



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ A.D.

**RATLARDA CERULEİN İLE OLUŞTURULAN AKUT
PANKREATİT MODELİNDE QUENZİM Q10 VE
DESKETOPROFEN TROMETAMOL UYGULAMALARININ
AKUT PANKREATİT ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Vural SÖZEN

KIRIKKALE 2017



T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ A.D.**

**RATLARDA CERULEİN İLE OLUŞTURULAN AKUT
PANKREATİT MODELİNDE QUENZİM Q10 VE
DESKETOPROFEN TROMETAMOL UYGULAMALARININ
AKUT PANKREATİT ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Vural SÖZEN

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Gökhan KARACA

KIRIKKALE 2017

TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Genel Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr.Vural Sözen'in "Ratlarda Cerulein ile Oluşturulan Akut Pankreatit Modelinde Quenzim Q10 ve Deksketoprofen Trometamol Uygulamalarının Akut Pankreatit Üzerine Etkisi" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası “ Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir.” hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Vural Sözen, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

ÜYE

Prof. Dr. Çağatay Erden Daphan

K.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D. Öğr. Ü.

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Gökhan Karaca

K.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D. Öğr. Ü.

ÜYE

Prof. Dr. Sedat Yıldırım

Başkent Ü. Genel Cerrahi A.D. Öğr. Ü.

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim sırasında tecrube ve bilgilerinden faydalanma imkanı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Osman Güler, Prof. Dr. Çağatay Erden Daphan, Prof. Dr. Oral Saygun, Doç. Dr. Kuzey Aydınuraz, Yrd. Doç. Dr. Gökhan Karaca, Yrd. Doç. Dr. Faruk Pehlivanlı, Yrd. Doç. Dr. Oktay Aydın, Vet. Hekim Yaşar Şahin'e,

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarım, genel cerrahi kliniği hemşireleri ve tüm personeline,

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme, babama, kardeşlerime ve her zaman yanımda olan, hayat arkadaşım değerli eşim Büşra Sözen'e,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Tablo Dizini.....	i
Şekil Dizini.....	ii
Kısaltmalar ve Semboller.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Pankreas Anatomisi.....	4
2.1.1.Ratlarda pankreas anatomisi.....	6
2.2. Pankreas Fizyolojisi.....	6
2.2.1. Ekzokrin fonksiyonu.....	6
2.2.2. Endokrin fonksiyonu.....	9
2.3. Akut Pankreatit.....	10
2.3.1. Sınıflandırma.....	11
2.3.2. Akut pankreatit etyolojisi.....	12
2.3.3. Akut pankreatit patolojisi.....	21
2.3.4. Etyopatogenez.....	23
2.3.5. Semptom ve bulgular.....	28
2.3.6. Tanı.....	29
2.3.7. Prognostik kriterler.....	33
2.3.8. Tedavi.....	34
2.3.9. Komplikasyonlar.....	37
2.4. Deneysel akut pankreatit modelleri.....	41
2.5. Cerulein.....	44
2.6.KoenzimQ10.....	44
2.6.1.Koenzim Q10'nun tarihçesi.....	45
2.6.2.KoenzimQ10'nun yapısı.....	46

2.6.3.KoenzimQ10'nun fonksiyonları.....	46
2.7. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ).....	48
2.7.1. NSAİİ'lerin etkileri.....	48
2.7.2. Deksketoprofen trometamol.....	49
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	51
3.1. Deney hayvanları.....	51
3.2. Çalışma grupları.....	51
3.3. Sakrifikasyon ve örnekleme.....	52
3.4. Histopatolojik İnceleme.....	55
3.5. İstatistiksel değerlendirme.....	58
4. BULGULAR.....	59
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	70
7. KAYNAKLAR.....	71

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Akut Pankreatit Sınıflaması.....	10
Tablo 2.2. Akut pankreatit nedenleri.....	11
Tablo 2.3. Akut pankreatitle ilişkili olan ilaçlar.....	18
Tablo 2.4. Ranson Kriterleri.....	31
Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar bulgularının dağılımı.....	54
Tablo 4.2. Çalışma grupları arasında bazı histopatolojik bulgularının dağılımı.....	57

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Pankreasın arterleri.....	4
Şekil 2.2. Pankreasın venleri.....	4
Şekil 2.3. Deksketoprofen trometamol kimyasal yapısı 2D	47
Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında AST ve ALT değerlerinin dağılımı.....	55
Şekil 4.2. Çalışma grupları arasında ALP ve GGT değerlerinin dağılımı.....	55
Şekil 4.3. Çalışma grupları arasında Amilaz ve Lipaz değerlerinin dağılımı.....	56
Şekil 4.4. Çalışma grupları arasında CRP değerinin dağılımı.....	56

KISALTMALAR ve SEMBOLLER

AP: Akut pankreatit

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

IL: İnterlökin

MODS: Multipl Organ Yetmezliği Sendromu

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör (Platelet Activating Factor)

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu

SOR: Serbest Oksijen Radikalleri

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- α

Özet

Amaç: Akut pankreatit, çevre dokular veya uzak organ sistemleri tutulumu ile beraber seyredabilen, pankreasta ödemden nekroza kadar değişik şiddette patolojik olaylara yol açabilen bakteriyel olmayan enflamatuvar bir hastalıktır. Proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stress benzer sinyal transdüksiyon yollarını tetikleyerek inflamatuvar kaskadı uyarmaktadır. Koenzim Q10 yağda çözünebilen endojen bir antioksidandır. Temel fonksiyonları arasında enerji dönüşümü, antioksidan aktivite, antioksidanların rejenerasyonu, hücre büyümesinin stimülasyonu ve hücre ölümünün inhibisyonu yer alır. Deksketoprofen trometamol propiyonik asidin trometamin tuzu, nonsteroid antienflamatuvar ilaç grubuna dahil analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır. Bu çalışmanın amacı akut pankreatit de Koenzim Q10 ve deksketoprofen trometamol'ün cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde pankreatit ile ilişkili biyokimyasal belirteçler ve histopatolojik göstergeler üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 32 rat dahil edildi. Ratlar 4 gruba ayrıldı. Cerulein ile deneysel akut pankreatit oluşturulan 32 ratın 8'ine Koenzim Q10, 8'ine Deksketoprofen Trometamol ve 8'ine Koenzim-Q+Deksketoprofen Trometamol tedavisi uygulanırken geriye kalan 8'ine hiçbir tedavi uygulanmadı ve kontrol grubu olarak kabul edildi. Histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeleri yapılarak Kruskal Wallis Testi'yle SPSS paket programı kullanılarak istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmada; Koenzim Q10 ve Deksketoprofen Trometamol çalışma gruplarında, kontrol grubuna göre AST, ALT, Amilaz ve Lipaz gibi biyokimyasal değerlerde anlamlı düşme olmadığı, çalışma ve kontrol gruplarında pankreatik dokunun histopatolojik incelemesi sonucunda anlamlı iyileşme bulguları göstermediği saptandı.

Bir NSAİİ olan Deksketoprofen Trometamol'un akut pankreatitte, klinik biyokimyasal belirteçler (AST, ALP, GGT, Amilaz) üzerine olumsuz etki gösterdiği görüldü.

Sonuç: Koenzim Q10 ve Deksketoprofen Trometamol; çalışma gruplarında kontrol grubuna göre AST, ALT, Amilaz ve Lipaz gibi biyokimyasal değerlerde anlamlı düşmeye ve pankreatik dokunun histopatolojik incelemesi sonucunda anlamlı iyileşmeye neden olmamıştır. Bir NSAİİ olan Deksketoprofen Trometamol akut pankreatitte klinik biyokimyasal belirteçler (AST, ALP, GGT, Amilaz) üzerine olumsuz etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Deneysel akut pankreatit modelinde yapılan bu çalışmadan elde edilen bulgular, Koenzim Q10 ve deksketoprofen trometamol'un pankreatitdeki etkinliği ile ilgili sonuçların netleşmesi ve kompleks bir mekanizma ile gelişen akut pankreatitin tedavisinde yeni seçeneklerin oluşabilmesi açısından daha kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

THE EFFECT OF COENZYME Q10 AND DEXKETOPROFEN TROMETAMOL APPLICATIONS ON THE ACUTE PANCREATITIS WITH REGARD TO THE CERULEIN INDUCED ACUTE PANCREATITIS MODEL IN RATS

Abstract

Purpose: The acute pancreatitis is a non-bacterial inflammatory disease that can occur together with the peripheral tissues or distant organ systems' involvement and may give rise to pathological events with various severity in the pancreas from edema necrosis.

The pro-inflammatory cytokines and oxidative stress warn the inflammatory cascade by triggering the similar transduction pathways. Coenzyme Q10 is lipid soluble endogenous antioxidant. Among its basic functions are the energy conversion, anti-oxidant activity, regeneration of the anti-oxidants and inhibition of cell death. The tromethamine salt of the dexketoprofen trometamol propionic acid is an analgesic, anti-inflammatory and antipyretic medicine included in the non-steroid anti-inflammatory medicine group. The purpose of this study is to investigate the effect of Coenzyme Q10 and dexketoprofen trometamol in the acute pancreatitis on the biochemical markers associated with the pancreatitis and histopathologic indicators with regard to the cerulean induced acute pancreatitis model.

Methodology: 32 rats are involved in this study. The rats are divided into 4 groups. While 8 out of 32 rats in which an experimental acute pancreatitis is induced with cerulean, is treated by Coenzyme Q10, the other 8 by Dexketoprofen Trometamol and another 8 by Coenzyme-Q + Dexketoprofen Trometamol, while the remaining 8 rats don't undergone any treatment and are considered as the control group. They are evaluated in terms of histopathologic and biochemical aspects, and their statistical assessment is made via the Kruskal Wallis Test by using the SPSS packet program.

Findings: The study has found out that there is no significant drop in the biochemical values such as AST, ALT, Amylase and Lipase, for the Coenzyme Q10 and Dexketoprofen Trometamol study groups as compared to the control group, and that based on the histopathologic examination of the pancreatic tissue both in the study and control groups it doesn't show significant healing findings. It is seen that the Dexketoprofen Trometamol, as a NSAII has shown an adverse effect on the clinical biochemical markers (i.e. AST, ALP, GGT, and Amylase) in the acute pancreatitis.

Conclusion: The Coenzyme Q10 and Dexketoprofen Trometamol have not caused a significant decrease in the biochemical values such as AST, ALT, Amylase and Lipase in the study groups in comparison to the control group, and a significant healing, as evident from the histopathologic examination of the pancreatic tissue. We conclude that the Deksketoprofen Trometamol, as a NSAII has shown an adverse effect on the clinical biochemical markers (i.e. AST, ALP, GGT, and Amylase) in the acute pancreatitis. The findings obtained from this study which was conducted in the experimental acute pancreatitis model show that more extensive clinical and experimental studies are needed to ensure that the results concerning the activity of the Coenzyme Q10 and Deksketoprofen Trometamol in the pancreatitis are made clear, and to enable formation of new options in treating the acute pancreatitis that develops with a complex mechanism.

1. GİRİŞ

Akut pankreatit, pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle (alkol, safra taşları, ilaçlar, enfeksiyon gibi) aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi (otodigesyon) ve buna karşı bakteriyel olmayan bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize olup; hafif ödematöz formdan, ağır nekrotizan paterne kadar değişik şiddette seyredabilen, organizmada lokal, bölgesel ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen bir klinik tablodur¹. Pankreatit klinik karakteristiklerine, fizyolojik değişikliklerine ve anamneze dayanarak akut veya kronik olarak ayrılabilir. Akut pankreatit genellikle öncesinde sağlıklı olan kişide semptomların akut olarak ortaya çıkması ve atak geçtikten sonra semptomların kaybolması ile karakterizedir².

İnflamasyon ve sitokinlerin, akut pankreatitin patogenezindeki rolleri ortaya konduktan sonra, pankreatitle ilgili deneysel çalışmalarda inflamasyon ve sitokinler ilgi odağı haline almıştır ve bu 2 konuyu içeren çalışmalar ağırlık kazanmıştır¹. Pankreastaki lokal inflamatuvar yanıt interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor=PAF) gibi sitokinlerin ve serbest oksijen radikallerinin (SOR), salgılanmasına neden olur. Bu mediatörler lokal inflamatuvar yanıtta, sistemik hastalığa geçişte önemli rol oynarlar³.

Serbest oksijen radikalleri, lipid ve proteinlerin üzerine direkt etkiyle hücre membranı ve fonksiyonlarında bozulmaya, lizozomal enzimlerin serbestleşmesiyle pankreas hücrelerinde hasara yol açarak akut pankreatitin erken ve geç dönemlerinde etkili olurlar⁴. Ayrıca inflamatuvar cevap gelişiminde proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres benzer sinyal iletim yollarını tetikleyerek inflamatuvar reaksiyonu sinerjik şekilde uyarır ve birbirini tetikleyerek akut pankreatitte kısır bir döngü oluşmasına

neden olur. Akut pankreatitteki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge, klinik seyirde ve sistemik bulguların ortaya çıkmasında etkili olmaktadır⁵. Tedavide antioksidan ve antiinflamatuvar maddelerin kullanımı konusunda sınırlı sayıda klinik çalışma olmasına rağmen birçok deneysel çalışma mevcuttur. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda; L-sistein, trimetazidin, N-Asetilsistein, likopen, propolis, melatonin, pentoksifilin, E vitamini, C vitamini gibi serbest radikal hasarını önlemeye yönelik antioksidan ve antiinflamatuvar birçok ajan kullanılmış, olumlu sonuçlar alınmış ve bu çalışmalar literatüre girmiştir⁶⁻¹⁴.

