkisi Sorgulanan Terapötik Ajanlar.....	26
2.7. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri.....	26

2.7.1. Akut Pankreatitin Non-invaziv Modelleri	27
2.7.2. Akut Pankreatitin İnvaziv Modelleri	30
2.8.1. Serulein	33
2.8.2. L-Karnitin	33
3.MATERYAL ve METHOD	40
3.1. Deney grupları ve tedavi protokolleri.....	40
3.2. Pankreas Dokusunun Hazırlanması	41
3.3. Makroskopik-Mikroskopik Analiz	42
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme	43
3.4. İstatiksel Analiz	43
4.BULGULAR.....	43
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇ.....	52
7.KAYNAKLAR.....	52

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Akut pankreatit etiyolojisi

Tablo-2: Akut pankreatit ayırıcı tanısı

Tablo-3: Ranson prognostik kriterleri

Tablo-4: Akut pankreatitte Balthazar BT şiddet indeksi

Tablo-5: L-karnitinin dokudaki MPO, NO, MDA üzerindeki etkileri

Tablo-6: L-karnitinin dokudaki IL-1 /6 / 10 ve TNF- α üzerindeki etkileri

Tablo-7: L-karnitinin dokudaki SOD, CAT, GSH üzerindeki etkileri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1 ve 2: Pankreasın ventral ve dorsal tomurcuklarının oluşması

Şekil-3: Pankreasın anatomik ve histolojik görünümü

Şekil-4: Kamitin molekülünün kimyasal yapısı

Şekil-5: L-karnitinin plazma amilaz aktivitesi üzerindeki etkileri

Şekil-6: L-karnitinin plazma lipaz aktivitesi üzerindeki etkileri

RESİM LİSTESİ

Resim-1: Kontrol grubu dokusu makroskopik görünümü

Resim-2: Akut pankreatit grubu makroskopik görünümü

KISALTMALAR

APACHE-II: Akut fizyolojik ve kronik sağlık deęerlendirmesi

a-LC : Asetil-L-karnitin

ALT: Alanin aminotransferaz

ARDS: Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu

Arg: L- Arginine

AST: Aspartat transaminaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAT: Katalaz

CDE diet: Ethionine

CRF: *Cancer related fatigue*

DOX: Doxorubisin

EUS: Endoskopik ultrasonografi

GDOC: Glikodeoksikolik asit

Gr: Gram

GSH: Glutatyon

GSPHx: Glutatyon peroksidaz

ICAM-1: *Intercelüler adhesion molecule*

IL: Interlökin

IP: Intraperitoneal

KoA: Koenzim A

MDA: Malondialdehit

MODS: Çoklu organ yetmezlik sendromu

MPO: Miyeloperoksidaz

NF-κB: Nükleer faktör κ-B

NO: Nitrik oksid

p-LC: Propionil-L-karnitin

PAF: Platelet aktive edici faktör

PAP: Pankreas ilişkili protein

PMN: Polimorfonükleer

PSP: Pankreas Spesifik Protein

ROM: Reaktif oksijen metabolitleri

SAM: S-adenozilmetiyonin

Sc: Subkutan

SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

SOD: Süperoksit dismutaz

TNF-α: Tümör nekrozis faktör alfa

USA: United States of America

USG: Ultrasonografi

ÖZET

RATLARDA SERULEİN İLE GELİŞTİRİLEN AKUT PANKREATİT MODELİNDE L-KARNİTİNİN ETKİLERİ

Giriş ve Amaç:

Yağ metabolizmasında uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine taşınmasında görev yapan L-karnitin, ülseratif kolit, iskemik kolit, gastrik ülser, diabetik polinöropati ve parkinsonizm dahil pek çok patolojik koşulda belirgin antioksidan özelliği kanıtlanmıştır. Akut pankreatitin etiopatogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı çeşitli deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Deneysel akut pankreatit modelinde L-karnitin ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda L-karnitin oksidatif strese ve proinflamatuvar sitokinler üzerine etkisiyle birlikte akut pankreatitte olası yararlı etkilerinin gözlemlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod:

Bu çalışmada 44 adet swiss albino ratın; 1 ml'lik normal salin solüsyonunun intraperitoneal (İP) uygulanan kontrol grubu, L-karnitin 200 mg/kg İP uygulanan grup, serulein 50 µg/kg İP uygulanması ile akut pankreatit oluşturulan grup ve L-karnitin 200 mg/kg İP + serulein 50 µg/kg İP uygulanan tedavi grubu olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Serumda amilaz, lipaz ve kalsiyum düzeyleri; pankreas dokusunda miyeloperoksidaz, nitrit oksit, malondialdehit, IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α, süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon düzeyleri ölçüldü.

Bulgular:

Çalışmamızda intraperitoneal l-karnitin tedavisi ile akut pankreatitte makroskobik iyileşme gözlemlendi ancak, mikroskobik olarak görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. L-karnitin tedavisi ile serumda çalışılan amilaz ve lipaz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu, ancak kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir azalma olmadı. L-karnitin tedavisi ile pankreas dokusunda miyeloperoksidaz, nitrit oksit, malondialdehit, IL-1, IL-6, IL-10, süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sadece TNF-α düzeyinde, beklenmedik bir şekilde hem pankreatit hem de tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü.

Sonuçlar:

Histopatolojik ve biyokimyasal parametreler birlikte değerlendirildiğinde, modelimizde akut pankreatit etiyopatogenezindeki faktörlerden biri olan oksidatif stresin şiddetli pankreatit oluşturacak düzeyde olmadığı gözlemlendi. Belki de yeterli düzeyde oksidatif stresin oluşmaması, l-karnitinin antioksidan etkisini de net olarak değerlendirememize yol açtı. Bu sonuçlar bize deneysel modellerde akut pankreatit oluşumu için farklı doz ve sürelerde serulein ve yine ön tedavi için farklı doz ve sürelerde l-karnitinin uygulanacağı çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: akut pankreatit, L-karnitin, rat

SUMMARY

Introduction and Aim:

Fat metabolism of long -chain fatty acids into the mitochondria working in the transport of l-carnitine, ulcerative colitis, ischemic colitis, gastric ulcers, including diabetic neuropathy and parkinsonism evident in many pathological conditions has proven antioxidant properties. l-carnitine has antioxidant property, the cell membrane by stabilizing oxidative stress and protect against free radicals, more resistant, making it perhaps oxidative stress damages the phospholipid double layer repair to facilitate or direct free radical scavenging activity or reduce the production is based on. Acute pancreatitis oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of several experimental studies have shown. l-carnitine in the experimental acute pancreatitis model has not been studied enough about. In our study of l-carnitine effects on oxidative stress and proinflammatory cytokines in acute pancreatitis with possible beneficial effects observed were evaluated.

Material and methods:

In this study, 44 pieces of swiss albino rats; 1 ml of normal saline solution was administered intraperitoneally (IP) control group, l-carnitine 200 mg/kg IP and caerulein 50 µg/kg IP administration acute pancreatitis groups formed and l-carnitine 200 mg/kg IP + caerulein 50 µg/kg IP treatment groups and administration into 4 equal groups, including the group was planning to leave. In rat serum; amylase, lipase and calcium levels; In pancreatic tissue; myeloperoxidase, nitrite oxide, malondialdehyde, IL-1, IL-

6, IL-10, TNF-alpha, superoxide dismutase, catalase, glutathione, levels were planned to be measured.

Results:

In our study, intraperitoneal treatment with l-carnitine in acute pancreatitis was observed macroscopic healing, but there were no statistically significant changes seen microscopically. L-carnitine treatment studied in serum amylase and lipase levels caused a statistically significant reduction, but there was no significant decrease in calcium levels. L-carnitine in the treatment of pancreatic tissue myeloperoxidase, nitrite oxide, malondialdehyde, IL-1, IL-6, IL-10, superoxide dismutase, catalase, glutathione levels were no statistically significant changes. Only TNF- α level, unexpectedly and pancreatitis in both treatment groups showed a statistically significant decrease.

Conclusion:

Histopatological and biochemical parameters were evaluated together with the renovation will create severe pancreatitis is not at the level of oxidative stress (one of the factor in the etiopathogenesis of acute pancreatitis) were observed. Perhaps that is sufficient to avoid oxidative stress, antioxidant effect of l-carnitine as a stress keeper and led us on the net. These results showed us, that there is more necessity of workouts to constitute. Pancreatitis due to diverge doses and time periods of caerulein; besides diverge doses and time periods l-carnitine for premedication in experimental models.

Key words: acute pancreatitis, L-carnitine, rat

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, hafif kendi kendini sınırlayan bir hastalıktan yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açan sepsis ve çoklu organ yetmezliği ile komplike bir hale gelmiş şiddetli bir hastalığa dek değişen çeşitli klinik görünümle ile karakterize potansiyel olarak öldürücü bir hastalıktır (1). Akut pankreatit, bölgesel organlarda ve/veya diğer organ sistemlerinde değişik derecelerde etkilenme ve klinik tablolara neden olabilmektedir (2).

Bugüne kadar yapılan klinik ve deneysel çalışmalara rağmen, akut pankreatitin patogenezi, etiyolojik faktörler ile patogenezi arasındaki direkt ilişki ve tedavisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, intrapancreatik sindirim enzimlerinin, en sonunda otodijesyona (kendi kendini sindirmesine) ve pankreas dokusu nekrozuna yol açan, prematüre aktivasyonu ayırt edici bir özelliktir (3). Oksidatif stresi takiben reaktif oksijen türlerinin dramatik bir şekilde salınması, aynı zamanda konakçı inflamatuvar sitokinlerinin salınması, nükleer faktör κ -B (NF- κ B) aktivasyonu ve lökosit infiltrasyonu akut pankreatit gelişiminin altında yatan mekanizmalar arasında yer almaktadır (4).

Ayrıca sahip olduğu yüksek morbidite ve mortalite ile akut pankreatit günümüzde tıbbın en önemli problemlerinden biridir (5-7). Akut pankreatitte ortalama mortalite %2-10'dur (8-10). Akut pankreatitli vakaların %80'i hafif şiddette ve kendini sınırlayıcı olup, spontan olarak hızla iyileşme gösterirler (11-13).

Akut pankreatitin fizyopatolojisini aydınlatmak üzere bir çok deneysel çalışma yapılmıştır. Deneysel modellerde safra taşları, iskemi, alkol, endotelyel travma ve artmış kapiller permeabilite gösterilmiş mekanizmalar arasındadır (14). İnsanlarda akut pankreatitin % 75 'inin nedeni safra taşı ve alkol kullanımı olup, hiçbir hayvan modelinde bu iki neden bir arada kullanılmamıştır. Ek olarak, hayvan modellerinde akut pankreatit oluşturmak için en sık kullanılan yöntemler serulein ile ve kolinden fakir etioninden zengin diyetle indüklenen yöntemlerdir. Buna rağmen, yapısal ve biyokimyasal değişiklikler farklı hayvan modellerinde akut pankreatitin erken fazlarında dikkat çekici bir şekilde aynı olarak görülmüş ve benzer değişiklikler insan akut pankreatitinde de gösterilmiştir. Ayrıca, insan akut pankreatitindeki klinik ve patolojik özellikler başlatıcı neden ne olursa olsun benzerdir. Bu nedenle, hayvan modellerinin

sınırlılıklarına rağmen, akut pankreatiti başlatıcı nedenden bağımsız olarak, olayların benzer kaskadı olduğunu destekler (15). Hayvan çalışmaları göstermiştir ki; tedavi profilaktik ya da başlatıcı nedenden bir iki saat içerisinde başlanmazsa bu kaskad başarılı bir şekilde durdurulamaz. Neden bazı vakalarda sadece interstisiyel ya da ödematöz pankreatit olurken diğerlerinde nekrotizan form geliştiği ise açık değildir.

Serulein bir kolesistokininin analogudur. Serulein ile indüklenen pankreatit, deneysel pankreatit modelleri arasında tekrar edilebilen bir methodtur (16). Ayrıca pek çok yönden insan fenotipine yakın bir benzerlik gösteren çeşitli biyokimyasal ve histolojik değişiklikleri araştırmak için kullanılan en yaygın hayvan modelidir (17). Serulein asiner hücrelerde bir takım değişikliklere sebep olmakta ve bu da çok fazla miktarda serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır (18). Oksijen kaynaklı stabil olmayan reaktif toksik metabolitler, lipit peroksidasyonu ile enzimlerin ve proteinlerin denatürasyonuna sebep olurlar (19).

Oksidatif stresin akut pankreatitin habercilerinden biri olduğu düşüncesi dikkatimizi antioksidan potansiyele sahip olduğu bilinen nutrasötiklerden birisinin, yani L-karnitinin olası koruyucu etkilerini araştırmaya yöneltmiştir. L-karnitin mide ülseri (20), diyabetik polinöropati (21) ve Parkinson (22) dahil olmak üzere pek çok patolojik durumda kanıtlanmış belirgin antioksidan etkiye sahiptir. L-karnitin dokuları oksidatif stresten korumadaki antioksidan etkisi, serbest radikallerin doğrudan temizleyicisi olarak hareket etmek ya da onların oluşumunu engellemekten ziyade, büyük olasılıkla hücre membranlarını stabilize ederek, onları çok daha dayanıklı serbest radikallere dönüştürerek, belki de oksidatif stresin harap ettiği fosfolipid çift katmanının onarımını kolaylaştırarak doruğa ulaşmaktadır (23).

Birçok çalışmada karnitinlerin antioksidan ve serbest radikal süpürücü etkisinin olduğu gösterilmiş, bu etkilerini reaktif oksijen metabolitlerini (ROM)'ni süpürerek, hücresel süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSPHx) enzimlerini ve hücresel glutatyon (GSH)'u artırarak ortaya çıkardıkları ileri sürülmüştür.

Akut pankreatitin deneysel ve klinik formlarında fizyopatolojik olaylar henüz tam anlaşılmamış olup bu alanda tartışmalar ve geniş araştırmalar devam etmektedir. Biz, çalışmamızda serulein ile indüklenen deneysel akut pankreatit modeli oluşturarak; L-karnitinin akut pankreatit olaylarını baştan hafifletebildiğini ve böylece serulein ile

oluşturulan bu pankreatit modelindeki olası koruyucu etkisini göstermeyi ve böylelikle patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış olan akut pankreatitin patogenezin ve tedavisine yeni ufuklar açmayı amaçladık.

Çalışmamızda kullanılan testler dişi swiss albino ratlarda pankreas dokusunun makroskopik ve mikroskopik incelenmesini ve serumdaki amilaz ve lipaz aktivitelerinin ve kalsiyum düzeylerinin değerlendirilmesini kapsamaktadır. Ayrıca pankreas dokusunda miyeloperoksidaz ve glutatyon-S-transferaz aktiviteleri ve nitrik oksid, glutatyon ve malondialdehid içerikleri de biyokimyasal parametreler olarak ele alındı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Pankreatit

2.1.1. Tarihçe

Akut pankreatitin doğru olarak ilk tanımlama ve sınıflaması Boston’lu Reginald Fitz tarafından 1889 yılında yapılmıştır. Pankreatiti hemorajik, süpüratif ve gangrenöz olarak sınıflandırmıştır (24).

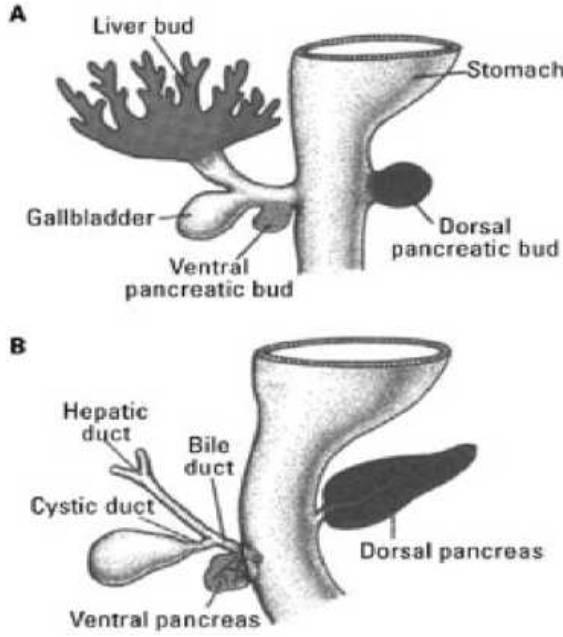
Opie 1901’de akut pankreatit ile safra taşı arasındaki bağlantıya dikkat çekmiş ve aynı zamanda Hulsted ile birlikte birleşik kanal teorisini ortaya atmıştır. Bu teoriye göre birleşik kanalın tıkanması safranin pankreas kanalına reflü olmasına ve böylece akut pankreatit gelişmesine yol açmaktadır (25,26).

Daha yakın zamanlarda, 1974 yılında Ranson ve arkadaşları şiddetli hastalık geçirenlerin erken tanınmasını kolaylaştıracak prognostik skorlama sistemini tanımlamışlardır (27-28).

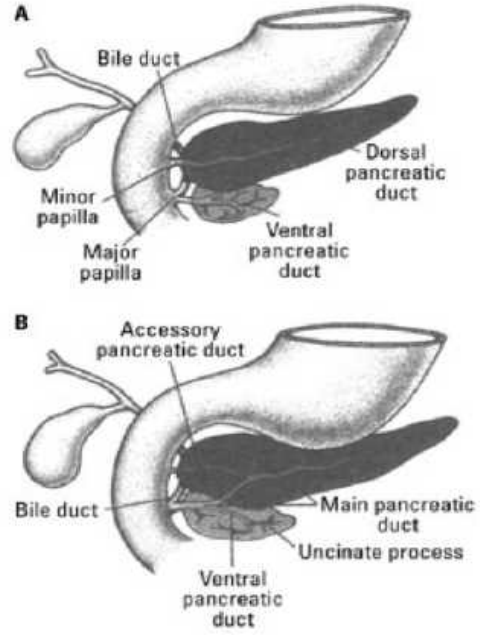
2.1.2.Embriyoloji ve Anatomi

Pankreas gestasyonun 4.haftasında gelişmeye başlar. Bu esnada embriyo 3-4 mm ölçülerindedir. Önbarsaktan (foregut) ventral ve dorsal 2 ayrı tomurcuk halinde doğar. Ventral pankreas safra ağacı ile birlikte oluşur, ventral pankreas kanalı Vater papilla’sından duodenuma ulaşmadan önce ana safra kanalı ile birleşir. Daha sonra duodenum uzun eksenini etrafında saat yönünde döner, ventral pankreas dorsal pankreasla birleşmek üzere duodenumun arkasına doğru yönelir.

Şekil-1



Şekil-2



www.ehp.niehs.nih.gov

A) Pankreasın ventral ve dorsal tomurcuklarının oluşması

B) Ventral tomurcuğun safra kesesi ve K.C'i de oluşturacak ortak kökten oluştuğuna dikkat ediniz

Her iki tomurcuk boyut artışı gösterirken ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun yakınına gelir. 6.hafta civarında iki tomurcuk birleşir ve dorsal tomurcuğu ön barsağa (foregut) bağlayan kanal dejenere olur.

Kişilerin %90'ında ekzokrin pankreasın ana drenaj kanalı 7. gestasyonel haftada pankreatik gövde ve kuyruğun drenaj kanalı ile inferior pankreatik baş ve uncinat prosesin birleşmesi sonucu oluşur (Wirsung Kanalı). Wirsung kanalı daha sonra duodenuma boşalan Vater ampullasında ana safra kanalı ile birleşir. Kişilerin hemen hemen %40'ında aksesuar kanal (santorini) persiste eder ve minör papilla yoluyla drene olur; bununla birlikte primer drenaj hala Wirsung kanalı yolu ile olmaktadır. %10'unda pankreas kuyruk ve gövdenin drenajını tek başına Santorini kanalı sağlar (29).

Omentum minus ve midenin arkasında retroperitoneal yerleşimlidir. Kanlanması çölyak arter ve a.mezenterica süp.dan gelen dallarla olur (a.pancreaticoduodenalis sup. ve inf.) olur. Süperior mezenterik ven, processus uncinatusun solunda yukarıya doğru seyrederek ve pankreas boynunun arkasında v.lienalisle birleşerek v.portayı oluşturur.