Koenzim Q10, vücuttaki kimyasal reaksiyonlara enerji sağlanmasında önemli rol oynayan elektron taşıma zincirinin esansiyel bir kofaktörü, mikrozom, mitokondri gibi çeşitli organelleri ve hücreleri çevreleyen lipid membranların bileşeni olan lipofilik bir antioksidandır. Hücre membranlarındaki Koenzim Q10'nun büyük bir kısmı redükte formu (KoQH₂) şeklindedir ve membranlarda doymamış lipid zincirlerine yakın olarak bulunur. Bunun sebebi serbest radikal çöçülüğü yapmaktır^{15,16}. Koenzim Q10 oksijen kaynaklı radikaller ve singlet oksijen ile etkileşerek lipid peroksidasyonunun başlamasını ve biyomoleküllerin zarar görmesini engeller¹⁷.

Deksketoprofen trometamol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç grubuna dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır. Deksketoprofen prostaglandin sentezini santral ve periferik olarak inhibe etmektedir. Deney hayvanları ve insanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda deksetoprofenin COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin bir inhibitörü olduğu ispatlanmıştır. Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksetoprofen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir^{18,19}.

Bu çalışmada; oksidatif stresin, SOR'ların ve inflamasyonun akut pankreatitin gelişimi ve agreve olmasındaki rolü ve yukarıda bahsedilen Koenzim Q10'nun

antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkileri göz önünde tutularak cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde koenzim Q10'nun ve bir NSAİİ olan deksketoprofen trometamolün etkinliğininin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Anatomisi

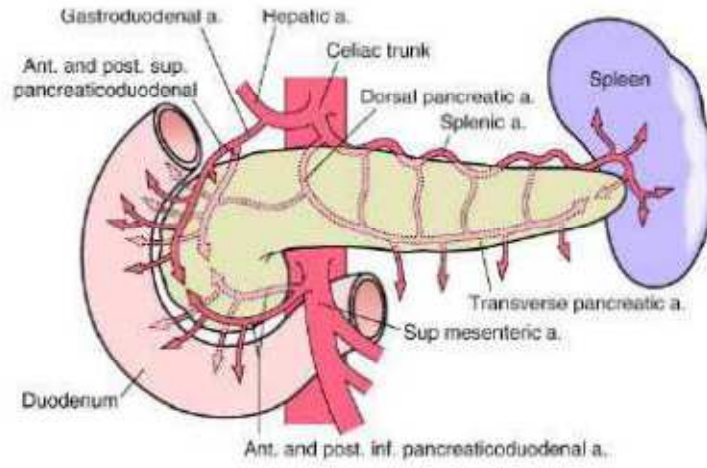
Pankreas ortalama 10-15 cm uzunluğunda, yaklaşık olarak 120 gr ağırlığında olup üzeri ince bir periton yaprağı ile örtülü olarak karın arka duvarına retroperitoneal yerleşim göstermektedir. Duodenum kıvrımı içinde dalağa kadar transvers olarak uzanır. Rengi sarımsı ve hafif kırmızı renkte olup endokrin ve ekzokrin özellikte bir organdır. Epigastrium ve sol hipokondrium bölgesinde, bursa omentalis'in arkasında yerleşiktir. Burası arkada birinci ve ikinci lumbal vertebra düzeyindedir.

Pankreasa doğrudan fizik muayene yapılamaz. Organ caput, corpus, cauda olmak üzere üç bölümde incelenmektedir. Pankreas korpusunun üst kenarı boyunca arteria splenica seyretmektedir. Üst kenar sağ kısmında tuber omentale denilen kabartı bulunmaktadır. Bu kenar truncus coeliacus ve ganglion coeliaca ile komşuluk içindedir²⁰.

Wirsung adı verilen pankreatik duktus kuyruktan başlar, baş kısmında biraz aşağı döner, duodenum ikinci parçasının duvarına girdikten sonra 1,5 cm kadar aşağı iner ve koledok kanalı ile birleşerek papilla duodeni major'e açılmaktadır. Bundan başka pankreasın başından ductus pancreaticus accesorius isimli ikinci bir kanal da sokuılmaktadır. Sol aksesuar kanal, pankreatik kanal ile birleşmektedir. Sağ aksesuar kanal papilla duodeni major'un 2 cm kadar üstünde papilla duodeni minor'e açılmaktadır. Ancak bu anatomik yapının da çeşitli varyasyonları olabilmektedir.

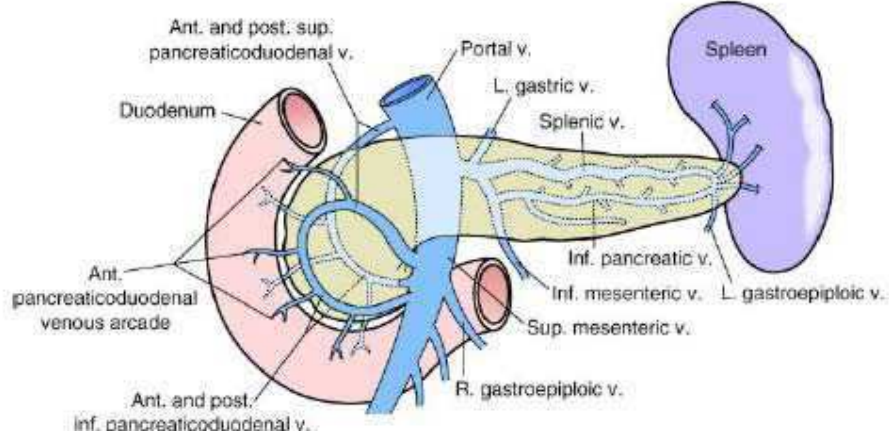
Koledok ve pankreatik kanal genellikle ampulla hepatopancreaticus (Ampulla Vateri) denilen bir odacığa kanalla açılmaktadırlar. Ampullanın etrafındaki kas düzenine ise Oddi sfinkteri denilmektedir. Oddi sfinkteri, plexus hepaticus ve sağ nervus

vagus'un her ikisinden de gelen ayrı bir nervus gastroduodenalis tarafından innerve edilmektedir²¹. Pankreasın arterleri arteria gastroduodenalis, arteria mesenterica superior ve arteria splenica dallarıdır. Baş kısmı yukarıda gastroduodenal arterden çıkan yukarı önde arteria pancreaticoduodenalis anterior superior, arteria pancreaticoduodenalis posterior superior ve aşağıda arteria mesenterica superior'dan çıkan arteria pancreaticoduodenalis anterior inferior ve arteria pancreaticoduodenalis posterior inferior'dan beslenmektedir. Bezin gövde ve kuyruk kısımları splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Pankreasın arterleri²²

Pankreasın venleri arterlerle yandaştır ve aynı isimleri alarak vena portae'ya dökülmektedir. Pankreas kütleinin %80'i ekzokrin doku, %18'i kanal, damar, sinir ve bağ dokusu, %2'si ise endokrin dokudan oluşmaktadır^{21,22} (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Pankreasın venleri²²

2.1.1. Ratlarda pankreas anatomisi

Ratlarda pankreas dalak ile midenin büyük kurvaturunun alt bölümü, duodenum kavsi ve ileumun üst kısmı arasında mezenter içerisine yayılmış loblar halinde yer alır ve 3 bölümden oluşur. Bunlar duodenal, bilier ve gastrosplenik bölümlerdir. Ratlarda safra kesesi bulunmaz. Pankreastan gelen ortalama 10–15 kadar pankreatik kanal safra kanalı ile birleşir. Ana pankreatik kanal ile de birleşen safra kanalı ortak ve tek kanal halinde duodenuma açılır²⁴.

2.2. Pankreas Fizyolojisi

Pankreasın vücut için yaşamsal önemi olan endokrin ve ekzokrin fonksiyonları vardır.

2.2.1. Ekzokrin Fonksiyon

Pankreas günde 1-2 L, bol sindirim enzimi içeren berrak, sulu, alkali (pH 8.0-8.3) bir sıvı salgılar. Bu elektrolitten zengin sıvı plazma ile izo-ozmotiktir ve esas olarak sentroasiner hücreler ve daha küçük pankreatik kanalların duvarlarını yapan hücreler

tarafından sekretine yanıt olarak salgılanır. Bu sıvının esas katyonları her zaman plazmada bulunanlara benzer konsantrasyonlarda olan sodyum ve potasyumdur. Esas anyonların (bikarbonat ve klorür) konsantrasyonları ise değişiklik gösterir. Salgılama uyarısı minimal olduğu zaman klorür konsantrasyonu yüksek (110 mmol/L), bikarbonat konsantrasyonu ise düşüktür (50 mmol/L). Salgılama uyarısı maksimal olduğu zaman bikarbonat konsantrasyonu yükselir (140 mmol/L), klorür konsantrasyonu düşer (20 mmol/L). Böyle yüksek konsantrasyonlarda bikarbonat sekresyonu aktif transport gerektirir. İki anyonun karşılıklı ilişkisi kısmen intraduktal bikarbonatın interstisyel klorürle pasif değişimi yoluyla olur. Bu değişim, sıvı büyük pankreatik kanaldan duodenuma doğru ilerlerken gerçekleşir. Daha yavaş akım hızlarında değişim olması için daha fazla fırsat vardır ve daha fazla bikarbonat kaybı olur. Alkalın pankreas sıvısı duodenumdaki gastrik sıvının nötröle olmasına yardımcı olur ve pankreatik sindirim enzimlerinin aktive olması için optimal pH'yı sağlar^{25,26}.

Sindirim enzimleri pankreatik asiner hücrelerde sentezlenerek depolanır ve kolesistokinine ve vagal kolinerjik uyarıya yanıt olarak salgılanır. Pankreatik enzimler proteolitik (tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz ve elastaz), lipolitik (lipaz, kolipaz ve fosfolipaz A2), amilolitiklerdir (amilaz). Her ne kadar lipaz ve amilaz aktif formda salgılanmaktaysa da proteolitik enzimler ve fosfolipaz A2 inaktif “zimojenler” olarak salgılanır. Tripsinojenin tripsine aktivasyonu, duodenal enzim enterokinazla karşılaştığında olur. Daha sonra tripsin diğer zimojenlerin aktif forma dönüştürür. Barsaklarda proteolitik enzimler proteinleri peptidlere sindirir, lipaz yağları gliserol ve yağ asitlerine parçalar, fosfolipaz A2 bilier lesitinin lizolesitine dönüşümünü katalizler ve amilaz da nişastayı disakkaritler ve dekstrine çevirir^{25,26}.

Enzim sentezi, “düzensiz endoplazmik retikuluma” bağlı polizomlarda yeni oluşmuş enzimlerin çeşitli subselüler kompartmanlarda dolaşarak zimojen granülleri

sekinde depolanmasıyla son bulur. Gerek duyulmayan intraselüler bileşenleri yıkan lizozomal enzimler de benzer bir işlemle sentezlenirler. Sindirim enzimlerinden izole edilerek lizozom denilen başka subseleler yapılarında ayrı olarak depolanırlar. Salgılaşma uyarısı, zimojen granül membranının asiner hücre apikal membranıyla birleşmesine yol açar ve enzimler duktuslara boşaltılırlar. Lizozomal enzimlerin (katepsin B) hücre içinde birleşmeleri durumunda tripsinojeni aktive edebildiklerine ilişkin deneysel kanıtlar bulunmamaktadır. Yani lizozomal enzimlerin inaktif sindirim enzimlerinden ayrılması, enzim aktivasyonunu izleyebilen hücresele zedelenmeyi önlemek için önemli olabilir. Bu şekilde anormal intraselüler enzim aktivasyonu insanlarda olabilirliği bilinmemekle birlikte pek çok deneysel hayvan modelinde pankreatit nedeni gibi gözükmetedir^{25,26}.

Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde diğere vücut sistemlerinde olduğu gibi hormonal ve sinirsel olmak üzere iki ana mekanizma söz konusudur. Ancak her iki sistem arasındaki yakın etkileşimden dolayı bu ayrım mutlak olmaktan uzaktır.

Hormonal kontrolün temel elemanları sekretin ve kolesistokinindir. Sekretin duodenumun asidifikasyonu sonucu ince bağırsaktaki yüzey epitel hücrelerinden salınmaktadır. Yirmiyedi aminoasitli bu polipeptid 1902 yılında ilk tanımlanan hormon olup keşfi endokrinolojinin doğmasına yol açmıştır. Bikarbonat salınımını çok şiddetli, enzim salınımını ise daha zayıf bir biçimde uyarılmaktadır. İkinci temel eleman kolesistokinin (pankrezozmin) 33 amino asitli bir polipeptid olup ince barsak kript hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması sonucu salınmaktadır. Enzimden zengin pankreas salgısına yol açmakta, bikarbonat salınımını ise zayıfça uyarılmaktadır. Bu iki temel hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğere hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına etkili iseler de bu etkileri oldukça azdır. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde ikinci ana mekanizma sinirsel kontrol olup vagusun

uyarılması sonucu asetilkolinin asiner hücelere doğrudan etkisi ve dolaylı olarak da mideden asit salınımı ile etkisini gösterir. Trunkal vagotominin pankreas salgısını azalttığı, proksimal gastrik vagotominin ise salgı üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir^{25,26}.

2.2.2. Endokrin Fonksiyonu

Langerhans adacıkları pankreas kitlesinin %1-2 kadarını oluştururlar ancak toplam pankreatik kan akımının %20'sini alırlar. Pankreatik parankim boyunca yayılmışlardır ancak hormon salgılayan hücelerin bazıları özel alanlarda toplanmışlardır. Hücelerin %60-80'ini oluşturan insülin salgılayan hücelere eşit dağılmışlardır ve genellikle her adacığın merkezinde yerleşmişlerdir. Etraflarında glukagon (adacık hücelerinin %15-20'si), somatostatin (%5-10) veya pankreatik polipeptid (%15-20) salgılamak üzere özelleşmiş diğer hücelere katman şeklinde çevrelenmiştir. Bu son hücelere esas olarak pankreas başı adacıklarında bulunurlar. Glukagon hüceleri esas olarak bezin gövde ve kuyruk kısmında olur²⁵.

İnsülin: İnsülin iki polipeptid zincirinden oluşan 51 aminoasitlik bir peptiddir. Bir prekürsör olan proinsülin aracılığıyla beta hücelerinden sentezlenir. İnsülin tüm vücut hücelerine glukoz alımını arttırarak, glukoneogenezi inhibe ederek kan glukoz düzeyini düşürür. Ayrıca lipogenezi uyarır, lipolizi inhibe eder ve protein sentezini arttırır. Her ne kadar insülin sekresyonunu yöneten faktörler çok sayıda ve de karmaşık olsa da en önemlisi hücre dışı kan glukoz konsantrasyonunun yükselmesidir. Aminoasitler (örn; arginin) ve serbest yağ asitleri de dahil diğer substratlar da insülin salgılanmasını uyarırlar. Hormonun öncelikle etki alanları karaciğer, kas ve yağ hücelereidir.

Glukagon: Glukagon, adacıkların alfa hücelerinde sentezlenen tek zincirli 29 aminoasitli bir peptiddir. Hepatik glikojenolizis ve glukoneogenezisle kan glukozunu

arttırır. Böylece glukagonun etkileri insülininkileri karşılayacak şekildedir. Glukagon ayrıca mide, duodenum ve oddi sfinkteri gibi düz kasların dilatasyonunu sağlar. Hormon düşük glukoz konsantrasyonu, aminoasitler, katekolaminler, sempatik sinir sistemi ve CCK ile salgılanır. İnsülin ve hiperglisemi glukagon salgılanmasını inhibe eder.

Somatostatin: Somatostatin adacıkların delta hücrelerinden sentezlenen 14 aminoasitlik bir peptiddir. Hem oral hem de intravenöz besinler somatostatin salınmasını uyarırlar. Nöral ve humoral mekanizmalar etkili olur. Hormon insülin salgılanmasını inhibe eder, kendi salgılanması da insülin tarafından inhibe olur. Glukoz homeostazisinin önemli bir lokal parakrin düzenleyicisi olarak etki edebilir. Somatostatinin çoğu inhibitör olan geniş bir aktive spektrumu vardır. Bunlar arasında gastrin, sekretin, VIP, PP, gastrik asit, pepsin, pankreatik enzimler ve glukagon salgılarının baskılanması vardır. Somatostatin ayrıca intestinal, bilier, gastrik motiliteyi inhibe eder.

Pankreatik Polipeptid: Pankreatik polipeptid PP hücrelerinden çıkan 36 aminoasitlik bir peptiddir. Oral yoldan alınan protein, vagal kolinerjik stimülasyon ve hipogliseminin hepsi PP salgılanması için güçlü uyarıcılardır. PP pankreatik ekzokrin fonksiyonu inhibe eder²⁵.

2.3. Akut Pankreatit

Akut pankreatit, çevre dokular veya uzak organ sistemleri tutulumu ile beraber seyredabilen, pankreasta ödemden nekroza kadar değişik şiddette patolojik olaylara yol açabilen bakteriyel olmayan inflamatuvar bir hastalıktır. Bu süreç pankreasın kendi enzimlerinin interstisyel aralığa sızması ve aktive olmasıyla bezin kendisini sindirimi (otodigesyon) sonucu gerçekleşmektedir. Bu inflamasyon ödemden nekroza kadar

farklı patolojik tablolarla seyredebilir. Süreç fibrozisle seyrederse endokrin ve ekzokrin fonksiyon bozukluğu ile sonlanabilir. Tüm akut pankreatit vakalarının % 80'ine alkolizm ve safra yolu hastalıkları neden olur. Pankreatitin en sık nedeni safra yolu taşlarıdır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülen hastalığın insidansında artış olduğu bildirilmektedir^{27,28}.

Akut pankreatit esnasında aktif hale gelen enzimler doğrudan pankreasa zarar verebilecekleri gibi oluşturdukları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şok, respiratuar distres, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler ve ölüme neden olabilirler²⁹.

Akut pankreatit, klinik olarak akut ödematöz pankreatitten ölümcül infekte pankreatik nekroza kadar değişik şiddetlerde seyredabilen ve mortalitesi %5-10'lara çıkabilen bir hastalıktır. Hastalık çoğu hastada orta düzeyde, kendi kendisini sınırlayıcı şekildedir ve prognoz iyidir. Şiddetli pankreatik nekroz ile karakterize veya uzak organ yetmezliği olan %10-20'lik hasta grubunda yoğun bakım ihtiyacı ve cerrahi girişim gerekli olabilir. Bu hasta grubunda mortalite %40'ara ulaşabilmektedir^{27,30,31}.

2.3.1. Sınıflandırma

Akut pankreatit patolojik olarak; ödematöz akut pankreatit, fokal yağ nekrozu veya nekroz içeren ödematöz pankreatit, hemorajik nekrotizan pankreatit ve süpüratif pankreatit olarak sınıflandırılabilir³².

Tablo 2.1. Akut Pankreatit Sınıflaması³²

TANIMLAMA	AÇIKLAMA
Hafif akut pankreatit	-Organ yetmezliği veya lokal ve sistemik komplikasyonlar mevcut değil.
Orta derecede şiddetli akut pankreatit	-48 saatten az süren geçici organ yetmezliği -Lokal komplikasyonlar (peripankreatik sıvı kolleksiyonu ve pankreatik nekroz) -Sistemik komplikasyonlar (önceden var olan hastalığı alevlenmesi)
Şiddetli akut pankreatit	-48 saatten den daha fazla süren kalıcı organ yetmezliği -%20-30 oranında yüksek mortalite

2.3.2. Akut Pankreatit Etiyolojisi

Akut pankreatite neden olan birçok faktör olmasına rağmen safra taşları ve alkolizm tüm vakaların %70-80'inden sorumludur³² (Tablo 2.2).

Alkolik Pankreatit: Kronik alkolizm pankreatitin en önemli nedenlerindedir. Kronik alkoliklerin yaklaşık %10-15 kadarında akut pankreatit gelişmektedir. A.B.D'de alkol, tüm akut pankreatitlerin %30-50 kadarından sorumludur.

Alkolün akut pankreatite nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemektedir³³. Her ne kadar alkolün hangi mekanizmayla akut pankreatite neden olduğu kesin olarak bilinmese de kronik alkolizm ile hastalık arasında belirgin bir ilişki vardır^{33,34,35}. Genel kabul gören görüş alkolün kronik pankreatite neden olduğu ve bu hastalarda görülen akut pankreatit ataklarının kronik pankreatit zemininde geliştiği şeklindedir. 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 düzenli bir alkol kullanım öyküsü vardır. Olguların büyük çoğunluğunda bu süre 10 yılın üzerindedir.

Tablo 2.2. Akut pankreatit nedenleri³²

Safra taşları
Alkolizm
Metabolik nedenler
- Hipertrigliseridemi - Hiperkalsemi
Genetik mutasyonlar
- Herediter pankreatit - Kistik fibrozis - Otoimmün pankreatit Pankreas divisum
İlaçlar
- Azatioprin - 6-Merkaptopürin - Pentamidin - Asetaminofen - Sülfonamidler - Valproik asit - Furosemid - Metronidazol - Didanozin
Toksinler
- Organofosfat insektisidler - Akrep zehiri
Travma
- ERCP
İnfeksiyonlar
Virüsler:
Sitomegalovirus Kabakulak Kızamıkçık Coxsackie virüs B Hepatit A, B ve non-A, non-B
Bakteriler:
Klebsiella E. coli Mikobakterium tuberculosis Mikobakterium avium complex
Funguslar:
Cryptosporidium Cryptococcus Candida
Parazitler
İskemi
idiopatik

Pankreatitin, alkolün ya da metabolitlerinden birisinin direkt ya da indirekt toksik etkisine bağlı olması muhtemeldir. Bu ilişkiyi açıklamaya çalışan teoriler şunlardır:

-Parsiyel ampuller tıkanıklık

-Pankreatik hipersekresyon

- Pankreas kanalında protein tıkaçlarının oluşumu
- Geçici hipertrigliseridemi
- Pankreas iskemisi
- Hipoperfüzyon
- Ateroemboli
- Vaskülit

Oddi sfinkterinde parsiyel obstrüksiyon gelişmesi ile birlikte pankreasın ekzojen salgısının artması pankreas kanalı içindeki basıncın artışına, bu durumda makromoleküllere karşı duktal geçirgenliğin artmasına neden olur. Alkol, mideden asit salgısı artışına ve duodenumun asidifikasyonuna neden olarak sekretin salgısını uyarır. Sekretin etkisiyle de pankreastan bikarbonat ve sudan zengin salgının artışı gerçekleşerek kanal içinde basınç artışına ve küçük kanallarda rüptüre neden olur. Ayrıca alkolün pankreatik salgıda protein konsantrasyonunu artırdığı, nidus oluşumu ve daha sonra da kalsifikasyona neden olduğu da ileri sürülmektedir³⁵.

Alkol, serbest oksijen radikallerinin (süperoksit ve hidroksil radikalleri) oluşmasına neden olabilir. Pankreas iskemisi asiner hücrelerdeki ksantin dehidrogenazı aktif ksantin oksidaza dönüştürür. Bu enzim özellikle bir alkol oksidasyon ürünü olan asetaldehide etki ederek serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Serbest oksijen radikalleri, hücre ve lizozomların membranlarındaki fosfolipidlere etki ederek lizozomal enzimlerin açığa çıkmasına, dolayısıyla hücre bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu bu hasarın deneysel çalışmalarda serbest oksijen radikallerini temizleyen, süperoksit dismutaz, katalaz veya ksantin oksidaz inhibitörü allopürinol ile engellenebildiği bildirilmiştir.

Kronik alkolinin pankreasta protein tıkaçlarının oluşumuna yol açtığı ve bu tıkaçların pankreatik kanalda tıkanmaya yol açarak pankreatite neden olduğu

bildirilmiştir. Alkole bağlı akut pankreatitlerin kronik pankreatit zemininde gelişebileceği de bilinmektedir. Migliori pankreatik nekroz nedeniyle cerrahi müdahale uygulanan akut alkolik pankreatitli 6 hastanın pankreaslarının histopatolojik incelenmesinde akut ve kronik değişikliklere rastlandığını bildirmiştir. Diğer yandan akut alkolik pankreatit geçiren hastaların bir kısmında alkol alımı devam etmesine rağmen kronik pankreatit gelişmediği de bildirilmiştir³⁶.

Alkol, geçici hipertrigliseridemiye neden olur ve pankreatik lipaz ile lipoprotein lipazının trigliseridlere etkisiyle sitotoksik serbest yağ asitleri ve lizolesitin oluşur. Sonuçta pankreatik asiner hücrelerde ve kapiller endotelinde kimyasal irritasyon gelişir. Hayvan çalışmalarında serbest yağ asidlerinin pankreasa izole perfüzyonunun pankreasta ödem ve hemorajiye neden olduğu gösterilmiştir.

Aşırı alkol alımı, sistemik dolaşıma herhangi bir etki yapmaksızın pankreatik kan akımını azaltmaktadır.

Bilier Pankreatit (Safra Taşları): Safra taşları ve pankreatit arasındaki ilişki 1901 yılında Opie tarafından "ortak kanal" teorisi ile tanımlanmış olmasına rağmen safra taşının pankreatik inflamasyonu başlatma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Opie'nin "ortak kanal" teorisi yanlıları distal obstrüksiyon sonucu pankreatik duktal sisteme safra reflüsü geliştiğini, bunun pankreatik enzimleri aktive ederek veya doğrudan pankreatik hücrelere etki ederek pankreatite yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Ancak safra taşı hastalarının yalnızca %3-7'sinde pankreatit gelişmesi ve akut pankreatit olgularının sadece %17'sinde koledokolitiazisin saptanabilmesi tartışmalara neden olmuştur. Acosta ve Ledesma, akut pankreatit geçiren hastaların dışkılarında sıklıkla safra taşı saptamış ve bu nedenle safra taşı migrasyonunun ve papillada geçici tıkanmanın pankreatit gelişiminde önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu

araştırmacılar; safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olmasını, taşların boyutlarının küçük ve sistik kanalın geniş olmasını, koledokta taş bulunmasını, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olmasını ve müşterek kanalın ortalama 5 mm'den uzun olmasını akut pankreatit gelişimi için risk faktörü olarak kabul etmişlerdir^{35,37}.