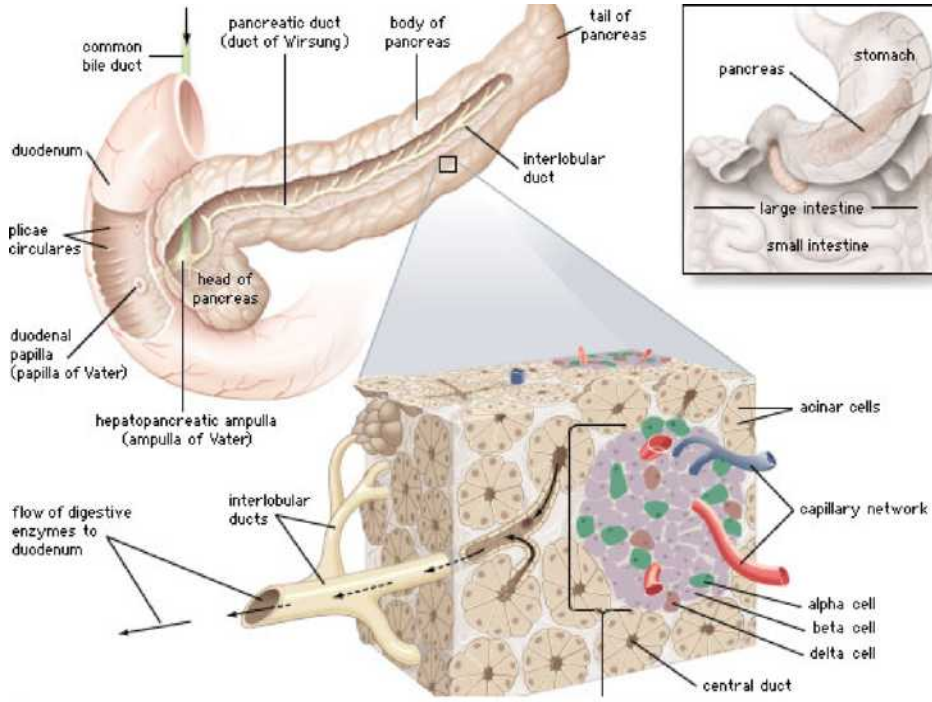
Pankreasın gövde ve kuyruğu dalak hilusuna kadar splenik venin önünde yer alır.

2.1.3.Histoloji

Pankreas ortalama 80 gr ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir.

Pankreasın baş, boyun ve korpus bölümlerinin salgılarını toplayan kanala Wirsung kanalı, başın bir bölümünün salgısını toplayan kanala ise Santorini kanalı adı verilir. Her iki kanal da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle döşeli olabilir. Arada Goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de yer alabilir (30).

İnsan ekzokrin pankreası su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elastaz ve amilaz'dır. Salgı başta sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanalları oluşturan hücreler tarafından üretilir. Asinüslerde az miktarda, proteinden zengin sıvı üretilirken interkalar kanal hücrelerinde sodyum ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılanır. Pankreas salgısı duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafından üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini stimüle eder.



Şekil-3

www.britannica.com

Pankreasın anatomik ve histolojik görünümü

2.1.4. Fizyoloji

Pankreas hem ekzokrin hem endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon, somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup, Langerhans adacıklarından salgılanır.

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali ekzokrin salgısı vardır. Bu salgının içinde 20'den çok sindirim enzimi vardır.

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler.

Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir.

Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini sindirebilir. Tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Pankreas ağır bir şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu

durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup pankreası sindirebilir (otodijesyon), sonuçta akut pankreatit gelişir.

Lökositlerden ortaya çıkan medyatörler ve sitokinler tahrip edicidir. Sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Normal dokularda bulunmazlar. Dış kaynaklı bir uyarı hücreyi sitokin üretmek için uyarır. Ortaya çıkan sitokin kendisinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimini artırır. Akut pankreatitte rol oynadığı düşünülen sitokinler interlökin-1 (IL-1) ve TNF (tümör nekroz faktör) alfadır. Ayrıca IL-2, IL-6, IL-10, NO (nitrik oksid) ve serbest radikaller, akut pankreatitin ilerlemesinde rol alırlar. IL-1 ve TNF-alfa, infeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak ortaya çıkar. Akut pankreatitte görülen ateş, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok gibi lokal ve sistemik bir çok bulgudan sorumludurlar. Bu lökosit ürünleri damar duvarına doğrudan etki ederek damar duvar geçirgenliğini arttırıp ödem ve trombüs oluşumuna yol açarlar. Bu da pankreas mikrosirkülasyonunu bozar (31, 32).

2.1.5.Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit, normalde pankreasta inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etiyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokusunu ve çevre dokuları sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize, sık görülen ve bakteriyel olmayan, hafif kendini sınırlayan pankreatik inflamasyondan yaşamı ileri derece tehdit eden sistemik bulgulara kadar değişen tablolar ile karşımıza çıkabilen bir hastalıktır (33-35). Akut pankreatit hafif seyirli ise (vakaların %80'inde olduğu gibi) pankreas mikrosirkülasyonu bozulmamıştır ve inflamatuvar yanıt daha çok intersitisyel ödem ile karakterizedir. Bu süreç en güzel şekilde intersitisyel pankreatit olarak tanımlanır. Lokal ve sistemik komplikasyonlar nadirdir ve hemen hemen bütün hastalar hayatta kalırlar ve pankreas yapısı normale döner. Pankreatit şiddetli olduğunda ise mikrosirkülasyon bozulmuştur ve inflamatuvar yanıt, asiner hücre nekrozu ve kan damarlarını içine alan inflamatuvar değişiklikler tarzında kendini gösterir. Peripankreatik yağ nekrozu da patolojiye eklenir. Lokal ve sistemik komplikasyonlar sıktır (36).

Akut pankreatitin yıllık insidans 5-11/ 100.000 arasında değişmektedir (37). Son yıllarda akut pankreatit insidansı ile ilgili birçok çalışma sayının arttığını düşündürmektedir. Akut pankreatit her yaşta görülebilmekle beraber en sık 30-60 yaş arası pik yapar. Cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur. Alkolik pankreatit insidansı

erkeklerde daha yüksekken, safra taşı pankreatiti bayanlarda daha yüksektir (38-40)

2.1.6. Etiyoloji

Akut pankreatit karmaşık bir etiyolojiye sahiptir; hastalığın ortaya çıkış sürecinde çok sayıda farklı faktör sorumlu bulunmuşsa da bazı olgularda belirlenebilir ve anlamlı hiçbir etken ortaya konamamaktadır. Bu karmaşık tabloya rağmen tüm olguların %80'inden çoğunda temel olarak iki ana neden karşımıza çıkar: safra yolu taşları ve alkol kullanımı (41). Akut pankreatit etiyojisinde rol alan faktörler aşağıda tablo 1 olarak verilmiştir. Bu faktörlerden bazılarında ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Tablo 1: Akut Pankreatit Etiyolojisi

1. Safra taşı hastalıkları ve diğer biliyer sebepler
2. Alkol kullanımı
3. İlaçlar (steroidler, Merkaptopürin, azotiyopürin, sulfanamidler, mesalamin, olsalazin, metronidazol, tetrasiklin, valporik asit, nitrofurantoin, furasemid, östrojenler, metildopa, pentamidin)
4. Enfeksiyöz ajanlar ve toksinler (kabakulak virüsü, koksaki virüsü, HCV, EBV, CMV, tüberküloz. Leptospiroz, askaryazis, antikolinesteraz insektisidler, trinidad akrep toksini)
5. Anatomi bozuklukları (Pankreas divisium, Anuler pankreas, Oddi sfinkter disfonksiyonu, Koledokosel, Travma)
6. Hiperlipidemi (Özellikle tip I, II, V)
7. Hiperparatiroidizm ve Hiperkalsemi
8. Herediter pankreatit
9. ERCP ve endoskopik sfinkterotomi
10. Kistik fibrozis
11. Vasküler hastalıklar ve iskemik nedenler (kardiyopulmoner bypass operasyonu, ergotamin aşırı dozajı, SLE, transkateter arter embolizasyonu)
12. Diğer nedenler (gebelik, besin alerjisi, bulimia, egzoz dumanı, eozinofilik pankreatit, idiyomatik)

Safra Taşları

Safra taşları ve pankreatit arasındaki ilişki ortak kanal teorisi ile açıklanmasınarağmen safra taşının pankreatik inflamasyonu başlatma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ortak safra kanal teorisine göre distal tıkanıklık sonucu pankreatik duktal sisteme safra reflüsü geliştiği ve bunun pankreatik enzimleri aktive ederek veyadoğrudan pankreatik enzimlere etki ederek pankreatite yol açtığı ileri sürülmüştür. Safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olması, taşların boyutlarının küçük, sistik kanalın geniş olması ve ortak kanalın 5 mm'den uzun olması

akut pankreatit yönünde risk olarak kabul edilmektedir. Safra taşı pankreatitlerin patogenezinde duodenal reflü ve pankreatik kanalın taş ile tıkanmasının da rol oynadığı ileri sürülmekte ise de bu teoriler pek kabul görmemiştir (42-44).

Alkol

Alkolün pankreas kanallarının geçirgenliğini değiştirdiği, oddi sfinkterini relakse edip pankreas kanalına reflü yaptığı, proteinden zengin pankreatik sıvı sekresyonunu uyarıp kanalların protein tıkaçlarıyla tıkanmasına yol açtığı, golgi kompleksinde sindirim ve lizozomal enzimleri ayıran mekanizmaların bozulmasıyla uygunsuz olarak pankreas enzimlerinin aktive olmasına neden olduğuna dair çeşitli teoriler ileri sürülmüştür (45, 46).

Her ne kadar bazı hastalarda çok az, hatta tek bir kez alkollü içecek kullanımı kaydedilmişse de, alkole bağlı pankreatit olgularının çoğunda en az 2 yıllık süre ile ortalama günde 100-150 gr düzenli olarak alkol kullanım öyküsü vardır ve olguların büyük çoğunluğunda da bu süre 10 yılın üzerindedir (47).

Travma

Karın travmalarının yaklaşık % 1-3'ünde pankreatik yaralanma meydana gelir. Künt karın travmalarında, bu yaralanma pankreasın vertebralara karşı sıkışması sonucu olur. Delici yaralanmalarda da duktal yaralanma olabilir. Pankreasın künt delici travmaları ile birlikte başlıca iki travmatik etken pankreatite neden olabilir; ameliyatlara ve endoskopik retrograd pankreatikokolanjiyografi (ERCP). Ameliyat sonrası pankreatit tahmin edilenden daha kompleks bir süreçtir. Bunun önemli bir nedeni tanının gözden rahatlıkla kaçabilmesidir (43, 48). Abdominal cerrahi girişimlerde doğrudan travma en önde gelen pankreatit nedenidir.

ERCP artık safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan bir invaziv tetkiktir. Ayrıca günümüzde, biliyer pankreatit düşünülen ve hastalığın erken döneminde bulunan bir hastaya ERCP ve sfinkterotomi uygulanması yaygın kabul görmekte olan bir yaklaşımdır. Aşırı manipülasyon, diatermi ve irrigasyonun veya kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması akut pankreatite neden olabilmektedir. ERCP sonrası pankreatit oluşumunda, distal koledok çapının dar olması ve pankreatik sfinkter basıncının yüksek olmasının riski arttırdığı bildirilmiştir (43, 48).

Duktal obstrüksiyon

Pankreatik tümör, duktal striktürler veya pankreatik salgının akımını engelleyen duodenal tümörler, penetre peptik ülser ve post gastrektomi, afferent loop obstrüksiyonları gibi lezyonlar akut pankreatite yol açabilir. Periampüller bir tümörün ilk belirtisi olarak akut pankreatit gelişebilir (43, 48). Fizyolojik bir bozukluk olan oddi disfonksiyonu da pankreatitlerin bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır. Pankreatitin oddi disfonksiyonu nedeni ile geliştiğinden emin olmak oldukça güçtür. Bu durumda hastalar sifinkterotomiden büyük oranda yarar görmekte-dirler (48).

Metabolik bozukluklar

Uzun süreli ve ileri derecede bir hiperkalsemi pankreatite yol açabilir. İyonize ya da serbest kalsiyum seviyelerindeki oynamalar hücre büyümesi, gelişmesi ve ölümünde çeşitli değişikliklere yol açabilir. Bununla birlikte hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, hiperparatroidizm ve aminoasidüriye ikincil akut pankreatitler oldukça nadirdir (48). Tip I ve Tip V hiperlipoproteinemi olgularının sıkça karın ağrısı atakları geçirdiği ve bu tabloların akut pankreatiti taklit ettiği iyi bilinmektedir (49). Hastalarda bu epizodların çoğunlukla belirgin bir hipertrigliseridemiyle (trigliserid > 1000ng/dl) ilişkili olduğu ve serum trigliserid oranlarını azaltmaya yönelik diyet düzenlemeleriyle atak sıklıklarının azaltılabildiği gösterilmiştir (49).

Diğer Nedenler

Pankreas divisum (Wirsung ve Santorini kanallarının birleşmeme hali) olgularının %20 ile 45'inde pankreatit geliştiği gözlenmiştir, fakat bu olguların nedenini açıklamaya yönelik sağlam bir hipotez henüz geliştirilememiştir (50).

Ciddi azotemi, çeşitli vaskulit formları ve akrep zehiri gibi çok değişik faktörlerin akut pankreatit olgularında açıklayıcı tek etken olabildiği vakalar bildirilmiştir.

2.1.7. Patofizyoloji

Primer Olaylar

Pankreas asiner hücrelerinin major fonksiyonu inaktif halde bulunan sindirim enzim prekürsörlerinin (tripsinojen, kimotripsinojen, proelastaz, prokarboksipeptidaz A

ve B, profosfolipaz A2) sentezi ve duodenuma sekresyonudur. Asiner hücre uyarılmasını takiben depolanmış halde bulunan granüller ekzositoz yoluyla asiner hücre lümenine boşaltılır ve buradan pankreas duktal sistem üzerinden duodenuma geçirilir. Burada enterokinaz ile tripsinojen tripsine katalize olur. Tripsin tüm proenzimlerin hızlı aktivasyonundan sorumlu anahtar rol oynayan bir enzimdir (51-54).

Akut pankreatitin patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. İlk aşamada tetikleyici bir faktör mevcuttur. Bu da genellikle pankreas dışı bir nedendir. Klinik olarak bunlardan en önemlisi alkol alımı veya safra yollarından taşın geçmesidir. Deneysel akut pankreatitte gösterilmiştir ki ortak safra-pankreas kanalının ligasyonunu takiben alınan pankreas dokusunun mikroskopik incelenmesinde hücresel hasarın erken belirteci asiner hücre hasarıdır. Deneysel akut pankreatitin şiddeti direkt olarak duktusun obstrüksiyon şiddeti ile alakalıdır. Hücre hasarı oluşumunda en kritik ve en erken gerçekleşen olay tripsinojenin asiner hücre içinde bulunan lizozomal hidrolaz katepsin B yardımıyla aktive olmasıdır.

Sindirici ve lizozomal enzimler arasındaki reaksiyon sonucunda proteazların erken aktivasyonu asiner hücre hasarına yol açmaktadır. Sonuçta aktive olmuş proteazlar pankreasa sızar. Pankreas intertisyumuna, retroperitona, peritoneal kaviteye ve sirkülasyona sızan enzimler otosindirim sonucunda nekrotizan hasar oluştururlar (54).

Sekonder Olaylar

Pankreas sindirim enzimleri komplike akut pankreatit patogenezinin sadece bir kısmını açıklamaktadır. Diğer bir önemli mekanizma da birçok farklı inflamatuvar mediatörün salınımıdır. Gerçekte ağır akut pankreatitin patofizyolojisi pankreastan sindirim enzimlerinin salgılanması olmaksızın SIRS ile karakterize sepsis, multitravma, iskemi-reperfüzyon hasarı ve yanıklar gibi durumlarla benzerlik göstermektedir. Asiner hücre hasarını takiben, proinflamatuvar sitokin kaskadı oluşmaktadır. Lokalize inflamasyon vücutta oluşan ilk fizyolojik koruyucu cevaptır ve genellikle hasarın olduğu alanda sınırlı kalmaktadır. Lokal kontrolün kaybolması inflamatuvar hücrelerin aşırı kontrolsüz aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu durum klinik olarak sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) olarak saptanır.

SIRS'da sık komplikasyon olarak da akut akciğer hasarı, şok, renal yetmezlik ve

MODS gibi organ sistem disfonksiyonları oluşmaktadır. Lokalize pankreas nekrozu ve inflamasyonunun nasıl MODS ile seyreden SIRS' a ilerlediği hala tam olarak açıklanamamıştır (55,56).

Fagosit Aktivasyonunun Rolü

Monosit/makrofaj ve polimorfonükleer granulositlerin (PMN) aktivasyonunun ağır AP seyrinin erken evresinde olduğu son bir kaç yıldır tanımlanmıştır. Bu olay hastalığın lokal inflamatuvar nekrozdan SIRS'a progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Lökosit aktivasyonu mikrosirkülasyonda lökosit agregasyonu ve doku infiltrasyonu artmasına yol açmaktadır. Sonuçta dolaşımda lökositler (PMN hücreler ve makrofajlar) sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin (prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar, platelet aktive edici faktör, serbest radikaller, nitrik oksid ve proteazlar) üretimini artırır. Bu sebeple aktive olmuş lökositler tarafından salgılanan faktörler, hastalığın şiddetini yansıtmaktadır (57-60).

Monositler tipik fasulye şeklinde nukleusa sahiptir ve kemik iliğinde prekürsör stem hücrelerinden üretilmektedirler. Monositler farklı dokulara göç ederek bulunduğu dokuya özgül morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip doku makrofajlarına dönüşürler. Monositler/makrofajlar istila eden mikroorganizmaları alıp öldürerek esas koruyucu rol oynarlar. Makrofajlar spesifik immünite gelişimi sırasında lenfositlere antijenleri sunarak bağışıklık sisteminde merkezi rol oynamaktadırlar. Bakteriyel endotoksin mononükleer fagositlerin kuvvetli bir uyarıcısıdır ve ayrıca inflamasyon ve doğal savunma mekanizmasında rol oynayan sitokinlerin sekresyonunu tetikler. Bunlar TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8'dir. Monosit aktivasyonu ve artmış proinflamatuvar sitokin sekresyonu, akut pankreatitin sistemik gelişimi ile ilişkili olup hastalığın erken evrelerinde olmaktadır. Bu birliktelik bize mononükleer fagosit aktivasyonunun akut pankreatitli hastalarda görülen organ yetmezliği patogenezini açıklamada yardımcı olmaktadır (59, 61).

Polimorfonükleer granulositlerin (PMN) aşırı uyarılması, akut pankreatitte lokal yıkımın artmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına yol açmaktadır. IL-8 gibi kemoatraktan fonksiyonu olan sitokinler PMN'lerin ekstravasküler alandan inflamasyonun olduğu alana doğru olan hareketlerini kontrol ederler. PMN'ler enfeksiyon bölgesinde mikroorganizmaları tanır ve içlerine alarak hücre içi yıkım işlemini gerçekleştirirler. Nötrofillerin dokulara hasar vermesi, aktivasyon sonrası

serbest radikallerin oluşması ve proteolitik enzimlerin degranüle olmasına bağlanmaktadır. İnsan nötrofillerinde en sık bulunan proteolitik enzim, nötrofil aktivasyonunun spesifik bir göstergesi olan ve akut pankreatitin erken evresinde plazmada artan elastazdır. Nötrofiller birçok inflamatuvar hastalıklarda doku yıkım olaylarından sorumludur. Bu özellikle akut akciğer hasarı patogenezinde gösterilmiştir. Deneysel akut pankreatit modelinde, nötrofillerin erken evrede akciğere yönelmesi ve damarlarında tutulması sırasında kompleman sistem aktivasyon ürünlerinin oluştuğu gösterilmiştir (62-64).

Pankreasa lökosit migrasyonu erken evrede olmaktadır ve ağır akut pankreatitte olası en kritik olaydır. Ağır akut pankreatitte inflame pankreasa olan lökosit akışı, lökosit sintigrafisi ile kanıtlanmıştır. Serulein ile oluşturulmuş akut pankreatitte intertisyal alanda inflamatuvar hücrelerin (nötrofil, monosit/makrofaj) infiltrasyonu saptanmıştır (65). Akut pankreatitte etyolojisine bakılmaksızın inflamatuvar medyatörlerin yani sitokinlerin aşırı miktarda üretilmesi söz konusudur. Akut pankreatitte erken dönemlerde serum ve intrapankreatik birçok sitokin miktarı artar. Sitokinler doku iyileşmesinde ve mikrobiyal invazyonlara karşı oluşan immün cevap için gereklidirler. Başlıca sitokinler TNF- α , Interlökinler, PAF, ICAM-1'dir (66).

Proinflamatuvar ajanlar nötrofil ve makrofajları etkileyerek daha fazla TNF α , IL1, NO, PAF gibi sitokinleri intraparenkimal ve sistemik salınımını sağlayarak lokal ve sistemik inflamatuvar cevaba neden olur. Deneysel pankreatitlerde TNF α , IL-1, NO, PAF ilk saatlerde yükselir. Özellikle IL-1 tarafından üretimi indüklenen IL-6 başta olmak üzere birçok sitokin miktarındaki yükselmenin, hastalığın ciddiyeti ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (67, 68).