Safra taşı pankreatitlerinin patogeneğinde duodenal reflü ve pankreatik kanalın taş ile tıkanmasının rol oynadığı ileri sürülmekte ise de bu teoriler pek kabul görmemiştir. Senninger ve arkadaşları, eş zamanlı biliyer ve pankreatik obstrüksiyonun daha önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir²⁶. Safra taşı varlığında pankreatit gelişme riski, erkeklerde daha fazla olmasına rağmen safra taşı kadınlarda daha fazla görüldüğü için pankreatite kadınlarda daha sık rastlanır³⁸.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada akut pankreatitli hastaların retrospektif incelemesi sonucunda, bilier pankreatit oranı % 80'nin üstünde bulunmuştur. Geri kalan akut pankreatit hastalarının çoğunluğunu alkol, idiyopatik ve ilaçlara bağlı gelişen vakalar oluşturmaktadır. Pankreatit gelişen hastaların %85-94'ünde safra kesesinde taş saptanmıştır. Bu çalışmada akut pankreatit olarak takip edilen 175 hastanın 36 tanesinde şiddetli pankreatit formu gelişmiş (Ranson kriteri >3, organ hasarı, pankreatik nekroz, pseudokist ve abse gelişimi şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmiş) ve hastalara ERCP uygulanmıştır³⁹.

Posttravmatik Pankreatit (iatrojenik): Postoperatif pankreatitler, klinikte saptanan pankreatitlerin yaklaşık %8'ini oluşturur. Kolesistektomi sonrası görülen akut pankreatit ataklarının nedeni, büyük olasılıkla operasyon sırasında koledoğa kaçan ve oradan da Oddi sfinkterine giden bir taştır. Pankreas kanalının hasar görmesi veya tıkanması

sıklıkla akut pankreatitte neden olmaktadır. Splenektomi esnasında pankreas kuyruğunun yaralanması akut pankreatiti başlatan diğer bir neden olabilir⁴⁰.

Pankreasın künt ve delici travmalarıyla birlikte ameliyatlara ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) pankreatite neden olabilen önemli iki travmatik etkidir. Pankreas biyopsisi, safra kanalı eksplorasyonu, distal gastrektomi ve splenektomi gibi cerrahi girişimler sonucunda akut pankreatit gelişebilir. Billroth II gastrektomi ve jejunostomi işlemi sonrası meydana gelen akut pankreatit, intraduodenal basınç artışı ile pankreasa aktif enzimlerin geri akışı sonucunda meydana gelir. Bununla birlikte kardiyak bypass ve kalp transplantasyonu gibi düşük sistemik doku perfüzyonuna neden olan cerrahi işlemler sonucunda da pankreatit oluşabilir. Kardiyak bypass sırasında ciddi hipotermi oluşumu akut pankreatit gelişimine katkıda bulunan diğer bir sebeptir. Aterom plaklarına bağlı emboli ya da iskemi pankreatik hasara neden olabilir.

ERCP, safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan invazif bir tetkiktir. Günümüzde, biliyer pankreatit düşünülen ve hastalığın erken döneminde bulunan çoğu hastaya ERCP ve sfinkterotomi uygulanması yaygın olarak kabul görmekteyse de ERCP'nin kendisi de pankreatite yol açabilmektedir. ERCP sonucunda, pankreasta doğrudan yaralanma ve/veya intraduktal hipertansiyon gelişimine bağlı olarak %2-10 oranında pankreatit gelişebilir. Aşırı manipülasyon, diatermi, irrigasyon ve kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması da akut pankreatit gelişimine neden olabilmektedir^{35,41}. Ayrıca bir endoskopun özofagus, mide ya da duodenuma girişi, serum amilaz aktivitesinde artışa yol açabilmektedir. Bu artış, pankreastan ziyade tükürük bezlerinden salgılanan amilazdan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte ana pankreatik duktusu kanüle edilip kontrast madde verilen vakalarda ilk 6 saat içinde serum amilaz seviyesi

yükselmektedir. Asemptomatik hiperamilazemi ERCP yapılanların %35-70 kadarında ortaya çıkmaktadır⁴².

Duktal Tıkanıklar: Duktal tıkanıklık, pankreas başı tümörleri, çeşitli nedenlerle oluşan kanal darlıkları, penetre duodenal ülser ve afferent loop sendromu gibi farklı durumlarda ortaya çıkabilir ve pankreatit gelişimine neden olabilir.

Pankreas Divisum: Pankreasın embriyonal dönemde ventral ve dorsal bölümlerinin birbiriyle birleşmemesi sonucu bu iki bölümün kanallarının birbirinden ayrı olarak ve farklı papillalardan duodenuma açılması ile ortaya çıkan anatomik bir anomalidir. Çeşitli varyantları olan pankreas divisumda aksesuar papillaya açılan dorsal kanalın baskın olduğu tipte, gerek kanal çapının ekzokrin salgı artınca tüm drenajı sağlamaya yeterli olmaması, gerekse de aksesuar papilla stenozu gelişmesi kanal içi basıncını arttırarak pankreatit gelişimine neden olabilmektedir. Bu anomali sonucu gelişen pankreatit atakları genellikle hafif seyreder ve konservatif önlemlerle tedavi edilebilirse de hastalık tekrarlayıcı karakterdedir.

Fizyolojik bir bozukluk olan Oddi sfinkteri disfonksiyonu da pankreatitlerin bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır. Oddi sfinkter disfonksiyonu, sfinkterin istirahat basıncının 45 mmHg'nın üzerinde olması ve pankreas kanalı ile safra kanalından kontrast maddenin 7 dakikadan daha geç boşalması şeklinde tanımlanır. Pankreatitin Oddi disfonksiyonu nedeniyle geliştiğinden emin olmak oldukça güçtür. Bu durumda hastalar sfinkterotomiden büyük oranda yarar görmektedirler³⁵.

Enfeksiyonlar: Enfeksiyöz akut pankreatit etiolojisinde esas olarak viral ajanlar rol oynamaktadır. Kabakulak, enterovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis A, CMV, rubella,

koksaki virus, varisella, rubeola, kızamık, influenza virüsü sık görülen viral etkenlerdir. HIV ile enfekte çocuklarda CMV, mycobacterium avium intracellulare, pneumocystis carini, criptosporidium parvum gibi sekonder enfeksiyonların, HIV'e yönelik verilen ilaçların, ascaris clonorchis ve ascaris lumbricoides gibi parazitlerin de pankreatite yol açtıkları bildirilmiştir. Parazitlerin duktal sistemde direnaji engelleyerek pankreatite yol açtıkları kabul edilmektedir^{26,43,44}.

İlaçlar: Pankreatit ilaç alımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Lankisch ve ark. 1613 akut pankreatit olgusu arasında yalnızca 22 olgunun (%1-4) ilaca bağlı olduğunu bildirmişlerdir⁴⁵. İlaça bağlı olarak gelişen akut pankreatit, seyrek görülmesinin yanı sıra hafif seyirlidir. Pankreatite neden olduğu düşünülen ilaçlar potansiyellerine göre zayıftan kuvvetliye doğru, muhtemel ilişkili ilaçlar, ilişkili olduğu düşünülen ilaçlar ve kesinlikle ilişkili ilaçlar olarak üç ayrı gruba ayrılabilir (Tablo 2.3). HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlardan pentamidin ve 2,3-dideoksinozin'in uzun süreli alımının pankreatite yol açabileceği bildirilmiştir. Çocuklarda en sık akut pankreatit yapan ilaç, bir antikonvülzan olan valproattır. İlacın kullanım süresi ve dozu ile pankreatit gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir. İlaça bağlı pankreatitin mekanizması spekülatif olup, bu konudaki teoriler ilacın ve metabolitlerinin hücre metabolizması üzerine etkilerine dayandırılmaktadır^{35,37,41,46}.

Tablo 2.3. Akut pankreatitle ilişkili olan ilaçlar

Kesinlikle ilişkili olan ilaçlar	Muhtemel ilişkili olan ilaçlar	İlişkili olduğu düşünülen ilaçlar
Azatioprin	L-Asparaginaz	Amfetamin
Klorotiazid	Kortikosteroidler	Kolestiramin
Östrojenler	Etakrinik asit	Propoksifen
Furosemid	Fenformin	İndometazin
Sulfonamidler		izoniazid
Tetrasiklin		Merkaptopürin
Valproat		Opiadlar
Rifampisin		
Salisilatlar		
Simetidin		
Asetaminofen		

Metabolik Bozukluklar: Hiperparatiroidi de görülen hiperkalsemi, akut ve kronik pankreatite neden olabilir. Buradaki mekanizma hipersekresyon ve duktus içinde kalsiyum taşları oluşmasıdır. Hiperlipidemide lipazın, fazla miktarda toksik yağ asitinin pankreas mikrodolaşımına girmesini sağladığı düşünülmektedir. Bu durumun endotel hasarına, kan hücrelerinin kümeleşmesine ve bunların neticesinde iskemik sorunlara yol açarak pankreatit gelişimine neden olduğu varsayılmaktadır⁴¹.

İskemi: Pankreasın dolaşımını bozan herhangi bir etken sonuçta iskemiye ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilmektedir. Aortografide uygulanan pankreatikoduodenal arter embolizasyonu, çölyak arter stenozu, abdominal aort anevrizması disseksiyonu veya miyokard enfarktüsü pankreas dolaşımını bozabilen ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilen durumlardır³⁵

Diğer Nedenler: Bazı otoimmün hastalıklar (vaskülitler, Sjögren sendromu, romatoid artrit, Behçet hastalığı, primer biliyer siroz, sistemik lupus eritematosus vs.), Mendelyen kalıtımla aktarılan dominant gen mutasyonlarına bağlı gelişen herediter pankreatitler,

çeşitli protein anormalileri, azotemi, gebelik, akrep zehiri, antikolinesterazlı böcek ilaçlarıyla olan zehirlenmeler gibi nedenlerin pankreatite yol açtığı bildirilmiştir^{35,41}.

2.3.3. Akut Pankreatit Patolojisi

Akut pankreatit seyrinde ilk değişiklikler, pankreasın interstisyel septumu boyunca yer alan yağ dokusunda nekroz ve az miktarda PNL infiltrasyonu şeklinde başlar. Asiner hücreler sağlamdır. İnterstisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik değişiklikler oluşur⁴⁷. Bu tablo ödematöz pankreatit olarak adlandırılır. Olguların %70-80'inde patoloji bu haliyle sınırlı kalma eğilimi gösterir. Olaya glandüler hücreler ve yağ dokusunun koagülasyon nekrozu eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu gelişir. Nekroz pankreasın tümünü uniform olarak tutmayabilir⁴⁸. Nekrotik alanlar arasındaki sağlam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarlarının aktif elastaz nedeniyle tahrip olması sonucu hemorajik pankreatit gelişir. Hemoraji dokuları diseke ederek cilt altına kadar ulaşabilir. Ölü dokular, pankreatik sıvı, kan ve yağ damlacıkları pankreas içinde veya kenarında birikerek psödokistlere neden olabilir. Bu psödokistler retroperitoneal olarak büyüyebildikleri gibi, komşu organlara bası yapacak şekilde herhangi bir yönde de büyüyebilirler. Aktive olmuş pankreas enzimleri ve inflamatuvar hücrelerin peritona irritatif etkileri sonucu sıvı kolleksiyonu olur. Bu sıvı en sıklıkla omentum minusta olmak üzere, intraperitoneal (asit) veya diyafragmatik lenfatikler yoluyla intraplevral (plevral efüzyon) olabilir. Nekrotik materyal ve pankreas sıvısı içeren kolleksiyonların enfekte olması sonucu pankreas abseleri meydana gelebilir⁴⁹. Pankreas abseleri, enfekte psödokistler ve enfekte nekroz ayrı histopatolojik durumları temsil ederler.

Akut pankreatitin (AP) patolojik formlarının sınıflaması

Akut pankreatit;

- 1-Ödematöz akut pankreatit,
- 2-Fokal yağ nekrozu veya nekroz içeren ödematöz pankreatit,
- 3-Nekrotik hemorajik pankreatit,
- 4-Süpüratif pankreatit olarak sınıflandırılabilir⁵⁰

Akut Ödematöz Pankreatit: Makroskopik olarak, gland büyük, çevredeki mezenter ve omentumda beyazımsı gri renkli sertçe yağ nekrozu alanları dikkati çeker. Ancak ödematöz pankreatitte yağ nekrozu fazla değildir ve çok defa mikroskopik düzeyde kalır. Genellikle karın içinde açık pembe renkli bir sıvı vardır. Mikroskopik olarak pankreas lobülleri cam gibi bir görünüm almıştır ve içleri inflamatuvar hücrelerle, özellikle PNL ile doludur. Asiner hücreler genellikle bozulmamıştır. Ultrastrüktürel incelemede asini hücrelerinin lümen kenarındaki mikrovillilerin kaybolduğu, endoplazmik retikulum ve mitokondrilerinin bozulduğu görülür. Enzimleri depolayan zimojen granülleri membranları sağlam olup büyüklük ve dansiteleri normaldir. Kapiller ve lenfatikler genişlemiş olabilir ancak tromboz görülmez. Tüm AP'lerin yaklaşık %80'i bu formdadır. Pankreas makroskopik olarak ödematöz bir görünüme sahiptir, pankreatik inflamasyon hafif olup kendi kendini sınırlar, parankimal hasar minimaldir. Nadiren hafif interstisiyel fibrozis vardır. Çok seyrek olarak minimal yağ nekrozu bulunabilir. Hafif derecede PMNL ya da lenfosit infiltrasyonu vardır. İnflamasyonun düzelmesinin ardından, organ sekel bırakmadan iyileşir⁴⁷.

Akut Nekrotizan Pankreatit: Makroskopik olarak gland şişmiş ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda, duodenum, kolon ve mide gibi komşu organlarda belirgin ödem vardır. Karın üst bölümünde yaygın yağ nekrozları saptanır. Pankreatitin ağırlığı ile

karın boşluğunda kirli kahverengi-siyah renkli bir sıvı bulunur. Retroperitoneal bölgede, ağır olgularda kolon mezosunda ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır. Mikroskopik olarak pankreasın tümü nekroze olabileceği gibi, yer yer normal ve nekroze pankreas yanyana da görülebilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini bekleyen kapiller arteriol ve venüllerdeki tıkanmalardır. Prelobüler damarların tıkanmaları, nekroz için tipiktir. Nekroz alanlarının yanında, ödemli, mononükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür^{51,52,53}. Tüm AP'lerin yaklaşık %20 kadarını oluşturur.

Pankreas asinuslarında ve kanallarında fibrozis ile kalıcı harabiyet gösteren histopatolojik değişiklikleri takiben klinik olarak iyileşme gerçekleşir⁴⁸. Nekrotizan AP'nin neden geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Genel kabul gören görüşe göre; AP'deki en erken olaylar, asiner hücreler içerisinde başlamaktadır. Asiner hücre hasarı, AP'de lokal inflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır. Şayet bu inflamatuvar reaksiyon belirgin ise, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ortaya çıkmaktadır. Aşırı SIRS ise uzak organlarda hasarlara ve multipl organ yetmezliği sendromuna (MODS) yol açmaktadır. MODS, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir⁴⁹.

2.3.4. Etiyopatogenez

Etyolojide rol alan faktörlerin, AP'deki inflamasyon kaskadını nasıl harekete geçirdikleri ve niçin her durumda geçirmediği tam olarak bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili bazı hipotezler mevcuttur⁵⁴.

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

Pankreatik kanal tıkanması: Üç değişik mekanizma ileri sürülmüş olup, hiçbiri olayı, bütünüyle açıklamaya yetmemiştir⁵⁵. Bunlardan ilki ve en eskisi, ortak kanal teorisidir. Bu teoriye göre safra taşı ortak kanalı tıkar ve safranın ana pankreatik kanala kaçışına yol açar. Deneysel olarak bu teorinin doğruluğu özellikle safra enfekte olduğunda kanıtlanmıştır. Safra ve pankreas içeriğinden oluşan karışım ana pankreatik kanalda geçirgenliğin artmasına ve çevresel inflamasyona yol açmaktadır. Pankreatik kanaldaki basıncın ortak safra kanalındaki basınçtan daha yüksek olduğu saptanınca, bu teori popülaritesini kaybetmiştir. İkinci teoriye göre, taş ampulladan geçerken hasara yol açarak sfinkter fonksiyonlarının bozulmasına bunun sonucunda da duodenal içeriğin pankreatik kanala geçerek hastalığa neden olduğu düşünülmekteydi. Ancak sfinkterotomi yapılan hastalarda bile böyle bir durumla ender karşılaşılması, bu teoriyi de çürütmüştür. Üçüncü teori de ise, safra taşının ortak kanalda sıkışması sonucunda pankreatik kanal basıncı artmakta, bu basınç artışı da kanalların mukozal bütünlüğünü bozarak kanaldaki enzimler parankime geçmesine olanak sağlar.

Pankreatik iskemi: Pankreatik dolaşım bozukluğunda, inflamatuvar bir cevap ile AP gelişebilmektedir. Ancak AP gelişiminde, iskeminin yeri objektif olarak saptanamadığından bu teori geri planda kalmıştır. İntravital mikroskopi tekniklerinin bulunması ile mikrovasküler yapıda oluşan değişiklikler gösterilmiş ve iskemi gelişimi net olarak ortaya konulabilmiştir. Mikrosirkülatuar değişiklikler (vazokonstrüksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma, progressif iskemi), deneysel AP modellerinde erken evrede oluşmaktadır. Bu değişiklikler vasküler permeabiliteyi artırmakta ve glandda ödeme yol açmaktadır. Vasküler hasar, lokal mikrosirkülatuar yetersizliğe ve pankreatik hasarın daha da artmasına yol açmaktadır⁵⁶. Hasarlı dokuların reperfüzyonu; serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınımına, bu da daha ileri hasarlara yol açabilmektedir⁵⁶. AP tedavisinde agresif sıvı

tedavisinin; bu hasarı minimuma indirmesi, mikrosirkülatuar hasarın önemini ortaya koymaktadır. Mikrosirkülatuar hasarın, AP gelişiminde önemli bir yeri olduğuna şüphe yoktur. Ancak bunun başlangıçta mı, yoksa AP seyrinin herhangi bir basamağında mı olayı potansiyelize ettiği hala tartışmalıdır.

Oksidatif Hasar: AP'in seyrinde ortaya çıkan oksidatif hasar ile ilgili olarak çeşitli patolojik mekanizmalar ileri sürülmektedir⁵⁷. AP'de başlangıçtaki inflamatuvar olaylar, asiner hücrelerde apoptozise ve serbest oksijen radikallerinin üretimine neden olabilir.

Nitrik oksidin oksidasyon ürünü olan peroksinitrit ve süperoksit, asiner hücre hasarına ve ölümüne neden olabilir. Bu hasar, serbest radikal temizleyicisi olan süperoksit dismutaz ile önlenir. Serbest radikaller, pankreatik dokuda antioksidanların kaybına yol açarak iskemi-reperfüzyona bağlı asiner hücre hasarına katkıda bulunabilirler. Serbest oksijen radikalleri asiner hücreler üzerine direkt toksik etki gösterebilirler.

AP'in indüksiyonu için asıl gereksinimin, proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu olduğu kabul edilmektedir ki bu olay, glandın otodijestif hasarına yol açar. AP'de asiner hücre ölümü, hem nekroz hem de apoptozis ile gerçekleşmektedir. Asiner hücre ölümünün şekli, başlı başına AP'in ciddiyetini belirlemede önemli bir yere sahiptir.

Deneysel pankreatitlerde; apoptozisin indüksiyonunun, pankreatitin ciddiyetini azalttığı, inhibisyonunun ise hastalığı daha da kötüleştirdiği gösterilmiştir^{56,57,58}. AP'deki apoptozis olayında proteaz ailesine ait caspase, proapoptotik Bax gen ekspresyonu, transkripsiyon faktörleri (p53, nükleer faktör kappa beta, aktivatör protein-1), nötrofil deplesyonu ve bazı sitokinler (TNF-alfa, IL-1↓) apoptoziste rol almaktadırlar.

Katepsin B ve tripsinogen dahil sindirim enzimleri gibi lizozomal enzimlerin lokalizasyonu, asiner hücrelerdeki unstabil vakuollerde cereyan eder. Normal asiner hücrelerde bu iki grup enzim, golgi aygıtında dikkatli bir şekilde ayrı tutulurlar. Bununla birlikte pankreatitin erken döneminde cathepsin B, asiner vakuoller içinde tripsinogenden, tripsinogen aktivasyon peptidini ayırarak, tripsinin intrapancreatik aktivasyonuna yol açar. Sonra vakuoller rüptüre olur ve aktif tripsin salınır. Salınan tripsin fazla miktarda olduğundan, pankreasın normal savunma mekanizmalarının kapasitesi aşılır. Ayrıca tripsinin intrapancreatik salınımı, daha fazla tripsin ve diğer pancreatik enzimlerin (fosfolipaz, kemotripsin, elastaz) salınımına yol açar. Tripsin aynı zamanda diğer enzim kaskadlarını da aktive eder (kompleman, kallikrein-kinin, koagulasyon, fibrinolizis). Fosfolipaz A ve B hücre duvarındaki fosfolipidlerden; lesitin, lizolesitin, lizosefalini açığa çıkarıp koagulasyon nekrozuna yol açarlar. Proelastaz tripsin tarafından elastaza dönüştürüldüğünde, damar duvarındaki bağ dokusunu tahrip ederek kanamaya yol açar.

Lipaz, safra asitleri varlığında, trigliseridleri parçalayıp yağ nekrozuna yol açar. Bradikinin, kallikrein ve kallidin de vasküler permeabiliteyi artırarak vazodilatasyon, ödem ve şok gelişimine katkıda bulunurlar. Aktif pancreatik enzimlerin intrapancreatik salınımı, pancreatik otosindirimi başlatarak kısır döngüye yol açar. Böylece harabiyet, gland boyunca ve peripancreatik dokulara doğru yayılır. İhatia ve arkadaşlarının yaptığı bir deneysel çalışmada, E-64 (güçlü spesifik ve irreverzibl bir cathepsin B inhibitörü) kullanılarak, bir kolesistokin analogu olan cerulein'in yol açacağı tripsinogen aktivasyonu önlenmiştir⁵⁹. Bu gözlem, tripsinogenin cathepsin B aktivasyonunun anlamını ve pancreatik sindirim enzimlerinin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca cathepsin B inhibisyonunun pancreatitin önlenmesinde ve tedavisinde rolü olabileceği fikrini desteklemektedir. İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonu, erken dönemde

intraseküller pH'daki düşüşle birlikte artmaktadır. Bu durum, tripsinogenin prematür aktivasyonuna ve sonra nükleer faktör kB (kapa beta) ve aktive edici protein-1'in upregülasyonuna yol açmaktadır. Artmış kalsiyum düzeylerinin, hücre hasarı ve ölümünü de aktive ettiği iyi bilinmektedir. Yine deneysel bir çalışmada spesifik bir tripsin inhibitörü kullanılarak, tripsinogenin tripsine dönüşümü tamamen inhibe edilmiş, buna rağmen cerulein ile AP oluşturulmuştur⁴⁹. Araştırmacılar buna dayanarak tripsinogen aktivasyonunun, intrapancreatik proteolitik kaskadını başlatıcı bir faktörü olmadığını ileri sürmüşlerdir. AP'de fizyopatolojik mekanizma tetiklendikten sonra olay, zincirleme olarak devam eder. Buna sebep tetiklenen mekanizmaların etkilerinin doku düzeyinde artarak ortaya çıkmasıdır. Bu olayın temel sebepleri; inflamasyon, sitokin ve kemokinlerin salınması, iskemi ve enfeksiyondur. Bunlar olayı ilerleten mekanizmalar olarak da bilinmektedir. Mikroskopik çalışmalar ve Indium-111 ile işaretli lökositler kullanılarak yapılan radionuclide çalışmalar, pankreatitin erken döneminde belirgin olarak makrofaj ve PMN lökosit invazyonu olduğunu göstermiştir⁶⁰. İnflamatuar mediatörler; pankreatitin ve devam eden inflamatuvar cevabın patogeneğinde kritik bir rol oynamaktadırlar. Sitokinlerin salınımı, inflamasyonla bir arada gerçekleşmektedir. Patofizyolojide rol aldığına inanılan proinflamatuvar mediatörler şunlardır: TNF-alfa, IL-1, IL-6, PAF, ICAM-1, IL-8, GRO-alfa/CINC (growth related oncogene-B/cytokine-induced neutrophil chemoattractant), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), substans P⁴⁹. AP'de önemli rol oynayan antiinflamatuvar mediatörler ise şunlardır: IL-10, C5a, sTNFR (solubl TNF reseptörü), IL-1 ra (IL-1 reseptör antagonisti) ve NEP (nötral endopeptidazlar)⁴⁹. Granülosit ve makrofajların aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin, araşidonik asit metabolitlerinin, proteolitik ve lipolitik enzimlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin (ki bunlar endojen antioksidan sistemlerin koruyucu kapasitesini aşarlar) salınımına yol açarlar. Bu substantlar aynı

zamanda pankreatik mikrosirkülasyon ile etkileşerek vasküler permeabiliteyi artırır, tromboz ve hemorajiye yol açarak pankreatik nekroza götürürler. Bu kompleks etkileşimler, bu faktörlerin pankreatik hasardaki her birinin rollerini ayrı ayrı tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca vakaların % 20 kadarında niçin nekrotizan formun geliştiği de bilinmemektedir.

Ciddi pankreatik hasarı takiben bazı hastalarda sistemik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. SIRS olarak adlandırılan bu tablo, muhtemelen inflame pankreastan dolaşıma aktif pankreatik enzimlerin ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkmaktadır. ARDS, mikrovasküler trombozlara bağlı olabileceği gibi, surfaktanın major bir komponenti olan lesitini parçalayan aktif fosfolipaz A'ya (lesitinaz) bağlı olarak da gelişebilir. Miyokardiyal depresyon ve şokun, vazoaaktif peptitlere ve miyokardiyal depresan faktöre bağlı olarak geliştiği sanılmaktadır. Akut böbrek yetmezliği; hipovolemi ve hipotansiyona bağlı olabilir. Hiperkalseminin patogenezi multifaktöriyeldir (kalsiyum-sabun oluşumu, hormonal dengesizlikler, kalsiyumun serbest yağ asitleri-albümin komplekslerince bağlanması, kalsiyumun intrasellüler translokasyonu). SIRS, nekrotizan pankreatitlerin yaklaşık %50'sinde gelişmektedir ki bu komplikasyonların gelişip gelişmeyeceğini, pankreatik nekrozun derecesine ya da enfekte nekrozun var olup olmasına göre tahmin etmek mümkün değildir⁶⁰.