Akut pankreatitte multisistemik toksik bir tablo vardır. Hastaların %20'sinde pulmoner, kardiyovasküler ve renal disfonksiyon başta olmak üzere pankreatik komplikasyonlar gelişir. Sıvı elektrolit değişiklikleri, damar içi volümde azalmanın özellikle plazma kaybı nedeni ile olmasına bağlanmıştır (68).

Sitokinler ve İnflamasyon

Sitokinler düşük moleküler ağırlıklı, glikoprotein veya polipeptid ailesinde yer alan ve inflamatuvar uyarılar sonucunda başlıca monositler olmak üzere pek çok hücre tarafından salınan, hücreler arasındaki etkileşimi sağlayan maddelerdir (69). İki ana

grup olduğu söylenebilir. Bunlar proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerdir. Th1 (proinflamatuvar sitokinler, TNF- α ve interlökin-1 gibi) ve Th2 (anti-inflamatuvar sitokinler, IL-10, IL-4, IL-5 ve IL-6 gibi) olarak sınıflandırılmakta ise de bu sınıflama tam kabul görmemektedir. Çünkü IL-6 hem inflamatuvar hemde anti inflamatuvar özellik gösterebilmektedir (70). Pro ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki denge immünoinflamatuvar yanıtın yeterince oluşması ve hastalık oluşumuna karşı koyması için çok önemlidir (70).

Sitokinler ve Tıpta Kullanımları

Sitokinlerin kimyasal iletilerdeki, hücre döngüsündeki, farklılaşma ve apoptozdaki düzenleyici rollerinin daha ayrıntılı anlaşılması birçok hastalığın fizyopatolojisinde, tanısında, izlenmesinde, terapötik karar ve ilaç etkilerinin değerlendirilmesinde yararlı olacaktır. Hücreler arası etkileşimde rol oynayan ve etkili oldukları hücreleri kontrol edebilen moleküller olan sitokinler, immun yanıtta, inflamasyonda, hemotopoezde, yara iyileşmesinde ve doku yaralanmalarında sistemik yanıtta rol oynayan hücrelerden salınmaktadır (71).

TNF-alfa

TNF- α , damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açar. Böylece inflamatuvar reaksiyondan sorumlu hücreler infeksiyon sahasına toplanır. TNF- α , nötrofil, eozinofil ve mononükleer fagositler ve diğer bazı hücrelerin inflamatuvar yanıtta önemli rolleri olan IL-1, IL-6, TNF- α ve kemokin gibi sitokinlerin üretimini uyarır.(72)

TNF- α , mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6, hepatositlerin ise akut faz proteinleri sentezlenmesini uyarır. Akut faz proteinleri, organizmada bir doku hasarı ve inflamasyon olduğu zaman plazma düzeyleri değişiklik gösteren proteinlerdir. Bunlardan bazılarının konsantrasyonu artarken (C-reaktif protein, serum amiloid-A, alfa-2 makroglobulin, fibrinojen, seruloplazmin, ferritin, kompleman komponent-3 gibi) bazılarınınki düşer (albumin, transferrin gibi).

İnterlökin-1 (IL-1)

Mononükleer fagositler, B lenfositler, Naturel Killer (NK) hücreler, hücre kültüründe büyütülen T lenfositler, keratinositler, fibroblastlar, nötrofiller, endotel ve

düz kas hücreleri tarafından yapılabilirse de başlıca kaynağı aktif mononükleer fagositlerdir (72).

IL-1, düşük konsantrasyonda lokal inflamasyon mediatörü olarak etki gösterir. Endotel hücrelerin prokoagülan özelliklerini ve lökosit adezyonunu mümkün kılan yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Mononükleer fagosit ve endotel hücrelerde kemokin sentezini uyarır. IL-1'in parakrin etkisiyle T lenfositler IL-2 yapar ve yüzeylerinde IL-2 ve INF-gama reseptörlerinin ekspresyonu kuvvetlenir, klonal proliferasyon olur. Yardımcı T lenfositler üzerine olan bu etkileriyle IL-1, humoral ve hücrel immün yanıtları kuvvetlendirir, B lenfositlerin büyüme ve çoğalmalarında, immunglobulin sentezlenmesinde olumlu etkisi vardır. Koloni uyarıcı faktörlerle sinerjistik çalışarak kemik iliğindeki progenitör hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmalarını uyarır. Kemik iliği stroma hücrelerinin bazı hematopoietik CSF'leri yapmasını uyarır. Kemik iliğinde nötrofil yapım ve salınımını artırır. Epitelyum hücrelerinin proliferasyon ve fonksiyonlarını uyarır. IFN-gama indüksiyonu yaparak dolaylı yoldan antiviral etki de gösterir. İnvitro pek çok tümör hücresi üzerine sitostatik ya da sitotoksik etki gösterebilir (72).

Interlökin 6 (IL-6) geni ve fonksiyonu

Hücrel ve moleküler düzeydeki birçok inflamatuvar etkileşimde görev yaptığı bilinmektedir. Sitokin-sitokin reseptör etkileşimi, sitokin ve inflamatuvar cevap, eritrosit diferansiyasyon yolu, hematopoiezis hücre yolu, IL-5, IL-17, IL-10 sinyal yolu, gibi bir çok yolda görev almaktadır. Ekstrasellüler bölge, hücrenin yüzeyel bölgelerinde ve nükleus içerisinde reseptörleri bulunmaktadır. Etkisini bütün bölgelerde IL-6R aracılığı ile yapmaktadır (73).

IL-6, T hücrelerinin ve timositlerin kostimülatörüdür. Hepatositlerde akut faz cevabın artmasında rol oynar. T lenfositlerinde IL-10 üretimi, IL-6 tarafından indüklenmektedir (74). İntersellüler adezyon molekülü ile E-selektinin, IL-6'nın etkisiyle endotel hücrelerinde ekspresyonu artırılarak endotel hücrelerinin lenfositlere yapışması artırılır ve inflamasyon öncülü olarak çalışır. IL-1 ve TNF- α da IL-6 sekresyonunu arttırmaktadır. Dendritik hücrelerin ve epidermal langerhans hücrelerinin IL-6'nın önemli bir kaynağı olduğunu gösteren çalışmalar kutanöz immüninflamatuvar cevapların oluşumunu açıklamaktadır (75). IL-10 posttranskripsiyonel mekanizma ile IL-6'nın sentez ve sekresyonunu baskılamaktadır.

Interlökin 10 geni (IL10) ve fonksiyonu

Fibrinojen biyosentezini IL-4 ve IL-13 ile birlikte baskılayarak koruyucu bir vasküler etki sağlar. Makrofajlar üzerindeki ko-stimülatördür ve klas II MHC molekül ekspresyonunu azaltır (76, 77). Birçok hücre tarafından üretilen IL-10'un pleiotropik bir etkiye sahip olduğu ve bazı özel immün reaksiyonların kontrolünde, hücre aracılı immün cevabın engellenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (77).

T lenfositlerin proliferasyonu, B lenfositler, monositler, makrofajların doku aktivasyonunun sağlanması, dendritik hücreler ve epiteliyal hücrelerde stabilizasyon yapmaları nedeniyle birçok hücre grubunu etkilemektedir. T lenfositler ve monositlerle başlayan etkileşimin asıl amacı inflamatuvar yanıtın önlenmesidir (78-80).

2.2. Akut Pankreatitte Klinik Bulgular

2.2.1.Hikaye

Birçok hastada atak anında karın ağrısı mevcuttur. Genellikle tüm batında lokalize bir ağrıdır. Ancak epigastrium, sağ üst kadran veya nadiren sol tarafta hissedilebilir. Ağrı ani olarak başlar ancak perforasyondaki kadar da hızlı bir başlangıcı yoktur. Çoğunlukla 10-20 dakika içinde maksimum şiddetine ulaşır. Ağrı kalıcıdır, şiddeti orta düzeyden çok şiddetliye kadar değişkenlik gösterir. Hastanın pozisyon değişimleriyle ağrı şiddetinde değişiklik olabilir. Hastaların yarısında ağrı kuşak tarzındadır ve sırta yayılımı mevcuttur. Birkaç saatlik sürenin ardından ağrının kesilmesi pankreatit tanısından uzaklaştırır. % 5-10 vakada ağrı yoktur ve bu vakalar çoğunlukla fatal seyreder (81). Hastaların %90'ında bulantı ve kusma şikayeti mevcuttur. Kusma şiddetli ağrıya sekonder veya posterior gastrik duvar inflamasyonuna sekonder olabilir.

Atağın şiddetine göre muayene bulguları değişkenlik gösterir. Hafif vakalarda hasta normal görünümündedir. Batın muayenesinde hassasiyet minimal, defans ise yoktur. Şiddetli pankreatit vakalarında ise genellikle abdominal distansiyon muayenede göze çarpar. Hassas perküsyonda veya hafifçe batın sallandığında bile üst abdomende şiddetli hassasiyet gözlenir. Difüz peritonit bulgusu olan tahta karın bazen mevcuttur. Bu vakalarda muayene ile perforasyonun ayırıcı tanısı yapılamaz. Bağırsak sesleri azalmıştır veya duyulamaz.

Bir veya her iki böğür bölgesinde ekimoz (Gray Turner belirtisi) veya periumblikal ekimoz (Cullen belirtisi) görülebilir. Ekimozlar hemorajik pankreatik eksudanın bu bölgelerde toplanması sonucu gelişir. Bu iki belirti hastaların %1'inde gelişir ve kötü prognoza işaret eder. Hastalığın seyri esnasında psödokist veya büyük inflamatuvar bir kitle geliştirse, epigastrik kitle palpe edilebilir.

Genellikle nabız 100-150 atım/dk'dir. Kan basıncı erken dönemde normalden yüksek olsa da, üçüncü boşluğa sıvı ekstrevasyona bağlı hipovolemi geliştiğinde normalden düşük olarak ölçülür. Yine erken dönemlerde normal sınırlarda olan vücut ısısı bir ile üç gün içinde 40 C'ye kadar yükselebilir. Ateş yüksekliğinin nedeni retroperitonyal inflamasyon ve pankreastan salınan inflamatuvar mediatörlerdir (82). Dispne mevcutsa, plevral efüzyon, atelektazi, ARDS veya konjestif kalp yetmezliği göz önüne alınmalıdır.

2.2.2. Ayırıcı Tanı

Bilier kolik ağrısı pankreatit ağrısını taklit edebilir. Sıklıkla şiddetli ve epigastrik lokasyonludur ancak saatler içerisinde geriler. Perfore ülser ağrısı ani başlangıçlı ve diffüz bir ağrıdır. Fizik muayenede rijit abdomen mevcuttur. Ağrı hareketle artar. Bulantı ve kusma mevcuttur ancak ağrının başlaması ile kaybolur. Mezenterik iskemide ise başvuran hastanın tipik profili, yaşlı, disritmi veya aterosklerotik kalp hastalığına sahip bireydir. Kanlı ishal, bulantı ve kusma prezentasyonda öne çıkar. Batın hassasiyeti hafif veya orta şiddettedir.

Ayırıcı tanıda diğer hastalıklar Tablo-2 de özetlenmiştir.

Tablo-2: Akut pankreatit ayırıcı tanısı

Bilier kolik
Akut pankreatit
İçi boş organ perforasyonu (peptik ülser perforasyonu)
Mezenter iskemi veya infarkt
İntestinal obstruksiyon
İnferior miyokart enfarktüsü

Dissekan aort anevrizması
Ektopik gebelik

2.3. Laboratuvar Bulguları

Serum Amilazı

Akut pankreatit tanısında ucuz ve kolay sonuç veren bir test olması dolayısı ile en sık serum amilazı istenir. İlk 6-12 saatlik sürede serumda düzeyleri yükselir, hızla da serumdan temizlenir (yarı ömrü 10 saattir). Ataklarda ilk gün enzim yüksek bulunur ve 3-5 gün yüksek kalır. Sensitivitesi %85'nin üzerindedir ancak fatal pankreatit (81), hafif ataklar, kronik pankreatit hastasındaki akut atakta ve iyileşme döneminde normal veya minimal yüksek bulunabilir. Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatitlerde amilaz hatalı olarak normal bulunabilir(83). Akut pankreatitte serum amilaz değerleri normalin 2 veya 3 katının üzerindedir. Diğer hiperamilazemi nedenlerinde genellikle bu seviyenin altındadır (84). Ancak seviyeler için kesin bir ayırım yoktur. Yüksek amilaz düzeyleri tanı koydurucu olmaktan çok tanıyı desteklemektedir. Buna ilaveten bazı insanlarda herhangi bir klinik olmaksızın persistan hiperamilazemi mevcuttur. Bunun sebebi ailesel pankreatik hiperamilazemi veya makroamilazemidir(84). Hiperamilazemiye sebep olan nonpankreatik durumlar arasında, amilaz salgısı yapan (tükrük bezi, fallop tüpleri vb.) organların hastalıkları sayılabilir. Overin papillar kistadenokarsinoması, benign over kisti, akciğer kanseri gibi solid lezyonlar tükürük amilazı salgılayan ve bu gibi durumlarda hiperamilazemi gözlenir. İntestinal enfarkt veya organ perforasyonlarında yine amilaz yüksekliği saptanabilir. Böbrek yetmezliğinde enzimin seviyesi normalin 4-5 katına kadar çıkabilir (85). Amilazüri olmaksızın enzimin kronik yüksekliği makroamilazemide gözlenir. Bu durumda, serum amilazı immunglobulinlere veya anormal serum proteinlerine bağlanarak renal glomerüllerde filtre edilemeyecek büyüklükte kompleksler oluşturur (86).

Serum Lipaz:

Lipazının tanı sensitivitesi amilaza benzerdir ve %85-100 arasındadır (84).Ancak serum lipazının spesifitesi daha yüksektir. Amilaz düzeylerinin arttığı tükürük bezi bozuklukları ve tümörleri, jinekolojik durumlar ve makroamilazemi gibi durumlarda normal bulunur. Hastalığın ilk gününde seviyesi yüksek olarak bulunur ve

amilazdan daha uzun süre yüksek olarak kalır (87). Spesifitesi amilazdan yüksek olmasına rağmen, bazı aynı klinik durumlarda düşüktür. Bunlardan biri böbrek yetmezliğidir. Tıpkı amilaz gibi intraabdominal perforasyon vb. patolojilerde normalin 3 katından az artar. Kimi klinisyenler amilaz kadar sensitif ancak ondan daha spesifik olması dolayısı ile lipazı tanısal açıdan daha değerli bulmaktadır. Ancak bu konuda görüş birliği mevcut değildir (88)

Diğer Pankreas Enzimleri

Akut pankreatit esnasında, amilaz ve lipaz gibi diğer pankreas enzimleri de sistemik dolaşıma geçmektedir ve tanıda kullanılabilirler. Bunlar tripsin/tripsinojen, karboksilester lipaz, karboksipeptidaz A, kolipaz, elastaz ve ribonukleazdır. Çoğu rutin olarak kullanılmaz ve hiçbiri amilaz veya lipaza tanıda üstün değildir

Diğer Kan ve İdrar Testleri

Pankreas ilişkili protein (PAP) bir heat şok proteinidir. Normal pankreasta bulunmaz. Akut pankreatitte ise serumda ölçülebilir. PAP veya pankreas spesifik protein (PSP) ölçümünün konvansiyonel testlere üstünlüğü yoktur (89) ancak akut pankreatit tanısında amilaza eşdeğerdir.

Akut pankreatitte methemalbumin seviyesi artmaktadır. Ancak intestinal enfarkt gibi ciddi intraabdominal hadiselerde de seviyesi arttığından dolayı kullanımı sınırlıdır.

Standart Kan Testleri

Beyaz kan hücreleri kanda sıklıkla yüksek bulunur. Yüksek serum glukagonuna cevaben kan şekeri düzeyleri yüksek bulunur. Özellikle safra taşına bağlı pankreatitte olmak üzere, pankreas inflamasyonu dolayısı ile distal safra kanalının tıkanıdığı diğer pankreatit nedenlerinde de aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz ve bilirubin değerleri artabilir.

2.4. Akut Pankreatit Şiddetinin Belirteçleri

Hastalığın erken döneminde şiddetinin derecesinin bilinmesi, komplikasyonların ve organ disfonksiyonlarının önlenmesi amacı ile gerekli maksimum tedavinin başlamasını sağlar.

Hastalığın erken dönemlerinde (ilk hafta) şiddeti, anatomik parametrelerden ziyade kliniği ile belirlenir. Serum amilaz ve lipaz değerlerinin seviyeleri hastalık şiddeti ile korelasyon göstermez. Başvuru anında ve başvuru sonrası ilk 48 saat içinde SIRS kriterleri ve organ yetmezliği varlığına bakılarak hastalığın şiddeti belirlenir. SIRS'ın 4 kriteri; nabzın 90'dan yüksek olması, rektal bakılan vücut ısısının 36⁰C'in altında veya 38⁰C'nin üzerinde olması, beyaz küre sayısının 4000'in altında veya 12000'in üzerinde olması, soluk alma sayısının 20/dakikadan yüksek veya PCO₂<32mmHg'dır. Bu 4 kriterden 2 veya fazlasının varlığı SIRS tanısı koydurur.

Başvuru esnasında ve sonraki 48 saat süresince SIRS varlığı mortalite ve morbiditeyi artırır (90). Akut pankreatitte şiddet belirteçleri organ yetmezliği varlığı veya pankreatik nekroz gibi anatomik komplikasyonlar olarak tanımlanmaktaysa da klinik kriterleri kullanan prospektif sistemler kullanıma sunulmuştur. Bunlar Ranson kriterleri (Tablo-3) ve APACHE skorum sistemidir .

Skorum Sistemleri

Ranson kriterleri

Ranson ve arkadaşları akut pankreatitte ilk 48 saatte prognostik önemi olan 11 belirteç tanımlamışlardır. Yüksek skorlar şiddetli hastalık göstergesidir. Skorun <2 olduğu hafif vakalarda mortalite oranı %2.5 iken, skorun >3 olduğu şiddetli vakalarda mortalite %62'dir (91).

Tablo-3: Ranson Prognostik Kriterleri

RANSON Kabulde	48 saatte
Non-bilier pankreatitis	
Yaş > 55	Azalma Hct > 10%
Lökosit > 16.000	Artış ürede > 5 mg/dl
Glukoz > 200 mg/dl	Ca ⁺⁺ < 8 mg/dl
LDH > 350 U/L	pO ₂ < 60 mmHg
AST > 250 u/L	Baz defisitii > 4 mM
	Sıvı defisiti > 6 L
Bilier pankreatitis	
Yaş > 70	Azalma Hct > 10%
Lökosit > 18.000	Artış ürede > 2 mg/dl
Glukoz > 220 mg/dl	Ca ⁺⁺ < 8 mg/dl
LDH >400 U/L	Baz defisiti > 5 mM
AST >250 u/L	Sıvı defisiti > 4 L

APACHE -II skoru

Hastalık şiddetini tahmin amaçlı sık olarak kullanılan skora sistemidir. Pozitif ve negatif prediktif değerleri Ranson kriterleri ile benzerdir. APACHE -II skora sisteminde yaş ve kronik hastalık durumlarının dahil edildiği toplam 12 fizyolojik değişken üzerinden skora yapılmaktadır. İlk 48 saatteki APACHE-II skorları 9 veya altında olanlar büyük olasılıkla hastalığı atlattıkları. Buna karşılık 13 veya üzerindeki skorlarda mortalite belirgindir. Başvuru esnasında sensitivitesi %34 - %70, spesifitesi ise %76 - %98'dir. 48.saatte sensitivite %50'nin altına düşerken spesivite %90 - %100 olur (92).

Atlanta Sınıflaması

Akut pankreatit: Diğer bölgesel dokuların ve uzak organ sistemlerinin farklı derecelerde etkilenmesi ile birlikte pankreasın akut inflamasyonu olarak tanımlanmıştır.

Derecesi

1.Hafif akut pankreatit: Minimal organ disfonksiyonu gözükmesine rağmen

sonuçta tam iyileşme olmaktadır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografide pankreas parankimi normal kontrastlanma gösterir.

2. Ağır akut pankreatit: Organ yetmezliği ve/veya nekroz, abse veya psödokist gibi lokal komplikasyonların bulunmasıdır. Ranson kriteri ≥ 3 veya APACHE II skoru ≥ 8 dir.

BISAP

Ranson ve APACHE sistemlerinde mortalite ve morbidite tahmini ancak 48. saatte doğru yapılmaktadır. Bu zaman zarfında ise hastada ciddi organ yetmezliği gelişebilmektedir. Başvuru anından ilk 12 saat için hassas bir skorlama sistemidir. 5 parametreden oluşmaktadır ve pozitiflikleri halinde 1'er puan alırlar, toplam skor maksimum 5'tir. Parametreler; BUN 25 mg/dL'nin üzerinde olması, bozulmuş mental durum, SIRS, 60 yaşının üzerinde olma, plevral efüzyonun mevcudiyetidir. BISAP skorunun 3'ün üzerinde olması, organ yetmezliği geliştirme ihtimalini 7 ila 12 kat arttırmaktadır (93).

BUN

BUN, hemoglobin veya hematokrit, intravasküler volüm değişiklikleri hakkında doğru bilgiler vermektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hemoglobine (hematokrit değil) kıyasla BUN değerinin daha üstün olduğunu bulmuşlardır. İlk 24 saatteki her 5 mg/dL BUN artışının mortaliteyi 2.2 kat arttırdığını tespit etmişlerdir (94).

Başvuru esnasında yüksek hematokrit değeri veya ilk 24 saatte rehidrasyona rağmen yükselen hematokrit seviyeleri retroperitoneal alana sıvı kaybına bağlı hemokonsantrasyon; dolayısı ile de şiddetli hastalık göstergesidir. Nekroz gelişimi açısından yüksek hematokrit seviyeleri ($>44\%$) prediktiftir. Bununla beraber yapılacak sıvı resusitasyonunun yeterliliği hakkında önemli bilgiler verir (95, 96).

C-Reaktif Protein

C-reaktif protein karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz proteinidir ve özellikle Avrupa'da şiddetli akut pankreatit belirteci olarak kullanılır. Şiddetli hastalığı belirlemede sensitivitesi % 60 ve %100, spesivitesi ise %75 ve %100'dür (97).

Bilgisayarlı Tomografi

BT'de yaygın sıvı koleksiyonları ve nekroz alanları hastalık şiddeti ile koreledir. Balthazar; BT bulguları grade D veya E olan hastaların %13.5'inin mortalite ile sonuçlandığını, grade B ve C olanlarda ise mortalite olmadığını göstermiştir (Tablo-4). BT skorumla sistemi ile mortaliteden daha iyi bir şekilde (psödokist veya apse gibi) lokal komplikasyonlar hakkında bilgi verir.

Tablo-4: Akut Pankreatitte Balthazar BT Şiddet İndeksi

CT Skor endeksi = BT derecesi + Nekroz derecesi	PUAN
BT DERECEŚİ	
A: Normal pankreas	0
B:Fokal yada diffüz pankreatik genişleme	1
C:Pankreatik ve peripankreatik hafif inflamasyon	2
D:Tek bir alanda(ön pararenal boşluk) sıvı birikimi	3
E:İki veya daha fazla alanda sıvı yada gaz birikimi	4
NEKROZ DERECEŚİ	
Nekroz yok	0
Pankreasın 1/3'ünde nekroz	2
Pankreasın 1/2'sinde nekroz	4
Pankreasın ½'sinden fazlasında nekroz	6

İNDEKS	MORBİDİTE	MORTALİTE
0 –3	% 8	% 3
4 – 6	% 35	% 6
7 - 10	% 92	% 17

2.5. Komplikasyonlar

2.5.1. Organ Yetmezliği ve Sistemik Komplikasyonlar

Şok: Sistolik kan basıncının <90mmHg

Akciğer yetmezliği: PaO₂ ≤ 60mmHg

Böbrek yetmezliği: Kan kreatinin seviyesinin hasta rehydrate edildikten sonra 2 mg/dl'den yüksek olması

Gastrointestinal kanama: 24 saat içinde 500cc'den fazla olması

Disemine intravasküler koagulopati(DIC): Trombositlerin 100.000/mm³ altında olması, fibrinojenin 1g/l'den az olması ve fibrin yıkım ürünlerinin 80µg/ml'den fazla olması

Şiddetli metabolik bozukluklar: Kan kalsiyumunun 7.5 mg/dl ya da daha az olması

2.5.2. Lokal Komplikasyonlar

Akut sıvı kolleksiyonu: Akut pankreatitin erken safhasında görülür. Pankreas içinde veya çevresinde olabilir. Bu sıvı kolleksiyonu çevresinde fibröz doku ve granülasyon dokusu bulunmaz. Hastaların yarısında spontan olarak gerilerken, diğer yarısında pankreas absesi veya psödokiste dönüşür.

Pankreas nekrozu: Pankreas dokusunun diffüz veya fokal olarak canlılığını kaybetmesidir. Çoğu zaman peripankreatik yağ nekrozu ile beraberdir. Kontrastlı BT'de tanımlanır. 3cm'den daha geniş veya tüm pankreasın %30' undan daha fazla, kontrast tutmayan pankreas dokusunun bulunması pankreatik nekrozdur.

Akut psödokist: Pankreatik sıvı kolleksiyonununun fibröz veya granülasyon dokusundan oluşan bir duvar ile çevrilmesidir. Akut pankreatit, pankreas travmaları veya kronik pankreatit sonrası oluşabilir. Semptomların başlangıcından en az 4 hafta sonra oluşmaktadır. Yuvarlak veya ovoid olup çoğunlukla sterilidir. Püy içerdiğinde lezyon pankreas absesi olarak adlandırılır.

Pankreatik abse: Genellikle pankreas komşuluğunda çevrelenmiş, içinde püy olan intraabdominal kolleksiyondur. İçinde çok az pankreatik nekroz alanları bulunabilir veya bulunmayabilir. Akut pankreatit veya pankreatik travma sonrası gelişebilir (98).

2.6. Tedavi:

2.6.1. Temel İlkeler

Akut pankreatit tedavisinin temelini yeterli rehidratasyon ve analjezi oluşturur. Hastanın bulantı ve kusması kesilinceye kadar oral alımı kesilir. Karın ağrısı için opiat analjezikler kullanılır. Morfin, oddi sfinter spazmını ve amilaz düzeylerini arttırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda akut pankreatit gidişatına olumsuz etkisi görülmemiştir. Hafif pankreatitte rutin olarak nazogastrik tüp kullanımının faydası yoktur ve kullanılmamaktadır. Yine benzer şekilde proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokörlerinin yararı yoktur (99).

Hipotansiyon, pulmoner veya renal yetmezlik gibi organ yetmezliklerinin erken tanınması açısından vital bulgular ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Takipne sadece ağrıya bağlanmamalı, hastanın oksijen saturasyonları yakından takip edilmeli gerekirse kan gazları analiz edilmelidir. Organ yetmezliği bulguları oluştuğunda hasta zaman kaybedilmeden yoğun bakım ünitesine alınmalı ve orada takipleri devam etmelidir.

2.6.2. Tedavide Muhtemel Etkili Veya Etkisi Sorgulanan Terapötik Ajanlar

Şiddetli akut pankreatitte ve post-ERCP pankreatit gelişimini önlemek amacı ile pankreatik proteaz inhibitörleri kullanılmıştır. Bunlar arasında en fazla çalışılan gabexate mesylate'dır. Yapılmış 5 çalışmanın metaanalizinde (100), gabexate mesylate'ın 90 günlük mortalite üzerine etkili olmadığı ancak komplikasyonları azalttığı tespit edilmiştir. Somatostatin veya onun sentetik analogu olan octreotide üzerinde yapılan çalışmalarda etkili bulunmamıştır (101). Antiinflamatuvar sitokinler üzerinde yapılan çalışmalardan da şu ana kadar olumlu sonuç alınmamıştır. Bu alanda en çok çalışılan ajan lexipafanttır.

2.7. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri

Akut pankreatitin farklı özelliklerini araştırmak için farklı modeller kullanılabilir. Model seçimi etyoloji, morfoloji ve hayvan türü dikkate alınarak yapılmalıdır. Hangi model kullanılırsa kullanılsın etyoloji, morfoloji, fonksiyonlar, komplikasyonlar, mortalite ve tedaviye yanıtlar açısından insan pankreatitine benzer özellikte olmalıdır.

Akut pankreatitin kompleks mekanizmalarını ortaya koymak için birçok deneysel pankreatit modeli tariflenmiştir. Bu modelleri invaziv ve non-invaziv olarak ikiye ayırmak mümkündür.

2.7.1. Akut Pankreatitin Non-invaziv Modelleri

Sekretuar bir ajanla indüklenen pankreatit (102) :

Bir kolesistokinin - pankreozimin olan serulein ratlarda (103, 104), farelerde (105), köpeklerde (106) ve hamsterlarda (107) başarılı olarak akut pankreatit geliştirmek amaçlı kullanılmıştır.

İntravenöz, subkutan veya intraperitoneal enjeksiyon yoluyla kullanılabilir. Bu ajanların IV yolla verilmesi santral venöz kanülasyon gerektirmektedir. Bu madde pankreatik asiner otolize sebep olan proteolitik enzim sekresyonu artmaktadır (108). Pankreatit ilişkili pulmoner patolojiyi incelemek için uygun bir modeldir (109, 110). Asiner hücrelerde meydana gelen yapısal değişiklikler insandaki akut pankreatitteki değişikliklere çok yakındır (111).

Bu yöntemin avantajları oldukça basit ve ucuz olmasıdır. Bir başka avantajı ise pankreatit şiddetinin kolaylıkla kontrol edilebilmesidir. Akut pankreatitteki hücre biyolojisi ve patofizyolojik değişiklikleri araştırmak amaçlı sıkça kullanılan bir yöntemdir.

Serulein saatte kg başına 5 ila 10 μ gr dozunda 4 ila 24 saatlik periyotlarda salin solüsyonu içerisinde IV olarak verilebilir ya da saatte kg başına 50 μ gr kadar çıkan dozda 3 saat boyunca SC olarak verilebilir. Bu modelde progressif interstisyel ödem oluşmaktadır. Ödem infüzyondan 1 saat sonra başlamakta ve 12. saatte maksimum olmaktadır. Plazma amilaz seviyeleri 3,6 ve 12 saatlik infüzyonlarda kontrol değerlerine göre giderek artmakta ve 10 katına ulaşmaktadır. Ancak 24 saat sonra pankreatik lobüller serulein'inin invitro etkisine total olarak duyarsız kalmaktadırlar. Ratlarda serulein ile indüklenen pankreatit erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) benzeri akciğer injürisi oluştururlar. Burada artmış pulmoner mikrovasküler permeabilite vardır ve alveoler hücre injürisinin histolojik görüntüleri oluşur. Bu model bir takım avantajlar getirmektedir. Bir kere pankreatit derecesi kolaylıkla kontrol edilebilmektedir ve bu seviye sınırlandırılabilir. Bu model ratta, farede ve köpekte uygulanabilir. Bu model diyetle indüklenen bir model eşliğinde de uygulanabilir. Böyle bir modelde

lizozomal hidrolazlar ile tripsinojen aktive edilmekte ve pankreatitte alternatif bir patogeneze ortaya çıkmaktadır. Cerrahi akut pankreatitteki asiner hücrelerin strüktürel değişiklikleri, ratlardaki hormon ile indüklenen pankreatitteki bir çok özelliği paylaşmaktadır. Bu model pankreatite bağlı gelişen pulmoner injürünün patogenezinin araştırılmasında da kullanılabilir. Pulmoner injürünün strüktürel görünüşü ARDS'nin erken evrelerinde görülen ile aynıdır. Özellikle polimorfonükleer lökositlerin pulmoner mikro damarlar içerisinde kümelenmesi hormon ile indüklenen pankreatitlerin erken evresinde görülmektedir ve bu, pankreatite bağlı akciğer injürüsünün patogenezinde önemli bir faktör olarak gösterilmektedir.

Serulein sağlıklı insanlarda supramaksimal dozlardaki infüzyonu serum amilaz seviyesindeki yükselmeyi de içeren pankreatitin işaretlerini ortaya çıkarmaktadır. Bu supramaksimal stimülasyon modelleri tedaviden ziyade asiner fonksiyonların selüler çalışmaları alanında uygundur.

Bu model genelde ödematöz pankreatitin erken safhalarını değerlendirmede kullanışlıdır ve pankreatit fizyopatolojisindeki endokrin değişikliklerin (sekretin ve kolesistokinin seviyeleri gibi) değerlendirmesinde kolaylık sağlar.

Alkol Kullanılarak Yapılan Model

Patofizyolojik olayları incelemek amaçlı etanol başka maddelerle kombine edilerek akut pankreatit oluşturulmaktadır (112, 113). Alkol kullanılan pankreatit modelleri basit ve ucuzdur. Akut olarak etanol verilmesi pankreas mikrosirkülasyonunu yavaşlatmakta, akut pankreatiti oluştururken bir miktarda iskemiye sebep olmaktadır.

Gen Knockout Modeli

Bu model spesifik genlerin akut pankreatiti nasıl regule ettiğini anlamak amacı ile oluşturulmuş modellerdir. Üzerinde çalışılan genin, inaktif mutant bir genle değiştirilmesi esasına dayanır. İlk defa Riderknecht (114), lokal hastalık şiddetinin veya sistemik komplikasyonların immun sistemin uygunsuz aktivasyonundan kaynaklanabileceğini söylemiştir. Bu model yardımıyla pankreas ve uzak organlardaki sitokin ve kemokin mediatörleri ve reseptörleri araştırılabilir.

Yolaklı Model (İmmünolojik pankreatit modeli)

İmmun yolaklı modeller pankreas kanalına çeşitli ajanlar verilmek suretiyle invaziv ve noninvaziv olarak oluşturulabilir. 1955 yılında Thal (115) tavşanların pankreasında Arthus reaksiyonu ile değişik derecelerde indüklemeye yapmıştır. Hayvanlara başlangıçta 1 gr IV ovalbumin (20 ml salin içerisinde) vermiş sonra da 5 günlük aralarla SC olarak 200 mg vermiştir. 4. hafta da sensitize olan hayvanların pankreasına 0,5 ml ovalbumin intraduktal olarak verildiğinde akut interstisyel pankreatit oluştuğunu gözlemiştir. 8. hafta hayvanların ileri derecede sensitize olduğunu düşünerek yine 0,5 ml ovalbumin intraduktal vererek pankreatik nekroz oluşturmuştur. Thal (115) bu modellerin insanda interstisyel ve nekrotik formlara karşılık geldiğini söylemiştir. Diğer taraftan meningokok ve E. coli endotoksinleri tavşan pankreasına intraduktal olarak verilmiş, bundan 24 saat sonra aynı toksinin 1/40'luk dilüsyonundan 2cc'lik miktar IV olarak verilerek Schwartzmann reaksiyonu (116) oluşturulmuştur. 2. enjeksiyondan 4-24 saat sonra tüm hayvanlar ölmüştür ve bu da akut hemorajik pankreatit modeli olarak yorumlanmıştır. Bu modellerdeki esas problem diğer organ sistemlerinde oluşan nonspesifik generalize immünolojik cevap ve yüksek derecede olan erken mortalitedir. Daha sonraları Nevalainen (117) daha yeni bir model bulmuştur. 1ml taze tavşan serumu hem intraperitoneal olarak hem de pankreatik duktus içerisine (ratlarda) verilmesi akut nekrotizan pankreatit yapmaktadır. Bu muhtemelen kompleman aracılığı ile olan bir etkidir. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda kısa süre içerisinde oluşan membran hasarının osmotik hasara, hücre ölümüne ve asiner hücrelerin nekrozuna yol açmaktadır. İmmünolojiye dayanan daha birçok modeller de bildirilmiştir. Bunlar asiner hücre antiserumlarının ratlara intraduktal verilmesiyle başlangıçta orta derecede bir inflamatuvar cevap ortaya çıkartan ve 16 saatten sonra da ekstrapankreatik yağ nekrozları ile birlikte şiddetli pankreatitlerin oluştuğu bir modeldir. Lezyonların nonspesifik oluşu ve dereceli bir cevap alınamayışı yüzünden immünolojik modeller geniş çapta kullanılmamaktadır. Cerrahi de bu modele fizyopatolojik ve morfolojik açıdan yaklaşılabilen veya benzetilebilen durum toksinlerin veya drogların sebep olduğu erken ödematöz akut pankreatitlerdir. Bu modellerin diğer bir dezavantajları da önemli ölçüdeki endokrin etkisidir. Bu modelde Langerhans adacıkları da olaya katılmaktadır ve bu da sekonder diabet yapmaktadır. Sekonder diabetlerin alındığı klinik akut pankreatitlere yaklaşım için bu model bu yan etkisi nedeniyle bir avantaj kazandırabilir.

Dietle İlişkili Model

Lombardi ve arkadaşları, dişi fareyi, kolinden fakir, ethionine (CDE diet) içeren dietle besleyerek şiddetli akut nekrotizan pankreatit modeli oluşturmuşlardır (118). Bu model terapötik denemeler veya hücre biyolojisi araştırmaları için uygun bir modeldir. Ucuzdur, herhangi bir cerrahiye gereksinim yoktur. Beslenmenin süresi modifiye edilerek mortalite oranları istenilen seviyeye getirilebilir. Hastalığın patofizyolojisi veya deneysel tedavinin etkinliğini araştırmak için kullanılabilir. Cerulein modelinde hafif ve ödematöz pankreatit oluşturulurken bu modelle hemorajik ve nekrotizan pankreatit oluşturulabilir. Oluşturulan pankreatitin klinik ve biyokimyasal özellikleri insandaki hastalığa benzerdir.

L-Arginine Modeli

Mizunuma ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir modeldir (119). Yüksek doz L- Arginine (Arg) verilmesi suretiyle akut nekrotizan pankreatit gelişmektedir. Doz bağımlı olarak asiner hücre nekrozu yapması bir avantajdır. Akut pankreatitin erken ve geç fazlarını araştırmak amacı için uygun bir modeldir. Bu model ekstrapankreatik organ hasarı ve mekanizmalarını araştırmak için uygundur.

2.7.2. Akut Pankreatitin İnvaziv Modelleri

Kapalı Duodenal Halka Modeli

Bu modelde duodenal papillanın cerrahi olarak alttan ve üsten kapatılması söz konusudur. İmplant edilen bir kanül vasıtası ile safra jejunuma yönlendirilir. Model ilk olarak Pfeffer tarafından tanımlanmıştır (120). Bu model pankreatik inflamasyondan çok, pankreas nekrozuna daha uygun bir modeldir. Ucuz bir yöntemdir ve ratlar gibi küçük hayvanlar için kullanılabilir. Bu model Billroth II gastrektomi sonrası afferent loop obstruksiyonuna bağlı pankreatite benzemektedir. Genel olarak sık kullanılan bir model değildir.

Antegrad Pankreas Kanalı Perfüzyon Modeli

Akut pankreatitin başlangıç mekanizması hakkında değerli bilgi verir. Ana pankreas kanalına glikodeoksikolik asit (GDOC) perfüzyonu ile kanal geçirgen hale getirilir. Bu yolla akut ödematöz pankreatit geliştirilebilir. Oluşturulan ödematöz pankreatit modeli 16-16-dimetil- prostoglandin E 2 infüzyonu ile akut nekrotizan pankreatite dönüştürülebilir (121). Bu modelin avantajları gerçekçiliği, hastalığın

şiddetinin infüze edilen maddelerin doz ve sürelerinin modifikasyonu ile ayarlanabilmesidir. Oluşturulan pankreatitteki morfolojik değişiklikler insandaki duruma benzerdir. Bu model, erken dönemdeki patofizyolojik değişiklikleri çalışmak için uygundur. Potansiyel terapatik ajanları çalışmak için ideal bir modeldir. Ancak teknik olarak yapılması zor bir modeldir. Kedi gibi büyük hayvanların kullanılmak zorunda olması dolayısı ile maliyet yüksektir. Ancak uygun koşullar sağlandığı takdirde, şiddetli akut pankreatit patofizyolojisini ve terapatik etkinliği çalışmak için en uygun modellerden biridir.

Biliopankreatik Kanal Enjeksiyonu Modeli

Duodenotomi sonrasında, safra tuzlarının pankreas kanalına ampulladan retrograd enjeksiyonu sonucu şiddetli akut pankreatit oluşturulur. Kullanılan bileşiklerden en sık kullanılanı sodyum taurokolattır Bu model yardımı ile hızlı bir şekilde şiddetli pankreatit oluşturulabilir. Psödokist formasyonu, pankreas apsesi ve yağ dokusu nekrozu çalışmak için uygun bir modeldir.