AP patogenezi ile ilgili çok sayıda araştırma tüm dünyada devam etmektedir. Patogenezi ile ilgili yeni görüşler ve anlayışların geliştirilmesi, çok ciddi sonuçlara yol açabilen bu hastalığın tedavisinde yeni ufukların açılmasına hizmet edebilecektir.

2.3.5. Semptom ve Bulgular

Akut pankreatit olgularında en önemli semptom karın ağrısıdır. Sırtta kuşak tarzında ve bazen de sol omuza yayılan epigastrik veya üst abdominal ağrı şeklinde

olabilir. Çoğunlukla ağır bir yemeği veya alkol alımını takiben ortaya çıkar ve bulantı, kusma, öğürme eşlik eder. Fizik muayenede epigastrik bölgede ve üst kadranslarda hassasiyet vardır. Defans ve rebound %30-40 olguda görülür. Karında hafif bir distansiyon vardır. Pankreatik flegmon, apse, psödokist gibi durumlar yok ise, ele gelen bir dolgunluk yoktur. Barsak sesleri azalmıştır veya yoktur. Bazı hastalarda hafif ateş olabilir. Taşikardi çoğunlukla vardır. Bazı hastalarda hipotansiyon ve şok görülebilir. Sarılık, ciltte, karın yan kadranslarında Gray-Turner veya göbek çevresinde Cullen belirtisi adı verilen ekimotik lezyonlar görülebilir. Bu cilt lezyonları peripankreatik alandan retroperitoneal bölgeye kan sızması nedeni ile oluşur ve %1 oranında ve nekrotizan pankreatit olgularında görülür. Dinleme bulgusu olarak özellikle sol akciğer bazalinde daha fazla olmak üzere solunum seslerinde azalma olabilir. Bu konsolidasyon veya plevral eflüzyona bağlı olarak gelişir. Hastalık şiddetlendiğinde peripankreatik, retroperitoneal, intraperitoneal alanda sıvı toplanması ortaya çıkabilir^{21,61,62}.

Klinik bulgular genellikle doğru tanı için yönlendirse de bunu laboratuvar bulguları ile desteklemek gerekir. Yaklaşık %5 olguda doğru tanı laparotomi ile konulur. Çocuk hastalarda genellikle aile hikâyesi veya travma öyküsü vardır. Genç erişkinlerde genellikle alkol alımı, 40-70 yaş arası popülasyonda ise çoğunlukla safra taşı öyküsü mevcuttur^{21,61,62}.

2.3.6. Tanı

Akut pankreatit tanısında anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri kullanılır.

Laboratuvar Bulguları: Akut pankreatit tanısı için klinik bulgular esas alınır. Klinik bulgular laboratuvar ve radyolojik bulgular ile doğrulanır. Laboratuvar olarak birçok parametre tanı için yardımcıdır. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz

düzeyidir. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği görülen hastaların sadece %65'inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların %95'inde amilaz düzeyi yüksek bulunmuştur. Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır^{21,61,62}.

Serum amilaz değerleri akut atağın başlaması ile birlikte ilk 6 saat içinde normalin yaklaşık 2,5 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. 1000 IU/dl'nin üzeri serum amilaz değeri biliyer pankreatit için önemli bir bulgudur. Bu değerin daha altı ise akut alkolik pankreatit için tipiktir. Etyolojinin hiperlipidemi olduğu pankreatit tablosunda ise, amilaz değeri normaldir. Pankreatik enflamasyonun başlamasından kısa süre sonra idrar amilaz klerensi yükselir ve bu nedenle serum amilaz konsantrasyonu normale geriler. Bu nedenle amilaz düzeyi bazen normal olarak ölçülür. Bu durumda idrar amilaz düzeyi ölçmek daha yararlıdır. İdrarla günlük 5000 IU/24h'nin üzerinde amilaz düzeyi pankreatit için karar verdirir. Yine kronik pankreatit olgularında önemli oranda parankim fibrozisine bağlı amilaz salınım yetersizliği olacağından, serum amilaz düzeyleri akut atak sırasında normal olarak ölçülebilir. Bunların yanında, yükselmiş amilaz düzeyi pankreatit düşünülen durumlarda önemli bir bulgu olsa da spesifik değildir. Akut pankreatit olgularında, amilazın renal klerensi önemli oranda artmaktadır. Serum amilaz düzeyi ile pankreatit şiddeti arasında bir korelasyon yoktur^{21,61,62,63}. Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükrük bezi (s-tip) kaynaklı olmak üzere iki tip izoenzimi vardır.

$$\text{Amilaz klerensi} = \frac{\text{İdrar amilazı} \times \text{serum kreatinini} \times 100}{\text{İdrar kreatinin} \times \text{serum amilazı}}$$

Normal değerler: %1-4; Akut pankreatit: >%6

Pankreatik izoamilazı akut veya kronik pankreatit, pankreasın psödokist veya apsesi, pankreatik asit, pankreas tümörleri, pankreas travması, ERCP sonrası koledokolitiazis, duodenum ülser perforasyonu, mezenter arter oklüzyonu, ileus, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde yüksek saptanabilir.

Tükrük izoamilazı ise kabakulak, sialadenit gibi tükrük bezi kökenli enfeksiyon, alkolizm, radyasyon, over kaynaklı tümör veya kistler, dış gebelik rüptürü, prostat tümörleri, akciğer kanseri, diyabetik ketoasidoz, akrep sokması, makroamilazemi intrakranial hemoraji, HIV enfeksiyonunda yüksek saptanabilir.

S-tipi amilaz 55.000 Da büyüklüğünde makromoleküldür. S-tipi amilazın yükseldiği durumlarda molekül büyüklüğü nedeni ile glomerüler filtrasyona geçemeyeceği için serum düzeyi yükselir iken, idrarda düşük kalacaktır. Bunun yanında serum amilaz düzeyi yüksek ancak pankreatit ile uyumlu klinik tablo yok ise, serum elektroforezi ile enzim tipine bakılabilir. Rutin kullanılan laboratuvar yöntemlerinde her iki tip amilaz birlikte ölçülmektedir.

Lipaz pankreatik kaynaklı olduğundan, akut pankreatit tanısında daha güvenilir görünmektedir. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter enfarktüsü, ileus gibi hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde, hiperlipazemi de bulunabilir. Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir, bu da gecikmiş olgularda tanısal değer taşır^{62,64}.

Amilaz ve lipaze ek olarak başka laboratuvar bulguları da akut pankreatite eşlik edebilir. Lökositoz, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Yapılan bir çalışmada, serum alanin transaminaz düzeyinin 150 IU/l'nin üzerinde olmasının, %96 oranında biliyer pankreatit ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Ayrıca elastaz, immünoreaktif tripsin, fosfolipaz A2, C-reaktif protein, pankreatik spesifik protein gibi serum belirleyicileri de yüksek düzeyde saptanabilir. Bunlara ilave olarak

serum Kalsiyum (Ca) düzeyinde, serum albumini ile eşzamanlı düşme gözlenir, ancak iyonize Ca düzeyi çoğunlukla normaldir^{21,62,65}.

Radyolojik Bulgular: Direk karın ve akciğer grafileri; en sık görülen bulgu pankreasa komşu izole bir barsak ansında dilatasyondur. Buna “sentinel loop” denir. Gaz dolu sağ kolon veya transvers kolonda ani bir kesilme görülür. Bu bulgu enflamasyona komşu kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olur. Nadir olsa da pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları görülebilir. Akciğer grafilerinde sol diyafram yüksekliği, sol veya bilateral plevral efüzyon görülebilir^{21,61,62}.

Ultrasonografi en önemli tanı araçlarından birisidir; safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. Safra taşlarına sensitivitesi %100’e yakındır. Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebilir. Ultrasonografi ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokisti gösterebilir. Gebelikte ve idiyomatik grupta kullanım kolaylığı sağlar^{21,62,66}.

Bilgisayarlı Tomografi (CT); pankreatit tanı ve şiddetinin belirlenmesinde en önemli yöntemdir. Başlangıç değerlendirmesinde klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen veya komplikasyondan şüphe duyulduğunda çekilmelidir. Normal pankreas, pankreatik ödem, peripankreatik enflamasyon, pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu, psödokist ve apse görülebilir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, enfeksiyonun tespitinde, perkütan iğne aspirasyonunda ve bazen tedavide oldukça faydalıdır. Komplikasyon gelişen olgularda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespiti, tedavi için oldukça önemlidir⁶⁶.

Manyetik Rezonans (MR); akut pankreatit tanı ve evrelemesinde başarılı bir noninvazif alternatif yöntem olmuştur. Özellikle iyotlu kontrast maddeye karşı allerji veya böbrek yetmezliği durumlarında tercih edilmelidir. Kontrastlı tomografi ile karşılaştırıldığında başarı oranlarının aynı olduğu tespit edilmiştir⁶⁶.

Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatiko grafi; özellikle idiopatik pankreatit olgularında, duktal darlık, ampuller tümör gibi etyolojik nedenlerin tespitinde kullanılır. İdiopatik pankreatit olgularında ERCP ile %30-50 oranında etyoloji tespit edilmiştir. Ayrıca kolanjitin eşlik ettiği pankreatit olgularında erken dönemde tedavi amacı ile sfinkterotomi yapılabilir^{21,64,67}.

2. 3.7. Prognostik Kriterler

Akut pankreatit takibinde ağır komplikasyon riski taşıyan hastaların erken tanısı ve buna göre uygun tedavi planlanabilmesi için, bazı prognostik kriterler geliştirilmiş ve bazı serum belirleyicileri tespit edilmiştir. 1974 yılında JH Ranson ve arkadaşları, pankreatitin klinik gidişatı tahmin etmede bazı kriterler belirlemişlerdir³³.

Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir. Ranson, skorumda sisteminde, hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Başlangıçta yaş, lökosit sayısı, glukoz, Laktat Dehidrogenaz (LDH), Aspartat Aminotranferaz (AST) olmak üzere 5 kriter, 48 saat sonra hematokrit, Ca, Kan Üre Azotu (BUN), parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı defisiti olmak üzere 6 kriter esas alınır. Orijinal Ranson kriterleri alkolik pankreatitli olgular için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatit olguları da değerlendirilmek üzere modifiye edilmiş, Yetmiş yaş üzeri hastalar için bazı kriterler de ayrıcalık vurgulanmıştır³³.

Tablo 2.4. Ranson Kriterleri^{33,62}

Başvuru anı	İlk 48 saat	Skor	Mortalite
1- Yaş>55	1-Hematokrit düşmesi >%	0-2	%2
2-Lökosit>16000/μL	2-BUN artışı> 5 mg/dl	3-4	%15
3- Kan şekeri>200 mg/dl	3-Serum Ca< 8 mg/dl	5-6	%40
4- Serum LDH>350 IU/L	4-Arteryel PO2<60 mmHg	7-8	%100
5- SGOT (AST) >250 IU/L	5- Baz açığı > 4 mEq/L		
	6- Sıvı sekestrasyonu > 6 lt		

Mortalite faktör sayısı ile orantılı artmaktadır. İki veya ikiden az sayıda pozitif ise mortalite %1-3, 4 pozitif faktör varsa %100 mortalite tahmin edilmektedir. Ödematöz ve nekrotizan pankreatit ayırıcı tanısında kullanılan bazı spesifik biyokimyasal belirleyiciler de araştırılmıştır. Nekrotizan pankreatit olgularında serum α 2 makroglobulin seviyesi ve tripsin bağlama kapasitesi düşer, α 1 proteaz inhibitörü ve kompleman C3 ve C4 seviyesi yükselir. C-reaktif protein non-spesifik bir akut faz reaktanıdır ve nekrotizan pankreatit olgularında yükselir^{21,62}. Serum amyloid A, prokalsitonin, üriner tripsinojen aktive edici peptid, methemalbumin yeni tespit edilen prognostik parametrelerdir^{45,68,69,70}.

2.3.8. Tedavi

Akut pankreatit olgularının çoğu hafif klinik tablo ile seyredir. Akut pankreatit olgularında tedavinin esası medikaldir ve intravenöz sıvı desteği, elektrolitlerin

düzenlenmesine ve pankreasın sekretuar fonksiyonunun inhibisyonuna dayanır. Kusması ve ağrısı fazla olmayan, klinik tablonun hafif olduğu hastalar dışında, nazogastrik sonda çoğu hastaya takılmalıdır. Bu hastalarda gastrointestinal motilite düzeline kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz seviyesi normale gerileyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek olabilir. Bu dönemde ağızdan beslenme yeniden başladığında hastalar tarafından tolere edilir.

Akut pankreatit olgularında ağrı en önemli semptomdur ve iyi bir analjezi sağlanması çok önemlidir. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir. Özellikle retroperitona olmak üzere, sistemik enflamatuvar mediatörler aracılığı ile üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olabilmektedir. Bu nedenle sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası en az 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat'in üzerinde olmalıdır. Yeterli hematokrit ve kan hacmini sağlamak, renal fonksiyonları korumak amacı ile albumin, taze donmuş plazma ve kan gibi kolloid sıvılar ve kristaloidler tercih edilmelidir. Erken resüsitasyonu en önemli basamağı sıvı replasmanıdır. Şok nedeni ile pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine neden olacaktır. Kusma nedeni ile dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Çoğunlukla hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Hipokalsemi görülebilir ve kardiyak aritmilere neden olabileceğinden acil parenteral tedavisi gerekir. Özellikle alkolik hastalarda sık olmak üzere hipomagnezemi görülebilir ve tedavisi gereklidir.