Hiperstimulasyon ve İntraduktal Safra Asidi Uygulama Modeli

Schmidt ve ark. (122) tarafından ortaya atılmış bir modeldir. Bu modelde intavenöz cerulein ve düşük doz intraduktal glikodeoksikolik asit (GDOC) verilmesi kombine edilmiştir. Her iki ajanın birlikte kullanımı, ayrı ayrı kullanımları ile kıyaslandığında, daha gerçekçi bir pankreatit modeli oluşturmaktadır. Bu modeller, insandaki akut pankreatite benzer şekilde organın homojen olarak tamamının tutulduğu, orta-ağır pankreatit oluşturulur

Vasküler Model

İnsanlarda poliarteritis nodoza veya diğer mikrovasküler trombozlara sekonder akut pankreatit oldukça nadirdir (123). Koagulopati ve mikrovasküler tromboz gibi nedenler sonrası pankreatitte gelişen mikrodolaşım bozukluklarını araştırmak için uygun bir yöntemdir.

Dezavantajları ise, büyük deney hayvanlarına ihtiyaç duyulması, cerrahi prosedürlerin zaman almasıdır.

İskemi-Reperfüzyon Modeli

Klinik ve deneysel çalışmalarda iskemik hasarın akut pankreatit patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda iskemik hasarla mikrovasküler hasar arasındaki korelasyon ve mikrovasküler dolaşımın reperfüzyondaki rolü ortaya konulmuştur(124, 125).

Duktus Ligasyon Modeli

Duodenum hizasından distal safra kanalı ligasyonu yapılarak akut pankreatit oluşturulabilir (126). Bu modelle; safrataşı, sfinkter bozuklukları, papilla ödem ve striktürü, papilla tümörleri ve terminal biliopankreatik kanalın paraziter hastalıkları'na sekonder pankreatit kliniği taklit edilebilir. Akut pankreatit oluşturmak amaçlı tek başına pankreas kanalı ligasyonu yeterli değildir. Bu sebeple Popper ve Necheles (127) köpeklerde duktus ligasyonuna ek olarak sekretinle sekretuar stimülasyon yapmış ve akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır. Şiddetli akut hemorajik nekrotizan pankreatit oluşturmak için anatomik özelliklerinden dolayı opossum kullanılmıştır. Bu modelin avantajı basitliği, nonspesifik sistemik etkilere sebep olabilece ilaç kullanımından sakınılması ve ayrıca teorik olarak bilier pankreatik reflü ile olan akut bilier pankreatitin doğal seyri ile paralellik göstermesidir.

Organ kültürü

İnvitro explant bir modelde non-perfilze tavşan kullanılarak, etanol ile, pankreatik ekzokrin sekresyonun kontrolü çalışmaları vardır. Bu tek başına pankreatit çalışmaları için uygun değildir.

Hücresel sistem

Pankreatitin moleküler ve hücresel patolojisi deney modelleri ve insandaki otopsi çalışmaları ile henüz çözülmemiştir. Pankreas kanseri araştırmalarında hücre serileri kullanılabilir. Pankreatik explantlardan elde edilen benzer serilerde, toksik stimulus, sitokinlerin gen transkripsiyonu ve ısı şoklu proteinler gibi hücresel ve erken moleküler olayları araştırmada kullanılabilir. Böylece izole selüler tutulumun, tüm organ hasarına dönüşümün ayrıntılı mekanizmaları açığa çıkarılabilir. Bu yaklaşımın avantajı insan pankreasının direkt olarak çalışılabilmesidir. İnsan kadavra pankreas explantlarından (1-2mm'lik) organ kültürü yapılabilir. 2mm/l metünitrozüre ile haftada 2

kez 1 saatlik muamele ile 6 ay kültüre edilir. Kültürün 0, 2, 4, 8, 12, 16 ve 26 haftalardan sonraki klonal büyümeleri tripsin ile dağıtılabılır ve hücre serileri geliştirilebilir. Bunlar toksik stimulusa akut inflamasyon cevabının patogenezi için kullanılabilir.

Genel olarak diyet veya sekresyon uyarıcı ile oluşturulmuş pankreatit, akut alkolik pankreatite benzerken, duktus ligasyon veya enjeksiyon modellerinin safra taşı pankreatitine benzer tablo oluşturduğu kabul edilir. Akut pankreatit patogenezi ile ilgili yapılacak çalışmalarda seçilecek pankreatit modeli, hücre içi değişikliklerin oluşmasına imkan verecek sürede gelişmelidir. Bu nedenle hızlı gelişen pankreatit modelleri, örneğin intraduktal safra enjeksiyonu, patogenezi çalışmaları için uygun görünmemektedir. Öte yandan caerulein stimülasyonu ve duktus ligasyon modellerinin bazıları ödematöz pankreatit için iyi bir model olurken, kolinden yoksun diyet ve duktal enjeksiyon nekrotizan pankreatit için uygundur (128, 129).

2.8.1. Serulein

Bir decapeptid olan serulein, *Hyla caerulea* isimli bir amfibinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (130, 131). Kolesistokinin-pankrezozimin analogu olan serulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (132). Serulein intravenöz, subkutan ve intraperitoneal olarak kullanılabilir (131, 133). Ratlarda hem intravenöz bolus enjeksiyonu olarak, hem de intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde pankreas dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyararak birkaç saat içinde pankreasta ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyon ve lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı bir çok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir (134, 135, 136).

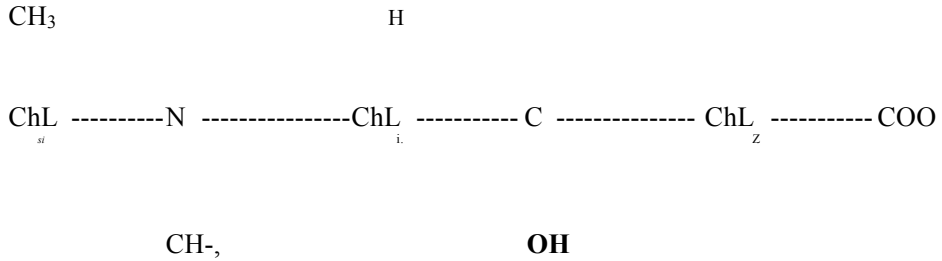
2.8.2. L-Karnitin

L-Karnitin Yapı ve Biyosentezi

L-karnitin 1905 yılında iki Rus bilim adamı (Gulewitsch ve Krimberg) tarafından hayvan kas dokusundan izole edilen bir bileşik olarak keşfedilmiştir. Ve bu keşiften sonra, latince et anlamına gelen “carnis” ismi verilmiştir (137).

Karnitinin kimyasal yapısı 1927' de belirlenmiştir. Buna göre karnitin yapı olarak amino asitlere benzeyen, ancak hiçbir proteinin yapısına girmediği için gerçek bir aminoasit olarak kabul edilemeyen, kuarterner bir amindir. Açık biyokimyasal formülü 3-hidroksi-4-N-trimetilamino-butirat şeklindedir (138)

Karnitin sentezinde iki esansiyel aminoasit görev alır; lizin ve metiyonin. Sentez, L-lizin aminoasidinin S-adenozilmetiyonin (SAM) ile metilasyonu ile başlar. Magnezyum, C vitamini, demir, B3 ve B6 vitaminleri, alfa ketoglutarat ve SAM sentezi için gerekli olan diğer kofaktörler (metiyonin, folik asit, B12 vitamini, betain) endojen karnitin sentezinde görev almaktadır (139).



Şekil-4: Kamitin molekülünün kimyasal yapısı (138).

Karnitin, doğada sadece L formunda bulunur. D formu ise kimyasal olarak üretilir. Çalışmalardan elde edilen verilere göre; D formu, L-karnitinin yağ asitlerinin taşınmasından (sitoplazmadan mitokondriye) sorumlu karnitin translokaz enzimini inaktif ettiği ve böylece vücutta enerji kaybına yol açtığı belirlenmiştir (137). 1955' de karnitinin karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu uyardığı ve asetil koenzim A tarafından geri dönüşümlü bir reaksiyonla asetillendiği tespit edilmiştir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar sonucunda ise, 1959 yılında, karnitinin uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda gerekli bir madde olduğu gösterilmiştir.

Karnitin, doğada en yüksek oranda kırmızı etlerde ve kümes hayvanlarının etlerinde bulunur. Diyetle alınan karnitin, aktif transport ile duodenum ve jejunumdan emilir. Böbreklerde, glomerüler filtrata geçen bölümünün %90'undan fazlası tübüler reabsorpsiyona uğrar. Çok az bir bölümü feçes ile atılır (140). Böbrek karnitin

transportunun sodyum-bağımlı olduğu ve açıl karnitin gibi karnitin türevleri ile engellenebildiği gösterilmiştir (141, 142).

Karnitinin %75' i diyetten vücuda alınmaktadır. Ayrıca %25' i vücutta iskelet kası, kalp, beyin, karaciğer ve böbrek gibi organlarda esansiyel amino asitler olan lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenebilmektedir. İnsanda iskelet kası, kalp, karaciğer, böbrek ve beyinde karnitinin bir öncülü olan gamma-bütirobetain sentezlenir ancak sadece karaciğer böbrek ve beyinde bu madde karnitine dönüştürülebilir. Bu reaksiyon gamma-bütirobetain hidroksilaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Karnitin sentezi yapmayan organlar, ihtiyaçlarını kana verilen karnitinden karşılarlar (143). 70 kg' lık yetişkin bir insandaki toplam karnitin deposu 100 mmol kadar olup, bunun yaklaşık %98' i kaslarda, geri kalan bölümü ise karaciğer ve böbreklerde bulunur (144).

Yukarıda da söz edildiği gibi, karnitinin karaciğer ve böbrekteki sentezi için başlıca lizin ve metionin, kofaktör olarak da askorbik asit, nikotik asit, vitamin B3, B6 ve B12, demir, magnezyum, metionin, betain ve alfa-ketoglutarat gerekmektedir. Sentez için öncelikle bir transferaz reaksiyonu ile lizine, metioninden metil grupları transfer edilerek 6-N-trimetil lizin'e dönüştürülür. Daha sonra bu molekül üzerinde hidroksilaz, dehidrojenaz ve aldolaz enzimleri etki göstererek sonuçta karnitin oluşturulur. Sentez, hücrenin hem mitokondriyal, hem de sitozolik fraksiyonunda yürütülmektedir (145).

L- Karnitinin Farmakokinetiği

Dışardan alınan ve endojen olarak sentezlenen karnitin L- izoformundadır (146). L-karnitin aktif transport ve pasif difüzyon yolları ile barsaklardan emilir. Maksimum kan konsantrasyonuna oral alımdan üç buçuk saat sonra ulaşılır ve 15 saatlik bir yarı ömrü vardır (139). Plazmada ve dokularda serbest ya da yağ asitlerine bağlı açilkarnitin türevi olarak bulunabilir (147). Bunlar; a-LC ve p-LC'dir.

İntravenöz yoldan uygulanan L-karnitin esas olarak renal yoldan atılır. Metabolik bileşen, reversibl olarak L-karnitin esterlerine dönüşümü dışında tamamen ihmal edilebilir düzeydedir. Buna karşılık oral uygulamayı takiben, L- karnitin bağırsak bakteri florası tarafından trimetilamin ve butirobetain açığa çıkacak şekilde yıkıma uğratılır. Sistemik dolaşıma hiçbir değişime uğramadan geçtiğinden ve ilaç miktarı yaklaşık %10-20 civarında olduğundan, oral yoldan uygulanan bir L- karnitin dozunun yaklaşık %80-90' ının eliminasyonundan bağırsak metabolizmasının sorumlu olduğu

düşünülebilir. Karnitinin fizyolojik dağılım hacmi, kaslarda karnitinin depolanmasından dolayı yüksektir (148).

L- karnitinin oral dozu 2 gr'dan fazla alınsa dahi bir yarar sağlamamaktadır çünkü karnitinin mukozal absorpsiyonunun 2 gr dozda doygunluğa ulaştığı görülmüştür (149).

L-karnitin kullanımı

Karnitin hücre sel enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Serbest uzun zincirli yağ asitlerinin hücre enerji üretimi için beta oksidasyona gidebilmek üzere mitokondri iç membranından mitokondri matriksine geçişinde esansiyel bir kofaktör olarak rol alır. L-karnitin beta oksidasyonu hızlandırarak asetil Koa miktarını artırır, potansiyel toksik asetil KoA metabolitlerini tamponlar ve asetil KoA/KoA oranını düzenler. Bu oran sitrik asit siklusu, glukoneogenez, üre siklusu ve yağ asit oksidasyonunda görev alan bir çok mitokondriyal enzim aktivitesinin düzenlenmesinde önemlidir (139, 150, 151). Karnitin sayılan bu önemli görevlerinin yanı sıra bir çok hücre içi metabolik olayda görev alır.

Bunları kısaca özetlersek ;

1-Dallı zincirli aminoasit (valin, lösin, izolösin) metabolizması

2- Keton cisimlerinin kullanımı

3-Peroksizomal beta oksidasyonu

4-Eritrosit membranda yağ asiti-fosfolipid dönüşümü

5-Yağ asit zincir kısaltma işlemlerinin yan ürünlerinin peroksizomlardan dışarı çıkarılması

6-Antioksidan etki, serbest radikal çöpçülüğü (151, 152).

L-karnitin, L-karnitinin kısa zincirli ester türevi olup vücutta en çok bulunan açilkarnitin türüdür. Bu karnitin türevi, L-karnitinin fizyolojik özelliklerini taşımasının yanı sıra içerdiği asetil grubu nedeni ile ,yüksek enerji metabolizması ve anabolik reaksiyonlar sırasında önemli bir asetil grubu donörü olarak görev alır ve normal mitokondriyal fonksiyonda stratejik bir rol üstlenir (147). L-karnitin, yağ asidi

oksidasyonu sırasında asetil Ko-A'nın mitokondriye geçişini hızlandırır, asetilkolin üretimine katkıda bulunur ve protein ve fosfolipid sentezini uyarır (146).

L-Karntin:Antioksidan, Antiapoptotik ve İmmünmodülatör Özellikleri

L-karnitin ve türevlerinin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu, *in vitro* ve *invivo* çalışmalarda kanıtlanmıştır. L-karnitin serbest uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyona gidebilmek üzere mitokondri matrisine geçişinde rol alır. Beta oksidasyon sonucu oluşan asetil KoA çok miktarda oksijenin tüketilip ATP üretildiği trikarboksilik asit siklüsüne girer. Böylelikle bu siklus sonunda H₂O'ya indirgenen oksijenin konsantrasyonu azalır ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu azalmış olur (153).

Hücre içi oksidatif hasar lipid peroksidasyonuna, fosfolipid yıkımına ve bu yolla serbest yağ asidi miktarının artışına neden olur (154, 155). Serbest uzun zincirli yağ asitleri hidrofobik anyonlar olup anyonik deterjanlarla benzer özellikler taşırlar ve doku düzeylerindeki artışları mitokondri de dahil olmak üzere hücre membran yapılarında ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açar (156, 157). Bu uzun zincirli serbest yağ asitleri mitokondrilerdeki voltaj bağımlı kanallarla etkileşimde bulunup membran geçirgenliğinde değişikliğe ve sitokrom c salınımına ve apoptoza yol açarlar (157-160). Serbest yağ asitlerinin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyonun karnitin tarafından engellendiği gösterilmiştir (157). Farklı hücre tiplerinde yapılan çalışmalar karnitin hücre membran geçirgenliğindeki değişiklikleri, apoptozu, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellediğini göstermiştir (157, 161, 162).

L-karnitin oksidatif stresi engeller, nitrik oksidi ve oksidatif hasardan korunmaya yönelik enzimlerin aktivitesini düzenler, bir çok mitokondriyal toksik ajana karşı koruyucu etki sağlar (163-165). Süksinat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin yanı sıra katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde koruyucu rol oynar (166). L-karnitin bir antioksidan olarak antioksidatif savunma mekanizmasındaki üç enzimin-glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz- peroksidatif hasardan korunmasında ve esasen serbest radikallerin neden olduğu yaşla meydana gelen değişikliklerin normal hale getirilmesinde önemli bir ajandır (167). Bir çalışmada yaşlı ratlara verilen L-karnitin güçlü bir antioksidan ve serbest radikal çöpçüsü olduğu, askorbik asit, glutatyon ve E vitamini gibi antioksidanların etkisini arttırdığı ve nöronlarda peroksidatif hasarın göstergesi olan lipofuksin birikimini azalttığı gösterilmiştir (152). L-karnitin propiyonil ester türü

olan propiyonil-L-karnitin ile yapılan başka bir çalışmada ise bu maddenin etkin bir antioksidan olduğu süperoksit çöçülüğü yaptığı ve DNA'yı kısmen koruyucu etkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır (168). Yakın zamanda ülkemizden bildirilen bir çalışmada L-karnitin, α -tokoferol ve troloks gibi referans antioksidanlarla karşılaştırılmış, lipid peroksidasyonunu önleyici etkisi ve antiradikal özellikleri bir kez daha kanıtlanmıştır (167).

Son zamanlardaki çalışmalar L-karnitin antioksidatif özellikleri yanında immünmodulator özellikleri de olduğunu göstermektedir. Karnitin tedavisinin yaşlı inflamatuvar hücrelerde kemotaktik ve fagositik aktiviteleri iyileştirdiği, astrositleri oksidatif stres ve inflamatuvar sitokin maruziyetinden koruduğu ve vitamin E ve folatla birlikte Alzheimer hastalığını önlemede faydalı olabileceği bildirilmiştir (169-171). Son dönemlerde karnitin antiinflamatuvar etkinliğini kanıtlamaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. L-karnitin kardiyoprotektif etkisinde inflamatuvar sitokinlerin rolünün çalışıldığı bir hayvan deneyinde L-karnitin uygulamasının interlökin-1 β , interlökin-6 ve TNF- α seviyelerini önemli oranda azaltarak inflamatuvar süreci zayıflattığı gösterilmiştir (172).

Başka bir çalışmada da ratlarda oluşturulan artrit modellerinde L-karnitin ile beraber α -lipoik asit uygulamasının TNF- α seviyelerini anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir (173). Kronik hemodiyaliz hastalarında yapılan başka bir çalışmada da intravenöz L-karnitin uygulamasının inflamatuvar süreçlerde artan bir belirteç olan serum C-reaktif protein (CRP) düzeyini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (174). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise sıçanlarda karnitin inaktif bir izomeri olan D-karnitin verilerek karnitin eksikliği oluşturulmuş ve beraberinde karboplatin verilerek karnitin eksikliğinin karboplatin nefropatisi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda ise karnitin eksikliğinin oksidatif hasarı ve TNF- α ve NO gibi inflamatuvar sitokinleri arttırarak karboplatin nefropatisini daha da arttırdığı gösterilmiştir (175).

Karnitin ve türevlerinin kanıtlanmış bu etkilerine ek olarak asetil L-karnitin güçlü nöroprotektif ve antiapoptotik özellikleri kanıtlanmıştır. Nöroprotektif özelliklerini antioksidan, antiapoptotik aktivite, intraselüler membranların stabilizasyonu ve kolinerjik nörotransmisyon yolu ile sağlamaktadır (146). Son

yıllardaki çalışmalarda asetil L-karnitinin apoptotik yollarda kaspaz 3 ve 9'u engelleyerek apoptozu etkin bir şekilde önlediği gösterilmiştir (176-178).

L-Karnitinin Primer ve Sekonder Eksiklikleri Ve Kullanım Alanları

Karnitin her ne kadar diyetle alınabiliyor ve endojen olarak sentezleniyor olsa da primer ve sekonder karnitin eksiklikleri görülebilir (139). Açlık, yaşlılık ve hamilelikte serumda serbest karnitin oranı azalmaktadır. Açıkarnitin/Serbest karnitin oranının değiştiği ve karnitin eksikliğinin görüldüğü diğer durumlar siroz, kronik böbrek yetmezliği, ciddi enfeksiyon, barsak rezeksiyonu, valproik asit tedavisi, diyabet, kalp yetmezliği, Alzheimer Hastalığı ve kanserdir (139,146). Anoreksi, kronik yorgunluk, kardiyovasküler hastalık, difteri, hipoglisemi, erkek infertilitesi, musküler myopati, Rett sendromu gibi durumlarda eksojen karnitin tedavisinin faydası gösterilmiştir. Karnitin tedavisinin hemodiyaliz ve kanser hastalarında kronik inflamasyon ve oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir (179, 180).

Yapılan bir çalışmada hemodiyalize giren hastalarda karnitin uygulamasının BUN, kreatinin ve fosfor gibi protein katabolizma ürünlerinin serum değerlerini anlamlı oranda düşürdüğünü saptanarak son dönem böbrek hastalığında karnitin kritik bir role sahip olduğu gösterilmiştir (181).

Asetil L-karnitinin nöroprotektif özelliklerinden dolayı nörolojik bozukluklarda kullanımının faydalı olabileceği, birçok çalışmada desteklenmiştir. Son zamanlarda, bu özelliklerinden dolayı Alzheimer Hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, depresyon, HIV enfeksiyonu, diyabetik nöropati, beyine ait iskemi ve reperfüzyon hasarı, alkolizm ve yaşlılık gibi klinik durumlarda kullanımı söz konusudur Ayrıca diyabette, antikanser ve antiretroviral tedavi alanlarda ağrı set noktasını azaltarak antihiperalezik etkisi olduğu gösterilmiştir (146). Karnitin piyasadaki satılan L-karnitin, asetil-L-karnitin ve propiyonil-L-karnitin formları mevcuttur (182). Günlük oral doz günde iki ya da üç kez doz başına 1-2 g olmak üzere toplam 2-6 g/gün olarak önerilmektedir. Çok az yan etki bildirilmekle beraber bu yan etkiler; mide bulantısı, kusma, abdominal kramp ve diyare gibi gastrointestinal etkilerdir (139).

L-Karnitin ve Kanser

Kanserli hastalarında yetersiz alım ya da kaşeksinin yanı sıra tedavi ve neoplastik süreçten kaynaklanan metabolik değişikliklerden dolayı karnitin eksikliği

görülebilmektedir (183). Bir çok çalışmada L-karnitin ve türevlerinin kanser hastalarında kanserin kendisinden ya da kemoterapi, immünoterapi gibi uygulanan tedavilerden kaynaklanan yorgunluğu (*cancer related fatigue-CRF*) önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır (184-186).

Kemoterapiye bağlı periferik nörotoksisitede karnitin kullanımı ile ilgili umut verici çalışmalar mevcuttur (187). Hayvan çalışmalarında antrasiklinlerin neden olduğu akut ve geç kardiyomyopatinin karnitin tedavisi ile anlamlı oranda önlendiği gösterilmiştir (188).

3.MATERYAL ve METHOD

3.1. Deney grupları ve tedavi protokolleri

Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Hayvan Laboratuvarı Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde Eylül 2014'de gerçekleştirildi. Çalışma ile Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (22.07.2013 tarihli etik kurul oturum no:2013/04-karar No:3). Çalışmada kullanılacak ratlar, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Barınağı'ndan temin edildi. Çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 28-32 haftalık 44 adet Swiss-Albino dişi rat kullanıldı. Ratlar 1 hafta önce laboratuvar koşullarına alınarak, 21°C - 24°C de 12 saatlik karanlık ve aydınlık sirkülasyonu şartları sağlandı ve standart rat yemi ile beslendi. (Daha önce hiçbir deneyde kullanılmamıştır).

Deney hayvanları 4 gruba ayrıldı;

1.grup (kontrol grubu): Ratlara çalışma boyunca (4 gün) intraperitoneal 1 ml saline

2.grup (L-karnitin grubu): 4 gün boyunca 200 mg/kg intraperitoneal L-karnitin

3.grup (akut pankreatit grubu): 4.gün 50 µg/kg intraperitoneal serulein

4.grup (intraperitoneal L-karnitin +serulein grubu; tedavi grubu): 4 gün boyunca 200 mg/kg intraperitoneal L-karnitin verildikten sonra 4.gün 50 µg/kg intraperitoneal serulein uygulandı.

Her grup 11'er rattan oluşacak şekilde 44 deney hayvanı kullanılmıştır. 4 gruba ayırdığımız ratlardan; 1.grup 1ml normal salin intraperitoneal (ip) enjekte edildi.

2.gruba 1ml'de 200 mg/kg l-karnitin olacak şekilde serum fizyolojik ile sulandırılarak, 4 gün boyunca her gün 1'er defa ip enjekte edildi. 3.grup ; akut pankreatit yapılacak olan gruba 0-6. saatlerde bir saatlik arayla toplam 6 kez 50 µg/kg serulein, distile su içerisinde çözülerek 1ml'lik intraperitoneal enjeksiyonlar yapıldı. 4.grup tedavi grubuna 1ml'de 200mg/kg l-karnitin olacak şekilde serum fizyolojik ile sulandırılarak, 4 gün boyunca her gün 1'er defa ip enjekte edildikten sonra serulein her saat başı toplam 6 kez 50 µg/kg serulein distile su içerisinde çözülerek 1ml'lik intraperitoneal enjeksiyonlar yapıldı.

Ratlara son serulein enjeksiyonundan 6 saat sonra ötanazi öncesi anestezi altında (40 mg/kg ketamin) kalplerinden enjektör ile yaklaşık 1-2 ml kan alındıktan sonra yüksek doz anestezi altında sakrifiye edildiler ve hızlıca farelerin batını açılıp pankreas dokusu çıkarıldı. Pankreas dokuları ikiye bölünüp biri histopatolojik çalışma için %10'luk formole konuldu, diğer parçası serum fizyolojik içinde eppendorf tüplere koyularak deney sonlandırılmıştır.

3.2. Pankreas Dokusunun Hazırlanması

Ratlar 4 gün sonunda genel anestezi altında servikal dekapitasyonla sakrifiye edildi. Tüm operasyonlar steril olmayan temiz koşullarda yapıldı. Karın alt kısmına 3-4 cm insizyon yapılarak batına girildi. Pankreas dokusu mide-duodenum distalinden rezeke edilerek salin solusyonu hafifçe temizlendi.

Kontrol grubu dokusu makroskopik görünümü



Akut pankreatit grubu makroskopik görünümü



3.3. Makroskopik-Mikroskopik Analiz

Çıkarılan pankreas örnekleri iki parçaya ayrıldı. Parçalardan biri %10'luk formaldehit içine konularak histopatolojik tetkike gönderildi. Diğer parçalar pankreas dokusunda miyeloperoksidaz, glutatyon, nitrit oksit, malondialdehit, IL-1, IL-6, IL-10,

TNF-alfa düzeylerine bakılmak üzere içinde saline bulunan 2 ml'lik ependorf tüplerine konarak + 4 °C'ye koyuldu.

Tüm dokular %10'luk formalin solusyonu içerisinde 24 saat fiske edildi, bu işlemden sonra ototeknikon cihazında (Leica ASP300) doku takip işlemine alındı. Yaklaşık olarak 16 saatte doku takip işlemi tamamlanan dokular parafin bloklara gömüldü. Bu bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler elde edildi ve hematoksilin eosin (H&E) ile iki kez boyandı. Daha sonra doku kesitleri mikroskopik olarak incelendi. İncelemeler sırasında histolog dokuların hangi gruptan alındığını bilmiyordu.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Diğer pankreas örnekleri eppendorf tüplerinden çıkarıldıktan sonra 0.25 M soğuk sukroz içerisinde homojenize edildi ve 14000 rpm'de santrifuj yapıldı. Oluşan supernatanda ise biyokimyasal parametreler çalışıldı. Serumda amilaz, lipaz aktiviteleri kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü (*Biochemical Enterprise, Milano-Italy*). Serumda kalsiyum düzeyleri calcium arsenoza III kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçülmüştür(*Biochemical Enterprise, Milano-Italy*). Pankreas dokusunda glutasyon düzeyi kolorimetrik yöntem kullanılarak (*BioVision, USA*), miyeloperoksidaz, nitrik oksit, malondialdehit, süperoksid dismutaz, katalaz ölçüldü. Yine pankreas dokusunda ölçülen IL-1, IL-6, IL-10, TNF-alfa düzeyleri elisa yöntemiyle ölçüldü (*Boster, USA*).

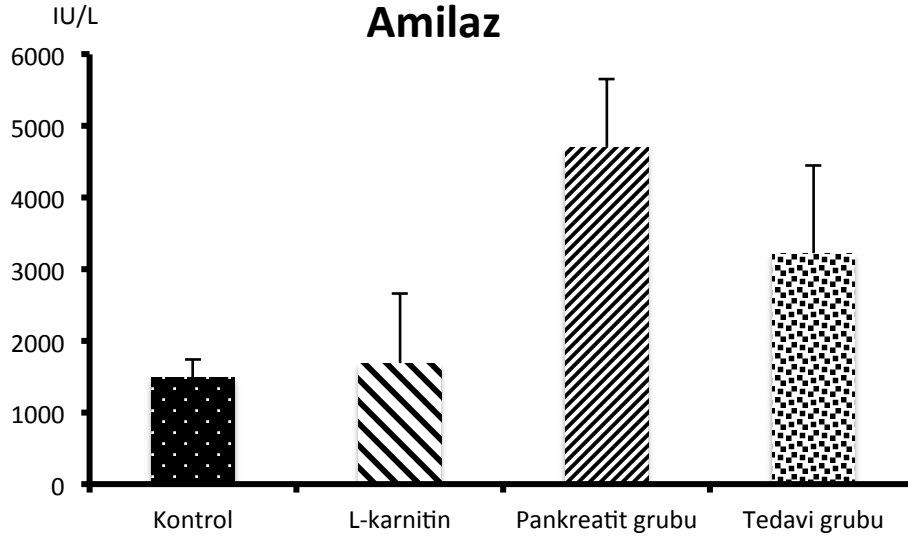
3.4. İstatiksel Analiz

İstatistik değerlendirme; bilgisayar ortamında, statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22.0 versiyon) programında yapıldı. Sonuçlarımız ortalama ± standart sapma şeklinde verildi. Grupların biyokimyasal parametreleri karşılaştırılması için One Way Anova ve Post-Hoc testi (Tukey) kullanıldı. Her iki test içinde p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Serum Amilaz Düzeyleri

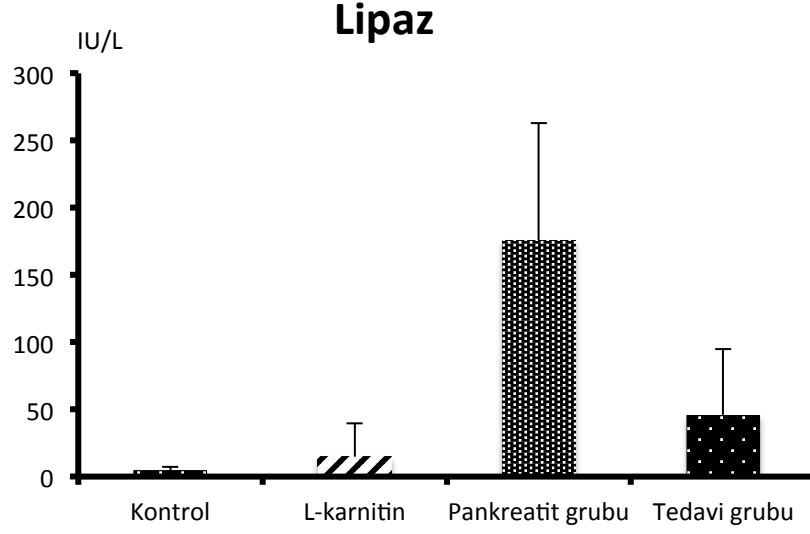
Pankreatit grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında amilaz düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı izlendi ($p<0.05$). Tedavi grubunda ise, pankreatit grubuna kıyasla amilaz aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı izlendi ($p<0.05$), (Şekil-5). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında L-karnitin plazma amilaz aktivitesi üzerine etkisi hemen hemen aynıydı (Şekil-5).



Şekil-5: L-karnitin plazma amilaz aktivitesi üzerindeki etkileri

4.2. Serum Lipaz Düzeyleri

Pankreatit grubuna uygulanan serulein, lipaz düzeyinde kontrol grubuna kıyasla 10 kat daha fazla artışa neden oldu. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tedavi grubunda L-karnitin plazma lipaz aktivitesini, pankreatit grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı izlendi ($p<0.05$), (Şekil-6). L-Karnitin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipaz aktivitesi üzerine benzer etki gösterdi (Şekil-6).



Şekil-6: L-karnitin'in plazma lipaz aktivitesi üzerindeki etkileri

4.3. Serum Kalsiyum Düzeyleri

Gruplar arasında kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamadı.

4.4. Pankreas Dokusunda Çalışılan Parametreler

4.4.1. Oksidatif stress parametreleri

Miyeloperoksidaz: Pankreatit grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, MPO düzeylerinde artış saptandı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi grubunda pankreatit grubuna kıyasla MPO düzeylerinde azalma saptanmasına rağmen, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Nitrik Oksit: Pankreatit grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, NO düzeylerinde artış saptandı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi grubunda pankreatit grubuna kıyasla NO düzeylerinde azalma saptanmasına rağmen, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Malondialdehit: Pankreatit grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, MDA düzeylerinde artış saptandı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi grubunda ise MDA düzeylerinde beklenen azalma saptanmadı.

Tablo-5: L-karnitin'in doku MPO, NO, MDA üzerindeki etkileri

	Kontrol (n=11)	L-karnitin (n=11)	Pankreatit (n=11)	Tedavi (n=11)
MPO	12,97 ± 5,1	12,15 ± 4,6	16,8 ± 7,3	14,38 ± 6,7
NO	0,12 ± 0,26	0,08 ± 0,08	0,37 ± 0,2	0,20 ± 0,09
MDA	1,7 ± 2,3	1,3 ± 0,7	2,2 ± 1,4	2,4 ± 1,2

4.4.2. Sitokinler

IL-1: Pankreatit grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, IL-1 düzeylerinde artış saptandı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi grubunda pankreatit grubuna kıyasla IL-1 düzeylerinde azalma saptanmasına rağmen, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

IL-6: Pankreatit grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, IL-6 düzeylerinde artış saptandı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi grubunda ise pankreatit grubuna kıyasla beklenen azalma saptanmadı.

IL-10: Pankreatit grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, IL-10 düzeylerinde artış saptandı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi grubunda ise pankreatit grubuna kıyasla artma saptanmasına rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TNF- α : Pankreatit grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, TNF- α düzeylerinde beklenen artış saptanmadı. Pankreatit ve tedavi grubunda TNF- α düzeylerinde gözlenen azalma, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo-6: L-karnitin dokudaki IL-1 / 6 / 10 ve TNF- α üzerindeki etkileri

	Kontrol (n=11)	L-karnitin (n=11)	Pankreatit (n=11)	Tedavi (n=11)
IL-1	22,52 \pm 9,6	18,9 \pm 6,4	26,6 \pm 9,2	24,3 \pm 14
IL-6	88,75 \pm 35,5	88,64 \pm 35,5	124,49 \pm 50,3	130,99 \pm 82,7
IL-10	19,42 \pm 35,5	20,04 \pm 26,3	64,07 \pm 67,2	80,16 \pm 98,6
TNF- α	27,96 \pm 16,10	13,72 \pm 12,7	7,9 \pm 6,6	6,31 \pm 7,9

4.4.3. Antioksidan parametreler

Gruplar arasında pankreas dokusunda çalışılan SOD, CAT ve GSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Tablo-7: L-karnitin dokudaki SOD, CAT, GSH üzerindeki etkileri

	Kontrol (n=11)	L-karnitin (n=11)	Pankreatit (n=11)	Tedavi (n=11)
SOD	13,8 \pm 5,9	14,5 \pm 7,7	13,57 \pm 6,3	13,06 \pm 7,8

CAT	2,72 ± 1,1	4,67 ± 2,6	3,23 ± 2,4	3,24 ± 3,9
GSH	1,4 ± 0,5	1,2 ± 0,9	1,4 ± 1,0	1,11 ± 0,8

4.5. Histopatolojik İnceleme

Makroskopik olarak serulein nispi pankreas ağırlık oranını arttırdı ve doku ödemi açık bir biçimde gözlemlendi. Ancak önceki çalışmalar doğrultusunda, serulein supramaximal dozda verilmesine rağmen akut pankreatit bulguları histopatolojik olarak belirgin değildi; serulein verilmesi asinüslerde hafif atrofi ve interasiner yüzeylerde artış, hafif vakuolizasyon/ödem, minimal lökosit infiltrasyonuna neden oldu . Bu bulgular kontrol ve tedavi grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Akut pankreatitin spesifik bir tedavisi yoktur. Bu durum, çok sayıda faktörün işin içine girdiği kompleks bir patofizyolojiyi düşündürür. Hastalığın patogenezindeki multiple basamakları hedef alan bir veya birden fazla teröpatik ajanın tek başına ya da kombinasyonunu içeren alternatif tedavi stratejileri araştırılmalıdır. Bu tedavi stratejilerini araştırma ve geliştirmekte serulein ile indüklenmiş akut pankreatit modeli yaygın olarak kullanılan bir modeldir (189).

Akut pankreatit, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olup çoklu organ yetmezliğine neden olabilen bir hastalıktır. Her ne kadar akut pankreatitin patogenezini tam olarak keşfedilmemişse de, sindirim enzimlerinin otodijesyona ve doku nekrozuna yol açacak şekilde pankreas içi aktivasyonu hastalığın esas uyarıcı olmaya devam etmektedir (190). Reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) ve inflamatuvar sitokinlerin lokal salınımının ve inflamatuvar hücrelerin pankreas içerisinde sekestrasyonunun genellikle hem pankreatit hem de bununla ilişkili çoklu organ yetmezliğinin gelişiminde erken ortaya çıkan önemli olaylar olduğuna inanılmaktadır (4). Seruleinin pek çok yönden insan fenotipine benzeyen bir akut pankreatit için en uygun model olduğu düşünülmektedir. Seruleinin hangi mekanizma ile akut pankreatite neden olduğunu anlamak zordur. Yine de, hücre içi antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak düzeyde serbest radikallerin üretimi burada bir rol oynuyor gibi

görülmektedir. Bu radikaller hücre membranlarını tahrip ederler ve böylece sindirim enzimlerinin ve hücresel proteinlerin interstisyuma salınmasına neden olurlar. Bundan sonra, polimorfonükleer infiltrasyon ve kompleman aktivasyonunun da aralarında bulunduğu bir olaylar dizgesi pankreas harabiyetine yol açar (3).

Çalışmalarda L-karnitin antioksidatif ve serbest radikal süpürücü etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (191, 197). L-karnitin ve esterleri, reaktif oksijen radikallerinin oluşmasını engeller ve hücreleri peroksidatif stresten korurlar (191, 197, 198, 201, 202, 203). Lipid peroksidasyonu sonucu MDA artışına neden olan iskemi-reperfüzyon hasarı (192-197), adriamisin (202, 203) ve DOX nedenli kardiyomiyopati (201, 204, 205) ve miyokard infarktüsü (206) gibi pek çok patolojik durumda L-karnitin ve türevlerinin koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, L-karnitin uygulamasının ratlarda PAF-nedenli inflamasyonda süperoksit anyon oluşumunu azalttığı (207), serbest radikal süpürücü etkisi ile nöroprotektif (208, 209) rol oynadığı bilinmektedir.

L-karnitin membran oluşumu ve bütünlüğü için gereken fosfolipid sentezini artırmakta ve fosfolipidlerin reaçilasyonu tarafından membran tamirinde önemli görev almaktadır. Son yapılan çalışmalarda, L-karnitin lipit peroksidasyonunun son ürünü olan lipofüksinlerin, yaşlanmaya bağlı artışını önlediği kanıtlanmıştır (210). p-LC, ROM (Reaktif oksijen metabolitleri) tarafından oluşturulan lipit peroksidasyonuna karşı düşük dansiteli lipoproteinleri ve eritrositleri korur(211). Pola ve ark. (212), p-LC'nin vaskülopatik cilt ülserlerinin regresyonunda rolü olduğunu rapor etmişlerdir. Üstelik L-karnitin stres, immobilizasyon (191) ve gastrik iskemi reperfüzyon (198) ile oluşturulan mide mukozası hasarında antioksidan etkisi aracılığıyla mukozal lezyon oluşumunu önlediği gösterilmiştir.

L-karnitin serbest oksijen radikallerini süpürücü etkisi birçok çalışmada ortaya konulmuştur (192-198). L-karnitin Fenton reaksiyon sisteminde hidroksil radikalının oluşmasını inhibe eder. Hidroksil radikalının oluşması için gerekli demiri şelasyona uğratar (213). Ayrıca ksantin oksidaz sistemine bağlı serbest oksijen radikallerinin oluşmasında L-karnitin koruyucu etkisi Di Giacomo tarafından gösterilmiştir (214).

Birlikte ele alındığında, bu çalışmanın esas amacı L-karnitin, antioksidatif ve serbest radikal süpürücü etkisiyle swiss albino ratlarda, serulein ile oluşturulan akut pankreatite karşı olası bir koruma sunup sunmayacağını araştırmaktır. Akut pankreatitin

deneysel modeli hayvanların morfolojik ve biyokimyasal olarak çok iyi karakterize edilmiş serulein ile supramaksimal dozda uyarılması ile geliştirildi. Makroskopik olarak serulein nispi pankreas ağırlık oranını arttırdı ve doku ödemi açık bir biçimde gözlemlendi. Ancak önceki çalışmalar doğrultusunda, serulein supramaksimal dozda intraperitoneal verilmesine rağmen akut pankreatitin histopatolojik bulguları asinüslerde hafif atrofi ve interasiner yüzeylerde artış, vakuolizasyon, ödem ve minimal lökosit infiltrasyonu olarak gözlemlendi ve bu sonuç kontrol ve tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Halbuki literatürde seruleinin 20 µg/kg dozunda sc verilerek, oluşturulan akut pankreatitte, histopatolojik bulguların istatistiksel anlamlı olduğu deneysel modeller bulunmaktadır (215-217).