Hastaların %30'unda arteryel hipoksi görülmektedir ve O₂ desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. ARDS gelişen hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulur^{21,61,62}. Komplike olmayan akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımını savunur iken

bazılarında bunun enfeksiyon riskini daha da arttıracakını ifade ederler^{63,67,71,72}. Nekrotizan pankreatit olgularında ve biliyer obstrüksiyonda, antibiyotik kullanımı önerilmektedir^{21,62}. Pankreatik sekresyonu azaltmak için kullanılan atropin, antikolinerjikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H2 reseptör blokörleri, proteolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların bir yararı olmadığı anlaşılmıştır⁶³.

Parenteral beslenmenin özel bir faydası görülmemiştir. Uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda kullanılabilir^{21,61,62}.

Biliyer pankreatit olgularında patolojiye neden olan taş, genellikle kendiliğinden duodenuma düşer. Eğer serum bilirübin değeri 4 mg/dl'den yüksek, alkalin fosfataz değeri yüksek ve hastanın klinik bulguları 24-36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir. Eğer endoskopik sfinkterotomi yapılamıyor ise uygun hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut pankreatit olgularında ek olarak kolanjit mevcut ise, erken ERCP önerilmektedir^{21,62,63}. Biliyer pankreatit olgularında klinik bulgular genellikle 2 veya 3 günde düzelir ve erken dönemde laparoskopik veya açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Ağır ataklar görülen biliyer pankreatit olgularında taburcu olduktan sonra en az 6 hafta beklemek gerektiği ve bu süre içinde enflamasyon yatıştıktan sonra düşük bir mortalite riski ile kolesistektomi yapılması önerilmektedir⁶².

Laparotomi sırasında hafif ödematöz pankreatit ve safra taşları tespit edilmiş ise, kolesistektomi yapılabilir ve kolanjiografi çekilebilir. Eğer distal koledokta taş tespit edilirse taş çıkarılır. Laparotomi sırasında şiddetli pankreatit ve safra taşı tespit edilmiş ise, kolesistostomi veya T-tüp uygulanabilir⁶².

Komplikasyon görülmeyen biliyer olmayan pankreatit olgularında cerrahi tedavi gerekli değildir. Nekrotizan pankreatit olgularında nekrozun enfeksiyonu veya apseleşmesi cerrahi için endikasyondur. Steril nekroz varlığında medikal tedavi yapılır.

Enfeksiyonun varlığı CT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ile tespit edilebilir^{21,62,63}.

2.3.9. Komplikasyonlar

Akut pankreatitin komplikasyonlarını lokal komplikasyonlar ve sistemik komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında toplayabiliriz.

Lokal Komplikasyonlar: *Pankreatik Nekroz;* nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozunu kötüleşmesine neden olabilir. Nekrotizan pankreatitlerin %40-70'inde enfeksiyon görülebilir. Bakteriye spektrum intestinal floraya benzer ve gram negatif bakteriler çoğunluktadır, ancak anaerob bakteriler ve mantarlarda sorumlu olabilirler^{63,73,74}. Pankreatik nekroz gelişmesi ile klinik tablonun kötüleşmesi olasılığı artar ve objektif tanı kriterleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Dinamik kontrastlı karın tomografi en uygun tanı yöntemidir. Pankreatik nekroz ise kapiller dolaşım bozukluğuna yol açarak, pankreasta fokal veya yaygın kontrastlanma yetersizliği nedeni ile heterojen görünüme neden olur. Bunun yanında klinik kullanımı sınırlı olan C-reaktif protein, polimorfonükleer nötrofil elastaz, tripsinojen aktive edici peptid gibi biyokimyasal serum belirleyicileri de nekroz tanısında kullanılabilir^{62,69,70,73}. Makroskopik olarak fokal veya diffüz şekilde pankreatik parankim veya peripankreatik yağ nekrozu görülür. Pankreatik ve peripankreatik dokuda hemoraji olabilir. Nekroz tüm pankreası nadiren kapsar ve genellikle merkezde korunmuş bir alan bulunur. Nadiren loküle olabilen yağ nekrozu, psödokist veya steril apse gibi yanlış tanımlara yol açabilir^{21,62,63}. Pankreatik enfeksiyon olgularının birçoğunda barsak lümeninden pankreatik nekrotik dokuya bakteri translokasyonu ile olmaktadır. Bakteri translokasyonuna neden olarak azalmış barsak motilitesi, mukozal bariyer hasarı ve

baskılanmış immün sistem olarak gösterilmektedir. Ağızdan beslenmenin kesilmesi ve uzun süreli total parenteral nutrisyon ile beslenmenin barsak mukozasında atrofiye neden olması ve aynı zamanda beslenme olmadığı için mikrosirkülasyonun bozularak iskemiye neden olması barsak duvarından bakteri translokasyonuna neden olur. Bakteriyel translokasyon dışında nadiren akciğer, üriner sistem, safra yolları, duodenum ve santral venöz kateterler nedeni ile de enfeksiyon oluşabilir^{21,63,73,74}.

Pankreatik apse; genellikle enfekte nekrozdan sonra tespit edilir. Klinik şikâyetlerin başlamasından yaklaşık 4 hafta sonra oluşur. Hastalar, sistemik sepsis, bulguları az olmakla beraber klinik olarak septik görünürler. Püy varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması apseyi, enfekte nekrozdan ayırmada yardımcıdır. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür^{21,61-63,73,74}. Bilgisayarlı tomografi sıvı kolleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamayabilir. Enfekte nekrozda olduğu gibi sıvı içinde gaz bulunması enfeksiyonu destekler, ancak sıvı aspirasyonu ve bunun Gram boyaması ve kültürü tanı için gereklidir. Bakterioloji enfekte nekroz ile benzerdir. Eğer aspire edilen sıvı düşük yoğunlukta ve az partiküllü ise perkütan drenaj yeterli olabilir. Ancak aspire edilen materyal yüksek yoğunlukta ise, perkütan drenajı takiben hızlı bir düzelme olmuyor veya CT bulgusu olarak apseye komşu önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite yaklaşık %20 oranındadır⁶².

Psödokist; akut pankreatit olgularında %6 oranında görülürler. Psödokist oluşumu şikâyetlerin ortaya çıkmasını takiben genellikle 4 hafta veya daha fazla süre gerektirir. Bu nedenle 4 haftadan daha kısa sürede oluşmuş ve kapsülden yoksun sıvı kolleksiyonları akut sıvı kolleksiyonu olarak tanımlanmalıdır. Psödokistlerin 1/3'ü pankreas başında, 2/3'ü gövde ve kuyrukta oluşur^{21,62,73,74}. Psödokist klinik olarak karın

ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, abdominal kitle ve hassasiyet, sarılık, asit, vena cava inferiora bası nedeniyle bacaklarda masif ödem, transvers kolon basısına bağlı ileus, enterik fistüle neden olabilir. Laboratuvarında ise inatçı bir amilaz yüksekliği görülür^{21,61,62}. Psödokist olgularında tanı için, radyolojik olarak ultrasonografi ve CT kullanılır. Ameliyat öncesi dönemde psödokist hakkında anatomik bilgi edinebilmek amacı ile rutin olmamakla birlikte ERCP yapılabilir^{62,66}. Psödokistlerin %40'a yakın önemli bir kısmı spontan olarak geriler. Gerilemeyen kistler eğer 5 cm'in altında ise ve komplikasyon gelişmemiş ise cerrahi endikasyon yoktur. Bu hastalar 3-6 aylık periyodlarla USG ile takip edilirler. Semptomların başlaması, kistin büyüklüğünde artış veya komplikasyon gelişmesi cerrahi tedavi gerektirir. Akut pankreatit sonucunda oluşan ve cerrahi girişim planlanan psödokistlerde kist matürasyonu için 4-6 hafta beklenmelidir^{21,61-63,67}. Psödokistlerde, genellikle tercih edilen yöntem internal drenajdır. Bunun için, kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi yapılabilir. Eğer kist enfekte ise kistogastrostomi tercih edilmelidir, ancak cerrahi teknik olarak internal drenaj uygun değil ise eksternal drenaj uygulanmalıdır. Psödokist, mide ve duodenuma komşu ise endoskopik olarak transpapiller veya transenterik yolla drenaj uygulanabilir^{21,61,62,67}.

Sistemik Komplikasyonlar: Akut pankreatit olgularında akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) ile seyreden solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, myokard fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Akut pankreatitin en sık ve en erken görülen komplikasyonu sıvı-elektrolit imbalansıdır. Pankreatitlerde böyle ciddi bir sıvı-elektrolit imbalansının olması, kana geçen pankreas sekresyonlarının vazoaktif olması ve sistemik dolaşımda kaotik vazokonstrüksiyon/vazodilatasyonlara neden olması ile açıklanmaktadır.

Akut böbrek yetmezliği akut pankreatitin ikinci yaşamsal komplikasyonudur. Pankreas sekresyonlarının renal damarlarda oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu geliştiği sanılmaktadır.

Multi organ yetmezliği pankreasın sekonder enfeksiyonu veya sepsisin sistemik etkileri sonucu gelişir. Kolondan bakteri translokasyonu, endotoksinlerin absorpsiyonu ve bunların sistemik etkileri önemlidir. Ayrıca enflamasyon gösteren pankreastan salınan ve sistemik dolaşıma geçen pankreatik proteazların, fosfolipaz A, TNF- α , interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve PAF gibi enflamatuvar sitokinlerin de sistemik komplikasyonlara katkısı bulunur. Peritoneal lavajın önemi, bu lokal salınan ve sistemik etki yapan sitokinlerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlamasıdır. Yoğun medikal tedaviye rağmen tedaviye direnç gösteren olgularda drenaj amaçlı cerrahi girişim gerekebilir. Akut pankreatit olgularında görölen mortalite, sistemik organ yetmezlikleri ile ilişkilidir. Akciğer yetmezliği en sık görölen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multiorgan yetmezliğinin bir işaretidir. Nekrotizan pankreatit olgularında solunum yetmezliğinin bulguları semptomların başlamasından birkaç saat sonra görölebilir. Bunların dışında hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolik ve elementer komplikasyonlarda görölebilir. Bazı hastalarda sekonder kalıcı diabet gelişebilir^{21,61-63,73}.

Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alana yayılabilir. Bu durum retroperitoneal ya da intraperitoneal fibrozis, adezyonlar ve hatta kanamalara yol açabilir. Ancak pankreas sekresyonlarına bağlı intra abdominal kanama çok nadirdir. Pankreatitli bir olguda trombosit sayısı düşüyorsa, bunun en sık nedeni V. Splenika trombozudur. Böyle hastalarda V. Splenika mutlaka radyolojik olarak görüntölenmelidir. Klasik olarak total Ca düzeyi 8.0 mg/dl'nin altına inmedikçe veya semptom vermedikçe tedavi etmeye gerek olmadığı kabul edilir. Ca tedavisine rağmen

hipokalsemi bulguları düzelmiyorsa veya Ca seviyesi yükselmiyorsa asidoz veya hipomagnezeminin olabileceği, hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalseminin düzeltilmeyeceği bilinmelidir. Periton içindeki pankreatik sekresyon retroperitoneal alandan ya da transdiyafragmatik olarak plevraya geçmesi durumunda plevral efüzyon gelişir. Torasentezle alınan sıvıda amilaz bakılması ile kesin tanı konulur. Bu efüzyonun en önemli özelliği sıvı geçişinin sürekli devam etmesi nedeniyle bu hastaların geçici tüp torakostomiden yarar görmemeleridir. Akut pankreatit tamamen düzelmeden bu sorun da çözülmez.

2.4. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri

Akut pankreatit patogenezi ortaya koyabilmek için farklı deneysel pankreatit modelleri geliştirilmiştir. Bu deneysel modeller, klinik akut pankreatiti incelemek amacıyla oluşturulmuş olmakla birlikte tam olarak klinik pankreatit özelliklerini yansıtmamaktadırlar. Örneğin biliyer ve alkole bağlı akut pankreatit modeli oluşturmak deneysel olarak tam anlamıyla mümkün değildir. Buna ilave olarak kullanılan metodlardan cerulein enjeksiyonu veya kolinden yoksun diyet insanlarda pankreatit nedeni değildir fakat histopatolojik bulgular insanlarda izlenen pankreatite benzediği için deneysel pankreatit modelleri olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

Kapalı Duodenal Loop Tekniği: Duodenumun pankreatik kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının, intraduodenal basınç artışıyla pankreatik kanala reflü olması ile pankreatit oluşturulur⁷⁵.

Kolinden Yoksun Ethionin Diyeti Modeli: Deneysel bir akut hemorajik pankreatit modelidir, mekanizması tam olarak netleştirilememiştir. Ethionin pankreas dokusuna

toksik olduğu, protein ve lipid metabolizması ile etkileştiği düşünölmektedir. Beraberinde kolinden yoksun diyet verilmesi ile pankreatit gelişmektedir. Bu modelde diffüz yağ nekrozu ve sistemik bulgular sıklıkla ortaya çıkar. Pankreatit oluşturmak için diyet uzun süre uygulanmalıdır. Daha az invaziv yöntem olmasına rağmen bahsedilen nedenlerle seyrek kullanılan bir metoddur. Bu model özellikle küçük deney hayvanlarında ve farelerde etkilidir, bakteri translokasyonu ise daha az görülür⁷⁶.