Serulein, plazma amilaz aktivitesini kontrol değerlere kıyasla yaklaşık iki kattan fazla olmak üzere anlamlı bir şekilde yükselttiği, daha önceki benzer pek çok çalışma ile uyumluydu (217–219). Seruleinin plazma lipaz aktivitesini normal değerlere kıyasla on kattan daha fazla olmak üzere anlamlı bir şekilde yükseltmesi, daha önceki çalışmalardaki bulgular ile uyum içerisindedir (220–222). L-Karnitin aynı zamanda daha önce seruleinin yükselttiği amilaz ve lipaz düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttı.

Seruleinin bu çalışmada plazma kalsiyum düzeylerini belirgin bir şekilde azaltmadı. Oysaki serulein verilmesinden sonra hipokalsemi olduğu sıklıkla bildirilmiştir (223). Bu azalmanın nedeni, lipaz enziminin artmış aktivitesinin trigliseridlerin bozunmasını arttırarak serbest yağ asitlerini artırmasıdır (224). Böylece bağlı kalsiyum artarken serbest kalsiyum formları azalır (224). Bizim çalışmamızda kalsiyum düzeylerinde azalmanın saptanmama nedeni, lipaz enziminin serbest yağ asitlerini arttıracak kadar yeterli süre beklenmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Miyeloperoksidaz aktivitesini, pankreas dokusunun lökositlerle infiltrasyonunu gösteren bir ölçüt olarak kabul eden daha önce yapılmış pek çok çalışma mevcuttur (225–227). Çalışmamızda pankreatik miyeloperoksidaz aktivitesinde serulein verilmesinden sonra kontrol grubuna kıyasla bir artış saptandı. Ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı saptanmamasının nedeni histopatolojik olarak da minimal lökosit infiltrasyonunun saptanması olabilir. L-karnitin ile yapılan ön tedavi grubunda ise pankreatik miyeloperoksidaz aktivitesi yalnızca serulein verilen gruba kıyasla belirgin bir şekilde azalmadı. Halbuki, karnitinin azaltılmasını takiben parasetamol

veya karboplatin ile uyarılmış ratlara karnitin ile destek tedavisi yapılması miyeloperoksidaz aktivitesini belirgin bir şekilde azaltmıştır (228-229).

Bir reaktif serbest radikal olan nitrik oksid inflamatuvar yanıtta aktive olmuş nötrofillerin ve makrofajların neden olduğu sitotoksositeye aracılık eder. Aynı zamanda, nitrik oksidin akut deneysel pankreatitte oksidatif strese katkıda bulunduğu da bildirilmiştir (230). Fakat serulein pankreasın nitrik oksid düzeyini normal değerlere kıyasla anlamlı bir şekilde yükseltmedi. Oysaki Sugiyama ve arkadaşları (231) endojen nitrik oksidin, serulein pankreatitindeki ödemin erken safhalardaki gelişiminde çok önemli olan bir inflamatuvar mediatör olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın nedeni serulein ile oluşturduğumuz pankreatitte oksidatif stresin histopatolojik bulguları belirginleştirecek düzeyde oluşmamasından kaynaklanabilir. Serulein verilmeden önce L-karnitin ile yapılan ön tedavi grubunda ise nitrik oksid düzeyi, yalnızca serulein ile uyarılmış ratlara kıyasla anlamlı derecede azalmadı. Oysaki Sayed-Ahmed ve arkadaşları (232) L-karnitinin bleomisin ile uyarılmasını takiben akciğer dokusundaki total nitrik oksid düzeyini azaltabildiğini gösterdiler.

Seruleinin malondialdehid düzeylerini hafif düzeyde artırması istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. L-karnitin ile oluşturulan ön tedavi grubunda da MDA düzeylerinde azalma saptanmadı. Oysaki oksidan/antioksidan dengesinde olması beklenen bu değişiklik daha önceki çalışmalarda gözlenmiştir ve akut pankreatite eşlik eden inflamatuvar dizgenin gelişiminden sorumlu tutulabilir (233, 234). Gerçekten de, serbest radikal oluşumu ve artmış lipid peroksidasyonu ile oksidatif stresin akut pankreatitin patogenezi ile ilişkili olduğu ima edilmiştir (235). Bu sonuç yine modelimizde oksidatif stresin yeterli düzeyde oluşturulamaması ile ilişkilendirilebilir.

Antiinflamatuvar sitokinlere bakıldığında, serulein verilmesinden önce L-karnitin ile yapılan ön tedavide IL-10'da, yalnızca serulein ile uyarılmış gruba kıyasla olan artış görüldü, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Proinflamatuvar sitokinlere bakıldığında da, IL-6, IL-1 düzeylerinde beklenen azalma olmadı. Hatta beklenenin aksine, tedavi ve pankreatit gruplarında, kontrol grubuna kıyasla TNF- α düzeyinde benzer oranda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Bunun nedeni açıklığa kavuşturulamadı. Birçok çalışmada karnitinlerin antioksidan ve serbest radikal süpürücü etkisinin olduğu gösterilmiş, bu etkilerini reaktif oksijen metabolitlerini

(ROM)'ni süpürerek, hücrel süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSPHx) enzimlerini ve hücrel glutatyonu (GSH) artırarak ortaya çıkardıkları ileri sürülmüştür. Ancak seruleinden önce L-karnitin verilmesi pankreatik SOD, CAT, GSH'i yalnızca serulein verilen gruba kıyasla belirgin bir şekilde arttırmadı. Halbuki ratlarda bleomisin ile oluşturulan pnömopati (232) ve radyasyonla oluşturulan oksidatif streste (236) L-karnitinin antioksidan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda supramaximal dozda ve benzer sürelerde verilen seruleine rağmen histopatolojik olarak asinüslerde hafif atrofi ve interasiner yüzeylede artış, hafif vakuolizasyon/ödem, minimal lökosit infiltrasyonu saptandı. Oksidatif stres parametrelerinde ve sitokinlerde de artış saptanmış olup bu artış histopatolojik bulgulara paralel şekilde istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Pankreatit ve tedavi grubunda biyokimyasal parametrelerden sadece amilaz-lipaz değerlerinde anlamlı değişikliğin olması düşündürücüdür. Histopatolojik ve biyokimyasal parametreler birlikte değerlendirildiğinde modelimizde oksidatif stresin şiddetli pankreatit oluşturacak düzeyde olmadığı gözlemlendi. Belki de yeterli düzeyde oksidatif stresin oluşmaması, l-karnitinin antioksidan etkisini de net olarak değerlendirememize yol açtı. Bu sonuçlar bize deneysel modellerde akut pankreatit oluşumu için farklı doz ve sürelerde serulein ve yine ön tedavi için farklı doz ve sürelerde l-karnitinin uygulanacağı çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterdi.

7.KAYNAKLAR

1. Vonlaufen A, Wilson JS, Apte MV. Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:1339–48.
2. William E. Fisher, Dana K. Andersen, Richard H. Bell, Ashok K. Saluja. Pancreas. In: F. Charles Brunicaardi, ed. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. 2005:p.1221-96.
3. Yu JH, Lim JW, Namkung W, Kim H, Kim KH. Suppression of caerulein-induced cytokine expression by antioxidants in pancreatic acinar cells. Lab Invest

2002;82:1359–68.

4. Zeybek N, Gorgulu S, Yagci G, Serdar M, Simsek A, Kaymakcioglu N et al. The effect of ginkgo biloba extract (EGb 761) on experimental acute pancreatitis. *J Surg Res* 2003;115:286–93.
5. Poch B, Gansauge F, Rau b, Wittel U, Gansauge S, Nüssler AK, Schoenberg M, Beger G: the role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: Mediators of local destruction and activators of inflammation. *FEBS Lett* 1999; 461: 268-72.
6. James R.A. Skipworth and Stephen P. Pereira. *Acute Pancreatitis*. Lippincott Williams & Wilkins 2008; 14(1): 172-8.
7. Küçüktülü U, Alhan E, Erçin C, Çinel A, Çalik A. Effects of octreotide on acute pancreatitis of varying severity in rats. *Eur J Surg* 1999; 165: 891-6.
8. Mann D, Hershman M, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81: 890-3.
9. Banerjee A, Kaul A, Bache E, Parberry A, Doran J, Nicholson M. An audit of fatal acute pankreatitis. *Postgrad Med J* 1995; 71: 472-5.
10. Grönroos J, Nylamo E. Mortality in acute pancreatitis in Turku University central Hospital 1971-1995. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46: 2572-4.
11. Zara Cooper, Stanley W. Ashley. *The Pancreas*. In: John L. Cameron, ed. *Current Surgical Therapy* 9th ed.2008: p.473-80.
12. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198-210.
13. Barie P. A critical review of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 172(6): 38-43.
14. Steer M. Primary intracellular events in pancreatitis. In: Büchler M, Uhl W, Friess H, Malfertheimer P. (eds). *Acute pancreatitis, novel concepts in biology and treatment*. Berlin-Vienna, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1999: 4-12.
15. Rattner DW. Experimental models of acute pancreatitis and their relevance to human disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219: 6.
16. Banerjee A, Kaul A, Bache E, Parberry A, Doran J, Nicholson M. An audit of fatal acute pankreatitis. *Postgrad Med J* 1995; 71: 472-5.
17. Esrefoglu M, Gul M, Ates B, Batcioglu K, Selimoglu M. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced acute pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol* 2006;12:259–64.

18. Grönroos J, Nylamo E. Mortality in acute pancreatitis in Turku University central Hospital 1971-1995. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46: 2572-4.
19. Zara Cooper, Stanley W. Ashley. The Pancreas. In: John L. Cameron, ed. *Current Surgical Therapy* 9th ed. 2008: p.473-80.
20. Arafa HM, Sayed-Ahmed MM. Protective role of carnitine esters against alcohol-induced gastric lesions in rats. *Pharmacol Res* 2003;48:285-90.
21. Sima AA. Acetyl-l-carnitine in diabetic polyneuropathy: experimental and clinical data. *CNS Drugs* 2007;1:13-23.
22. Zhang H, Jia H, Liu J, Ao N, Yan B, Shen W *et al.* Combined R- α -lipoic acid and acetyl-l-carnitine exerts efficient preventative effects in a cellular model of Parkinson's disease. *J Cell Mol Med* 2008; DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00390.
23. Calabrese V, Ravagna A, Colombrita C, Scapagnini G, Guagliano E, Calvani M *et al.* Acetyl carnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: involvement of the transcription factor Nrf-2. *J Neurosci Res* 2005;79:509-21.
24. Banks P.A., Genof S.G., Chang F.K.; Bacteriologic Status of Necrotic Tissue in Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas*, 1990; 5: 330-333.
25. Rollan, A., Guzman, S., Pimental, F. Catabolism of Chylomicron Remnants in Patients with Previous Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 1990; 98: 1649-1654.
26. Ster, M.C., Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Digestion*, 1997; 58 (Suppl) : 46-49.
27. Vogel JD, Yeo CJ. Acute pancreatitis. Ed: Zuidema GD, Yeo CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract, 5th ed. W.B.Saunders Company, 2002; 9-25.
28. 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.
29. O.Kesler, Akut pankreatit tedavisine erken kolelisitektominin yeri, GCU tezi- 212.174.46.149
30. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In: Sabiston DC, editor. *Sabiston Textbook of Surgery*. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.116-125.
31. Guyton AC. Pancreas. *Textbook of medical physiology* 6th ed. London: W.B.Saunders company; 1981.
32. Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surgery* 1995; 82; 6-13.
33. Stanley L. Robbins, Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar, Robbins Basic Pathology, 2003;7:

635-657.

34. Bradley EL 3rd: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg, 1993; 128: 586-590.
35. Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P Jr, Farnell MB, Johnson CD: Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. Br J Surg, 1991; 78: 576-581.
36. Banks, P.A.: Acute Pancreatitis: Medical and Surgical Manangement. AM. J. Gastroenterol, 1994;89 (Suppl) :75-78.
37. Madhav Bhatia, Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004; 286: G189-196.
38. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, et al. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis epidemiology, etiology, natural history and outcome predictors in acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006;13:10-24.
39. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? Dig Dis Sci, 2001; 46(11):2470-4.
40. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? Pancreas, 2002; 25(4):411-12.
41. Menecier D, Pons F, Arvers P, Corberand D, Sinayoko L, Harnois F, Moulin O, Thiolet C, NizouC, Farret O. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. Gastroenterol Clin Biol, 2007;31 (8-9 Pt 1):664-7.
42. Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstone Pancreatitis Biliary Tract Pathology in Relation to Time of Operation American Surgical Association, 1981; 22-24.
43. Akut pankreatit İçinde Sayek İ(yazar). Temel cerrahi. Ankara: Günes Kitabevi,2004;1409-1416.
44. Norbert S ve ark. The role of biliary obstruction in the pathogenesis of acute pancreatitis in the opossum. Surgery, 1986; 99:686-693.
45. Chowdhury P, Gupta P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. World J Gastroenterol, 2006; 14;12(46):7421-7.
46. Scuro A.L., Angelini, G., Cavallini, G. Late out come of acute pacreatitis. In: Pancreatitis: Consepts and Clasifikasion. Proceeding of secend interntional symposium on clssifikasion of pancreatitis in Marseilles, March 28-30, 1984; s.403.

47. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Jin CX, Kondo T. Clinical evidence of pathogenesis in chronic pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002; 9 (6):669-74.
48. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi, İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; 239-262.
49. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2003;36(1):54-62.
50. Lehman GA, Sherman S. Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 1995; 5(1):145-70.
51. Clavien P-A, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989a; 76: 1234-43.
52. Neoptolemos J, Kemppainen E, Mayer J, Fitzpatrick J, Raraty M, Slavin J, Beger H-C, Hietaranta A, Puolakkainen P. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-60.
53. Lerch M, Saluja A, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer M. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology* 1992; 103: 205-13.
54. Steer M. The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis *Pancreas* 1998; 17: 31-7.
55. Giroir B, Pancreatitis, cytokines, and SIRS: De Ja vu all over again? *Crit Care Med* 1999; 27: 680-1.
56. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83.
57. Gross V, Leser H, Heinisch. Inflammatory mediators and cytokines- New aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 1993; 40: 522-30.
58. McKay C, Imrie C, Baxter J. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(219): 32-6.
59. Widdison A, Cunningham S. Immune function early in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 633-6.
60. Ikei S, Ogawa M, Yamaguchi Y. Blood concentrations of polymorphonuclear leukocyte elastase and IL-6 are indicators for the occurrence of multiple organ

- failures at the early stage of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1274-83.
61. Lasser A. The mononuclear phagocytic system: a review. *Human Pathol* 1983; 14: 108-126.
 62. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation *Int J Pancreatol* 1988; 3: 105-12.
 63. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. *Temel Histoloji, İmmün Sistemin İşlev ve Bozuklukları*, 2007, 1st ed.p.21-62.
 64. Acioli J, Isobe M, Kawasaki S. Early complement system activation and neutrophil priming in acute pancreatitis: Participation of trypsin. *Surgery* 1997;122: 909-17.
 65. Davies M, Hagen P. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84: 920-35.
 66. William E. Fisher, Dana K. Andersen, Richard H. Bell, Ashok K. Saluja. Pancreas. In: F. Charles Brunicaardi, ed. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th ed. 2005:p.1221-96.
 67. Schölmerich J, Schumichen C, Lausen M, Gross V, Leser H, Lay L, Farthmann E, Gerok W. Scintigraphic assessment of leukocyte infiltration in acute pancreatitis using technetium-99m-hexamethyl propylene amine oxine as leukocyte label. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 65-70.
 68. Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. In: Zuiiderma GD, ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 4th ed. W.B.Saunders Company 1996.p.18-37.
 69. Fisman E. Z, Morto M, Tenenbaum A. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovascular Diabetology*; 2: 1-10, 2003.
 70. Keen LJ. The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor genepolymorphism. *Transpl Immunol*; 10: 143-6, 2002.
 71. Onat T, Emerk K, Sözmén E. *İnsan Biyokimyası*. 2002; 12:557-569.
 72. Tokgöz G. Sitokinler. *Klinik immünoloji*.1997; 11:85-100.
 73. Hibi M, Nakajima K, Hirano T. IL-6 cytokine family and signal transduction: amodel of the cytokine system. *Journal of Molecular Medicine*. Volume 74, Number1 / January, 1996.
 74. Baumann H. Wang Y. Morella KK. Complex of the soluble IL-11 receptorandIL-11 acts as IL-6- type cytokine in hepatic and nonhepatic cells. *J Immunol*;284-290, 1996.

75. Signorelli SS, Mazzarino MC, Di Pino L, Malaponte G, Porto C, Pennisi G, Marchese G, Costa MP, Digrandi D, Celotta G, Virgilio V. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNF α), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. *Vasc Med*; 8(1):15-9, 2003.
76. Kathleen D, Sarah L. G, Mark A G. JAK/STAT signaling by cytokine receptors. *Immünoloji Current Opinion in Cilt 10: Sayı 3 Sayfa 271-278*, 1998.
77. Le T, Leung L, Carroll WL, Schibler KR. Regulation of interleukin-10 gene expression: possible mechanisms accounting for its upregulation and for maturational differences in its expression by blood mononuclear cells. *Blood*; 89: 4112-9, 1997.
78. Ji J. D, Kim H. J, Rho Y. H, Choi S. J, Lee Y. H, Cheon H. J, Sohn J, Song G.G. Inhibition of IL-10-induced STAT3 activation by 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂. *Rheumatology*; 44:983–988, 2005.
79. Wehinger J, Gouilleux F, Groner B, Finke J, Mertelsmann R, Weber-Nordt RM. IL-10 induces DNA binding activity of three STAT proteins (Stat1, Stat3, and Stat5) and their distinct combinatorial assembly in the promoters of selected genes. *FEBS Lett*; 394: 365-70, 1996.
80. Van Deventer S.J.H, Van Der Poll T. Interleukin-10: A Cytokine with Multiple Anti-Inflammatory and Some Proinflammatory Activities. In: Ciliberto G, Svino R, editors. *Cytokine Inhibitors*. New York: Marcel Dekker Inc. P.33-51, 2000.
81. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E: Undetected fatal acute pancreatitis: Why is the disease so frequently overlooked?. *Am J Gastroenterol* 1991;86:322.
82. Bohidar NP, Garg PK, Khanna S, et al: Incidence, etiology and impact of fever in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:9.
83. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV: Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85;356.
84. Gullo L: Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000;20;158.
85. Kimmel P, Tenner S, Habwe VQ, et al: Trypsinogen and other pancreatic enzymes in patients with renal disease: A comparison of high efficiency hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pancreas* 1995;10;325.
86. Sachdeva CK, Bank S, Greenberg R, et al: Fluctuations in serum amylase in patients with macroamylasemia. *Am J Gastroenterol* 1995;90;800.
87. Gwodz GP, Steinberg WM, Werner M, et al: Comparative evaluation of the

- diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta* 1990;187;243.
88. Sandler RS, Everhardt JE, Donowitz M, et al: The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002;122;1500.
 89. Pezzilli R, Billi P, Migliori M, et al: Clinical value of pancreatitis-associated protein in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92;1887.
 90. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al: Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93;738-44.
 91. Leese T, Shaw D, Holliday M: Prognostic markers in acute pancreatitis: Can pancreatic necrosis be predicted. *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70;227.
 92. Wilson C, Health DI, Imrie CW: Prediction of outcome in acute pancreatitis: A comparative study of APACHE-II, clinical assessment and multiple factor scoring system. *Br J Surg* 1990; 77;1260.
 93. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE: Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993;14;1.
 94. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al: The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population based study. *Gut* 2008; 57;1698-703.
 95. Brown A, Orav J, Banks PA: Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:367.
 96. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, et al: Hemoconcentration: An early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96;2081.
 97. Mayer AD, McMahon MJ, Bowen M, et al: C reactive protein: An aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 1984;37;207.
 98. T.L.Bollen, H.C.Van Santvoort. M.G.Besselink. The Atlanta Classification of Acute Pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2008; 95: 6-21.
 99. Choudari CP, Fogel EL, Sherman S, et al: Idiopathic pancreatitis: yield of ERCP correlated with patients age. *Am J Gastroenterol* 1998;93;1654A.
 100. Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, et al: Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1995;40;734.
 101. Cavallini G, Frulloni L: Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: The never ending story. *Dig Liver Dis* 2001;33;192.
 102. John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis. *Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitapevleri: 2000.*

103. Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;373;97-117.
104. Watanabe O, Baccino FM, Steer ML, Meldolesi J. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol* 1984;246(4).
105. Niederau C, Ferrell LD, Grendell JH. Caerulein-induced acute necrotizing pancreatitis in mice: protective effects of proglumide, benzotript, and secretin. *Gastroenterology* 1985;88(5);1192-204.
106. Renner IG, Wisner JR. Exogenous secretin ameliorates ceruletide induced acute pancreatitis in the dog. *Dig Dis Sci* 1983;28:946.
107. Adler G, Kern HF, Scheele GA. Experimental models and concepts in acute pancreatitis. In: Go VWL, et al, editors. *The exocrine pancreas:biology, pathobiology, diseases*. New York: Raven; 1986.
108. Konturek SJ, Dembinski A, Konturek PJ, Warzecha Z, Jaworek J, Gustaw P, et al. Role of platelet activating factor in pathogenesis of acute pancreatitis in rats. *Gut* 1992;33;1268-74.
109. Guice KS, Oldham KT, Johnson KJ, Kunkel RG, Morganroth ML, Ward PA. Pancreatitis- induced acute lung injury. An ARDS model. *Ann Surg* 1988;208;71-7.
110. Willemer S, Feddersen CO, Karges W, Adler G. Functional and morphological pulmonary changes in cerulein-induced pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1987;32;1190.
111. Kloppel G, Dreyer T, Willemer S, Kern HF, Adler G. Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;409:791-803.
112. Foitzik T, Lewandrowski KB, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Klar E, Warshaw AL. Exocrine hyperstimulation but not pancreatic duct obstruction increases the susceptibility to alcohol-related pancreatic injury. *Arch Surg* 1994;129:1081;5.
113. Quon MG, Kugelmas M, Wisner JR Jr, Chandrasoma P, Valenzuela JE. Chronic alcohol consumption intensifies caerulein-induced acute pancreatitis in the rat. *Int J Pancreatol* 1992;12:31;9.

114. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988;3:105;12.
115. Thal A. Studies on pancreatitis. II. Acute pancreatic necrosis produced experimentally by the Arthus sensitization reaction. *Surgery* 1955; 37: 911-17.
116. Thal A, Brackney E. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by a local Schvartzmann type reaction. Experimental study on pancreatitis. *JAMA* 1954; 155: 569-74.
117. Nevalainen TJ. Pancreatic injury caused by intraductal injection of foreign serum in the rat. *Virchows Arch B Celi Pathol* 1978; 27: 89-98.
118. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-deficient diet. *Am J Pathol* 1975;79:465;80.
119. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr* 1984;114:467;71.
120. Pfeffer RB, Stasior O, Hinton JW. The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. *Surg Forum* 1957;8:248;51.
121. Wedgwood KR, Farmer RC, Reber HA. A model of hemorrhagic pancreatitis in cats role of 16,16-dimethyl prostaglandin E2. *Gastroenterology* 1986;90:32;9.
122. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992;215:44-56.
123. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 1990;77:1205-10.
124. Takahasi TYN. Ischemic injury of the human pancreas. Its basic patterns correlated with the pancreatic microvasculature. *Pathol Res Pract* 1985;179:645-51.
125. Menger MD, Vollmar B, Glasz J, Post S, Messmer K. Microcirculatory manifestations of hepatic ischemia/reperfusion injury. *Prog Appl Microcirc* 1993;19:106;24.
126. Baxter JN, Jenkins SA, Day DW, Roberts NB, Cowell DC, Mackie CR, et al. Effects 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;5.
127. Popper HL, Necheles H. Edema of the pancreas. Surg Gynecol Obstet 1942;74:123.
 128. Akut pankreatit modelleri, Pratik Uygulama, 4.Ulusal Deneysel Cerrahi Kongresi, Türk Cerrahi Derneği, 2007, GATA, Ankara. s.112-5.
 129. Kim Hue Su, Christine Cuthbertson, And Prof Christopher Christophi. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. HPB(Oxford) 2006; 8(4): 264- 86.
 130. Anastasi A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. Experimentia 1967;15:699-704.
 131. Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. Klin Deneysel Cerrah Derg 1997;5:185-198.
 132. 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.
 133. Manuel A; Manso PD, Jose I, San R. CAurelin induced acute pancreatitis in the rat. Dig Dis Sci 1992;37:364-368.
 134. 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;72:382-385.
 135. 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.
 136. Willemer S, Ellsasser HP, Adler G. Hormone induced pancreatitis. Eur Surg Res 1992;24:29-39.
 137. Taşbozan O, Gökçe M.A, L-Karnitin ve Akuakültürde Kullanımı. Çukurova Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi, Ulusal Su Günleri Sempozyumu 2007, 16-18 Mayıs 2007, Antalya.
 138. Doğru U, Kontrollü Hemorajik Şok Modelinde L-Karnitin Akut Akciğer Hasarı Üzerine Etkileri. SDÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Tıpta Uzmanlık tezi, Isparta- 2005.
 139. Monograph. L-carnitine. Altern Med Rev 2005;10: 42-50.
 140. Siliprandi N, Santorelli L, Climan M. Carnitine metabolism and clinical chemistry. Clin Chim Acta 1989; 183:3-12.

141. Stieger B, O'Neill B, Krähenbühl S. Characterization of L-carnitine transport by rat kidney brush-border-membrane vesicles. *Biochem J* 1995; 309: 643-647
142. Rebouche CJ, Mack DL. Sodium gradient-stimulated transport of L-carnitine into renal brush border membrane vesicles: kinetics, specificity, and regulation by dietary carnitine. *Arch Biochem Biophys* 1984; 235: 393-402
143. Hoppel C. The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G. *L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy*. London: Academic Press; 1992: p.5-19.
144. Bremer J. Carnitine: metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63(4): 1420-80.
145. Erkin B, Deneysel Ülser Modellerinde L-Karnitinin Gastrik Mukozayı Koruyucu Etkisi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji AD, Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez no: 194466), Edirne-2005.
146. Calabrese V, Giuffrida Stella AM, Calvani M, et al. Acetylcarnitine and cellular stress response: roles in nutritional redox homeostasis and regulation of longevity genes. *J Nutr Biochem* 2006;17: 73-88.
147. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-1480.
148. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr* 1991;121(4):539-46.
149. Brass EP, Hoppel CL, Hiatt WR. Effect of intravenous L-carnitine on carnitine homeostasis and fuel metabolism during exercise in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(6):681-92.
150. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of biochemistry*. 2nd ed. New York;Worth Publishers; 1993.
151. Chen W, Huang YC, Shultz TD, et al. Urinary, plasma, and erythrocyte carnitine concentrations during transition to a lactoovo-vegetarian diet with vitamin B-6 depletion and repletion in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 221-230
152. Arockia Rani PJ, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1713-1726.
153. Mayes, PA. Lipids of physiologic significance. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's Biochemistry*. 25th ed. Stamford: Appleton and Lange; 2000. pp. 160-171.

154. Pacifici EH, McLeod LL, Sevanian A. Lipid hydroperoxide-induced peroxidation and turnover of endothelial cell phospholipids. *Free Radic Biol Med* 1994; 17: 297-309.
155. Madesh M, Balasubramanian KA. Activation of liver mitochondrial phospholipase A2 by superoxide. *Arch Biochem Biophys* 1997; 15: 187-192.
156. Sultan A, Sokolove PM. Free fatty acid effects on mitochondrial permeability: an overview. *Arch Biochem Biophys* 2001;386: 52-61.
157. Furuno T, Kanno T, Arita K, Asami M, et al. Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1037-1046.
158. Sparagna GC, Hickson-Bick DL, Buja LM, McMillin JB. A metabolic role for mitochondria in palmitate-induced cardiac myocyte apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2124-2132.
159. Schönfeld P, Bohnensack R. Fatty acid-promoted mitochondrial permeability transition by membrane depolarization and binding to the ADP/ATP carrier. *FEBS Lett* 1997; 420:167-70.
160. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-1312
161. Pastorino JG, Snyder JW, Serroni A, Hoek JB, et al. Cyclosporin and carnitine prevent the anoxic death of cultured hepatocytes by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem.* 1993; 268: 13791-13798.
162. Chang B, Nishikawa M, Sato E, et al. L-Carnitine inhibits cisplatin-induced injury of the kidney and small intestine. *Arch Biochem Biophys* 2002; 405: 55-64
163. Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411: 351-369.
164. Kremser K, Stangl H, Pahan K, et al. Nitric oxide regulates peroxisomal enzyme activities. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 763-774.
165. Arrigoni-Martelli E, Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27: 27-49.
166. Binienda ZK, Ali SF. Neuroprotective role of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity. *Toxicol Lett* 2001; 125: 67-73.
167. Gülçin I. Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology* 2006; 217: 213-220.

168. Vanella A, Russo A, Acquaviva R, et al. L -propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biol Toxicol* 2000; 16: 99-104.
169. Izgüt-Uysal VN, Ağaç A, Derin N. Effect of L-carnitine on carrageenan-induced inflammation in aged rats. *Gerontology* 2003; 49: 287-292.
170. Calabrese V, Ravagna A, Colombrita C, Scapagnini G, et al. Acetylcarnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: involvement of the transcription factor Nrf2. *J Neurosci Res* 2005; 79: 509-521.
171. Dhitavat S, Ortiz D, Rogers E et al. Folate, vitamin E, and acetyl-L-carnitine provide synergistic protection against oxidative stress resulting from exposure of human neuroblastoma cells to amyloid-beta. *Brain Res* 2005; 1061: 114-117.
172. Miguel-Carrasco JL, Mate A, Monserrat MT, Arias JL, et al. The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1231-1237.
173. Tastekin N, Aydogdu N, Dokmeci D, et al. Protective effects of L-carnitine and alfa-lipoic acid in rats with adjuvant arthritis. *Pharmacol Res* 2007; 5: 303-310.
174. Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, et al. L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15: 225-230.
175. Arafa HM. Carnitine deficiency aggravates carboplatin nephropathy through deterioration of energy status, oxidant/anti-oxidant balance, and inflammatory endocoids. *Toxicology* 2008; 254: 51-60.
176. Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on the apoptotic pathway of peripheral neuropathy. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 820-827.
177. Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Calvani M, et al. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine on neuropathic pain and apoptosis: a role for the nicotinic receptor. *J Neurosci Res* 2009; 87: 200-207.
178. Zhu X, Sato EF, Wang Y, et al. Acetyl-L-carnitine suppresses apoptosis of thioredoxin 2-deficient DT40 cells. *Arch Biochem Biophys* 2008; 15; 478: 154-160.
179. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 14: 209-217.
180. Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, D'Iddio S, et al. Carnitine replacement in endstage renal disease and hemodialysis. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 52-66.

181. Ahmad S, Thomas Robertson H, Golper TA, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int.*1990; 38: 912-918.
182. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for carnitine. *Regul Toxicol Pharmacol.*2006; 46: 23-28.
183. Rogalidou ME, Stiakaki E, Evangelidou A, et al. Childhood malignant diseases:which is the carnitine's role *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 291-292
184. Graziano F, Bissoni R, Catalano V, et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. *Br J Cancer* 2002;86: 1854-1847.
185. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 168-176.
186. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, et al. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 551-559.
187. Malik B, Stillman M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12: 165-174.
188. Peluso G, Barbarisi A, Savica V, et al. Carnitine: an osmolyte that plays a metabolic role. *J Cell Biochem* 2000; 80: 1-10.
189. Savio GB, Colin JC, Ann CS, James T, Gino TPS. Octreotide negates the benefit of galantide when used in the treatment of caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *HBP* 2010; 12: 403-11.
190. Ohmuraya M, Yamamura KI. Autophagy and acute pancreatitis: a novel autophagy theory for trypsinogen activation. *Autophagy* 2008;4:34–40.
191. Izgut-Uysal VN, Agac A, Derin N. Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa. *J Gastroenterol* 2001; 36:231-6.
192. Akgun S, Tekeli A, Kurtkaya O, Civelek A, Isbir SC, Ak K, et al. Neuroprotective effects of FK-506, L-carnitine and azathioprine on spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:105-10.
193. Kocer I, Kulacoglu D, Altuntas I, Gundogdu C, Gullulu G. Protection of the retina from ischemia-reperfusion injury by L-carnitine in guinea pigs. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13:80-85.

194. Onal A, Astarcioglu H, Ormen M, Atila K, Sarioglu S. The beneficial effect of L-carnitine in rat renal ischemia-reperfusion injury. *Ulus Travma Derg* 2004; 10:160-7.
195. Atila K, Coker A, Sagol O, Coker I, Topalak O, Astarcioglu H, et al. Protective effects of carnitine in an experimental ischemia-reperfusion injury. *Clin Nutr* 2002; 21:309-13.
196. Calvani M, Arrigoni-Martelli E. Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. *Int J Tissue React* 1999; 21:1-6.
197. Packer L, Valenza M, Serbinova E, Starke-Reed P, Frost K, Kagan V. Free radical scavenging is involved in the protective effect of L-propionyl-carnitine against ischemiareperfusion injury of the heart. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288:533-7.
198. Derin N, Izgut-Uysal VN, Agac A, Aliciguzel Y, Demir N. L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55(3):595-606.
199. Luo X, Reichetzer B, Trines J, Benson LN, Lehotay DC. L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(9-10):1158-65.
200. Sener G, Paskaloglu K, Satiroglu H, Alican I, Kacmaz A, Sakarcan A. L-carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(5):698-705.
201. Arockia Rani PJ, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36(10):1713-26.
202. Kawasaki N, Lee JD, Shimizu H, Ueda T. Long-term L-carnitine treatment prolongs the survival in rats with adriamycin-induced heart failure. *J Card Fail* 1996; 2(4):293-9.
203. Sayed-Ahmed MM, Salman TM, Gaballah HE, Abou El-Naga SA, Nicolai R, Calvani M. Propionyl-L-carnitine as protector against adriamycin-induced cardiomyopathy. *Pharmacol Res* 2001; 43(6):513-20.
204. Sayed-Ahmed MM, Shaarawy S, Shouman SA, Osman AM. Reversal of doxorubicin-induced cardiac metabolic damage by L-carnitine. *Pharmacol Res* 1999; 39(4):289-95.

205. Yaris N, Ceviz N, Coskun T, Akyuz C, Buyukpamukcu M. Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(2):165-70.
206. Singh RB, Niaz MA, Agarwal P, Beegum R, Rastogi SS, Sachan DS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. *Post-grad Med J* 1996; 72(843):45-50.
207. Caruso A, Cutuli VM, De Bernardis E, Leonardi G, Amico-Roxas M. Protective effect of propionyl-L-carnitine against PAF-induced rat paw oedema. *Pharmacol Res* 1995; 31(1):67-72.
208. Binienda ZK. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 305-12.
209. Virmani A, Gaetani F, Imam S, Binienda Z, Ali S. Possible mechanism for the neuroprotective effects of L-carnitine on methamphetamine-evoked neurotoxicity. *Ann NY Acad Sci* 2003, 993:197-207.
210. Tanaka Y, Sasaki R, Fukui F, Waki H, Kawabata T, Okazaki M, et al. Acetyl-L-carnitine supplementation restores decreased tissue carnitine levels and impaired lipid metabolism in aged rats. *J Lipid Res* 2004; 45(4):729-35.
211. Bertelli A, Conte A, Ronca G. L-propionyl carnitine protects erythrocytes and low density lipoproteins against peroxidation. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20(5):191-7.
212. Pola P, Flore R, Serricchio M, Tondi P. New carnitine derivatives for the therapy of cutaneous ulcers in vasculopathics. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17(5):277-82.
213. Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, Tsuchiya M, Khwaja S, Serbinova EA, Packer L. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemiareperfusion injury: the possible role of iron chelation. *Arch Biochem Biophys* 1992; 296(2):394-401.
214. Di Giacomo C, Latteri F, Fichera C, Sorrenti V, Campisi A, Castorina C, Russo A, et al. Effect of acetyl-L-carnitine on lipid peroxidation and xanthine oxidase activity in rat skeletal muscle. *Neurochem Res* 1993; 18(11):1157-62.
215. Keceli M, Kucuk C, Sozuer E, Kerek M, Ince O, Arar M. The effect of interleukin-10 on acute pancreatitis induced by caerulein in a rat experimental model. *J Invest Surg* 2005;18:7-12.

216. Mota RA, Sanchez-Bueno F, Saenz L, Hernandez-Espinosa D, Jimeno J, Tomel PL. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase attenuates the severity of acute pancreatitis and associated lung injury. *Lab Invest* 2005;85:1250–62.
217. Magana-Gomez J, Lopez-Cervantes G, Calderon de la Barca AM. Caerulein-induced pancreatitis in rats: histological and genetic expression changes from acute phase to recuperation. *World J Gastroenterol* 2006;12:3999–4003.
218. Alhan E, Kalyoncu NI, Ercin C, Kural BV. Effect of the celecoxib on the acute necrotizing pancreatitis in rats. *Inflammation* 2004;28:303–9.
219. Chan YC, Leung PS. AT1 receptor antagonism ameliorates acute pancreatitis associated pulmonary injury. *Regul Pept* 2006;134:46–53.
220. Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Tomaszewska R, Stachura J, Konturek SJ et al. Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rats. *J Physiol Pharmacol* 2003;54:561–73.
221. Leja-Szpak A, Jaworek J, Tomaszewska R, Nawrot K, Bonior J, Kot M. Melatonin precursor; l-tryptophan protects the pancreas from development of acute pancreatitis through the central site of action. *J Physiol Pharmacol* 2004;55:239–54.
222. Konturek PC, Dembinski A, Warzecha Z, Burnat G, Ceranowicz P, Hahn EG. Pioglitazone, a specific ligand of peroxisome proliferators-activated receptor gamma, protects pancreas against acute caerulein-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:6322–9.
223. Zhou W, Shen F, Miller JE, Han O, Olson MS. Evidence for altered cellular calcium in the pathogenetic mechanism of acute pancreatitis in rats. *J Surg Res* 1996;60:147–55.
224. Rattner DW, Napolitano LM, Corsetti J, Compton C, Stanford GG, Warshaw AL et al. Hypocalcemia in experimental pancreatitis occurs independently of changes in serum nonesterified fatty acid level. *Int J Pancreatol* 1990;6:249–62.
225. Oruc N, Ozutemiz AO, Yukselen V, Nart D, Celik HA, Yuce G. Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis *Pancreas* 2004;28:e1–e8.
226. Yamagiwa T, Shimosegawa T, Satoh A, Kimura K, Sakai Y, Masamune A. Inosine alleviates rats caerulein pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *J Gastroenterol* 2004;39:41–9.
227. Noble MD, Romac J, Wang Y, Hsu J, Humphrey JE, Liddle RA. Local disruption of the celiac ganglion inhibits substance-b release and ameliorates caerulein-

- induced acute pancreatitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G128–34.
228. Arafa HM. Carnitine deficiency: a possible risk factor in paracetamol hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 2009;83:139–50.
229. Arafa HM. Carnitine deficiency aggravates carboplatin nephropathy through deterioration of energy status, oxidant/anti-oxidant balance, and inflammatory endocoids. *Toxicology* 2008;254:51–60.
230. Gomez-Cambronero L, Camps B, De La Asuncion JG, Gerda M, Pellin A, Pallardo FV. Pentoxifylline ameliorates caerulein-induced pancreatitis in rats: role of glutathione and nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;293:670–6.
231. Sugiyama Y, Kato S, Abe M, Mitsufuji S, Takeuchi K. Different effects of dexamethasone and the nitric oxide synthase inhibitor L-NAME on caerulein-induced rat acute pancreatitis, depending on the severity. *Inflammopharmacology* 2005;13:291–301.
232. Sayed-Ahmed MM, Mansour HH, Gharib OA, Hafez HF. Acetyl-L-carnitine modulates bleomycin-induced oxidative stress and energy depletion in lung tissues. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004;16:237–43.
233. Altavilla D, Mioni C, Passaniti M, Campo GM, Marci A, Seminara P *et al.* Lipid peroxidation inhibition reduces NF-kappa-B activation and attenuates caerulein-induced acute pancreatitis. *Free Radic Res* 2003;37:425–32.
234. Malleo G, Mazzon E, Genovese T, Di Paola R, Muià C, Centorrino T *et al.* Etanercept attenuates the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice: a comparison with TNF- α genetic deletion. *Shock* 2007;27:542–51.
235. Leung PS, Chan YC. Role of Oxidative Stress in Pancreatic Inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:135–65.
236. Mansour HH. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacol Res* 2006;21:23–9.