Arjinine Bağlı Akut Pankreatit Modeli: Tek doz intraperitoneal arjinin enjeksiyonu ile fare, sıçan ve tavşanlarda akut nekrotizan pankreatit gelişebilmektedir, oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu modelde; nitrik oksid sentezinin artması, protein sentezinin bozulması, artan lipid peroksidasyonunun pankreatite yol açtığı düşünölmektedir⁷⁷.

Safra Yolu Ligasyonu Modeli: Safra taşı obstruksiyonuna benzer şekilde akut pankreatit oluşturulan deneysel bir modeldir. Bu modelde biliopankreatik kanal sütün veya klipsler yardımı ile obstrakte edilir. Sonuçta kanalda biriken pankreatik sekresyonlar pankreatite yol açar, orta şiddette pankreatit gözlenir. Obstruksiyona bağlı safranın barsağa ulaşmaması nedeni ile bakteri translokasyonu artar. Tıkanma ikteri geliştiği için immun sistem suprese olur ve sistemik infeksiyonlar sık gözlenir. Bu model cerulein enjeksiyonu gibi diğer deneysel modellerle kombine edilebilir⁷⁷.

Sekresyon Uyarıcılar ile Oluşturulan Modeller: Sekresyon uyarıcılar, pankreastan enzim salınımını uyararak pankreatite yol açan kolesistokinin analogu cerulein, muskarinik reseptör agonisti olan karbakol ve antikolinesteraz etkili organofosfatlar gibi moleküllerdir. cerulein; NF-κB (Nükleer faktör kappa beta)'nin intraselüler seviyesini artırarak, pankreatik asiner hücre interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) proteinlerini artırır. Yüzeyel ICAM-1, asiner hücrelere nötrofil adezyonunu artırarak

pankreatik inflamasyonun belirginleşmesini sağlar⁷⁸. Buna ilave olarak cerulein; sindirim enzimlerinin üretimi ve sitoplazmik vakulaziyonunu bozar, bu değişimler asiner hücre ölümüne ve pankreatik ödeme yol açarak pankreatiti daha da belirginleştirir⁷⁹. Ceruleinle oluşturulan deneysel akut pankreatitin histolojik bulguları erken dönemdeki insan akut pankreatitine oldukça benzerdir. Cerulein ile pek çok deney hayvanında kısa sürede deneysel akut pankreatit oluşturulabilmektedir. Bu nedenle sık kullanılır, uygulanması kolaydır. Cerulein intravenöz, subkutan veya intraperitoneal yolla uygulanabilir⁷⁷.

Biliyer Kanala İnfüzyon Modeli: Biliopankreatik kanala safra tuzu, beraberinde safra veya pankreatik enzimlerin infüzyonu ile oluşturulur. Genellikle sıçanlarda uygulanır. Dezavantajı bu metodun cerrahi gerektirmesidir, buna rağmen hızlı ve tekrarlanabilir bir modeldir. Boston modeli olarak isimlendirilen modelde Schmidt intraduktal düşük doz taurokolik asit infüzyonunu takiben intravenöz cerulein enjeksiyonu ile sıçanlarda nekrotizan pankreatit geliştiğini göstermiştir. Taurokolik asitle beraber lipopolisakkarit (LPs) enjeksiyonu bir diğer deneysel modeldir, burada LPs ikinci vuruş olarak davranmakta ve inflamatuvar cevabı artırmaktadır⁷⁷.

Alkolic Pankreatit Modeli: Yüksek doz alkolün intravenöz infüzyonu doza bağlı olarak deneysel akut pankreatite yol açmaktadır. Benzer şekilde gastrik alkol uygulaması veya diyetle alkol eklenmesi de diğer deneysel akut pankreatit yöntemidir⁷⁷.

Vasküler Hasara Bağlı Pankreatit Modeli: Pankreasın arteriyel ve venöz dolaşımın veya mikrosirkulasyonun değiştirilmesi ile oluşturulur. Bu amaçla kullanılan metodlardan birisi hipovolemik şoktur. Deneysel bir köpek çalışmasında, mevcut kanın %30-35'i alındığında pankreas dokusunda ödem, asiner hücre hasarı, kanama ve nekroz geliştiği gösterilmiştir. Dezavantajı multiorgan yetmezliği gelişmesidir. Bu modelin

cerrahi işlem gerektirmesi, majör travma oluşturması ve teknik olarak zor olması gibi nedenler dezavantajıdır⁷⁷.

2.5. Cerulein

Bir dekaeptid olan cerulein, *Hyla caerulea* isimli bir amfibinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir⁸⁰. Kolesistokinin-pankrezimin analogu olan cerulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından rat'larda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır⁸¹. Cerulein intravenöz, subkutan ve intraperitoneal olarak kullanılabilir⁸². 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 birçok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir^{83,84}. Deneysel akut pankreatit modellerinde cerulein yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.6. Koenzim Q10 (CoQ10) (Ubikinon)

Koenzim Q10, vücuttaki kimyasal reaksiyonlara enerji sağlanmasında önemli rol oynayan elektron taşıma zincirinin esansiyel bir kofaktörü, mikrozom, mitokondri gibi çeşitli organelleri ve hücreleri çevreleyen lipid membranların bileşeni olan lipofilik bir antioksidandır. Antioksidanlar vücut tarafından üretilmelerine rağmen, kandaki seviyeleri yaşlanma, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle azalmaktadır. Koenzim Q10, iyi bir antioksidan olarak mitokondriyal iç membranındaki solunum zincirinin elektron ve proton transportuna katılır ve oksidatif stresi azaltarak, hücre ve dokularda serbest

radikal oksidasyonunu önler. Koenzim Q10'nun oksidatif strese ve azalmış antioksidan kapasiteye bağlı olarak ilerleyen çeşitli hastalıklardaki ve mitokondriyal düzensizliklerdeki potansiyel yararlılığı vardır⁸⁵.

Koenzim Q10, canlı organizmalarda yaygın olarak bulunan poliizoprenoid birimi bağlanmış bir kinon halkasından ibarettir. Ubikinonun yan zinciri, polipirenil di fosfat sentetaz enzimi tarafından sentezlenir^{86,87}. Canlı organizmalarda elektron transport sisteminin bir bileşenidir. Koenzim Q10, iki elektron ve iki proton transfer eder. Solunum zincirinde Koenzim Q10'nun I. veya II. kompleksi elektronları kompleks III'e transfer eder⁸⁸.

Ubikinon; golgi, lizozom, mikrozoim, peroksizom organellerinin zarlarında ve hücre zarlarında da bulunur⁸⁹.

2.6.1. Koenzim Q10'nun Tarihçesi

Koenzim Q ilk defa 1957 yılında Dr. Frederick Crane tarafından Winconsin'de sığır kalbinin mitokondrisinden izole edilmiştir. Aynı yılda İngiltere'de Prof. Morton rat ciğerinde vitamin A ile aynı yapıda Koenzim Q'u bulmuştur. Prof. Morton ubiquitous quinon (her yerde hazır kinonlar) anlamına gelen Ubiquinon ismini vermiştir. 1958 yılında Prof. Karl Folkers ve yardımcısı Merck Koenzim Q'nun kimyasal yapısını bulmuşlardır: 2,3 dimetoksi-5-metil-6 dekaprenil benzoquinon. Bunu ilk defa fermentasyonla sentezlemişlerdir. 1960'ların ortalarında Japonya'da ki Prof. Yamamura Koenzim Q7'yi ilk kez bir insan hastalığında konjestif kalp yetmezliğinde kullanmıştır. 1966'da Mellors ve Tappel Koenzim Q6'nın antioksidan etkisini göstermişlerdir. 1972'de Gian Paolo ve Prof. Karl Folkers Koenzim Q10'un insan kalp hastalığındaki etkisini yayımlamışlardır. 1970'lerin ortalarında Japon teknolojisi saf Koenzim Q10'u klinik çalışmalarda kullanılmak üzere elde etmiştir. 1978'de Peter Mitchell Koenzim Q10'un biyolojik enerji transferindeki rolünü kanıtlamasıyla Nobel ödülü almıştır⁸⁷.

2.6.2. Koenzim Q'nun Yapısı

Koenzim Q, 2,3-dimetoksi, 5-metil, 6-poliizopren parabenzokinondur ve ayrıca Ubikinon olarak da isimlendirilir. İndirgenmiş formuna ubikinol (KoQH₂), kısmen indirgenmiş serbest radikal formuna semikinon (Ubisemikinon) (KoQH⁻) denir. Koenzim Q içerdiği izopren sayısına göre farklı isimlendirilir. İnsanlarda ve ratlarda, polizopren zinciri 10 adet izopren ünitesi içeriğinden dolayı Koenzim Q10 (KoQ10) ismini alır ve yapısında 50 karbon atomu bulunur. Ratlarda ayrıca polizopren zinciri 9 adet izopren ünitesi içeren formuda (Koenzim Q9) bulunmaktadır¹⁵. Koenzim Q10'nun özellikle indirgenmiş formu (Ubikinol) güçlü lipofilik bir antioksidandır⁹⁰. Yapısı itibarı ile kinon grubu KoQ10'a elektron taşıyıcısı görevini kazandırır, yüksek hidrofobik özelliğe sahip izopren yan zinciri ise KoQ10'a hücrelerin lipitten zengin bölgelerini kuşatmasına yardımcı olur⁹¹.

2.6.3. Koenzim Q'nun Fonksiyonları

Koenzim Q10' nun Mitokondriyal Solunum Zincirindeki Rolü (elektron transport sistemi): Koenzim Q10, mitokondriyal elektron transport zincirinin esansiyel bileşenlerinden biridir ve mitokondrinin enerji üretim fonksiyonlarında önemli görevleri vardır. Primer olarak elektronların ve protonların iç mitokondriyal membranda transferinde görev almaktadır. Koenzim Q10 ayrıca mitokondrideki bu rolüne ek olarak mitokondriyal iyonize kalsiyum düzenleyicisi ve redoks dengenin sağlanmasında da görev almaktadır^{15,92}.

Plazma Membran Redoks Sistemindeki Rolü (ekstra-mitokondriyal elektron taşıyıcısı, plazma membranı, lizozom): Ökaryotik hücrelerin plazma membranları NADH oksidaz (NOX) içermektedir ve NOX'un fonksiyonu, hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolü ile ilişkilidir. Lizozomlarda, lizozomal lumen içine proton

naklinde rol alan, NADH-bağımlı KoQ redüktaz bulunur. Koenzim Q10 sitozolik NAD⁺/NADH oranının düzenlenmesinde görev alır^{91,93}.

Koenzim Q' nun Antioksidan Fonksiyonu: Koenzim Q10 doğal olarak bulunan, lipidlerde çözünebilen önemli bir antioksidandır. Hücre membranlarındaki Koenzim Q10'nun büyük bir kısmı redükte formu (KoQH₂) şeklindedir ve membranlarda doymamış lipid zincirlerine yakın olarak bulunur. Bunun sebebi serbest radikal çöççülüğü yapmaktır^{15,16} Koenzim Q10 oksijen kaynaklı radikaller ve singlet oksijen ile etkileserek lipid peroksidasyonunun başlamasını ve biyomoleküllerin zarar görmesini engeller¹⁷. Serbest radikallerle ara ürün olarak görev yapar ve elektron redüksiyon reaksiyonuna maruz kalır. Stabil karakterli olmayan serbest radikaller ubikinondan gelen bir elektronla stabil hale gelir. Koenzim Q10 bu özelliğiyle önemli bir antioksidandır⁹⁴. Ubikinol-10, α-tokoferol gibi plazmada bulunan diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığında düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen, plazma oksidanlara maruz kaldığında ilk tepkimeye giren antioksidandır. Koenzim Q10 aynı zamanda diğer antioksidanların rejenerasyonunda görev alır⁹⁵.

Lenfosit ve Monositler Üzerine Etkisi: İnsanlarda Koenzim Q10'dan zengin lenfositlerde, oksidatif DNA hasarının inhibe edildiği ve enzimatik aktivite ile onarımının arttığı gözlenmiştir⁹¹.

Endotelial Fonksiyonu: İnsanlarda arterlerin endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açan kardiovasküler ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda Koenzim Q10 uygulanması sonucu endotelial fonksiyonda önemli gelişme olduğu görülmüştür⁹¹.

Koenzim Q10'nun yukarda sayılan fonksiyonlara ek olarak membran stabilitesinin sağlanmasında, hücre sinyalinde gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptosisin kontrolünde de fonksiyonları olduğu belirtilmektedir⁹⁶.

Serbest radikallerin yarattığı oksidatif stresin artması biyomoleküllere (proteinler, DNA ve lipidler gibi) zarar verir. Serbest radikallerin yarattığı oksidatif stresin önlenmesi ve etkisinin en aza indirilmesi için yeterli miktarda diyetel antioksidan tüketilmelidir⁹⁷. Son yıllarda Koenzim Q10'nun bu amaçla kullanımı gittikçe artmaktadır. Koenzim Q10 (2, 3 dimetoksi-5 metil-6 dekaprenil benzoquinon) yağda çözünebilir vitamin benzeri bir quinondur. Yüzden fazla tek preparatlı ve kombinasyon preparatlı üründe mevcuttur ve 2002'de ABD'de 200 milyon doların üzerinde satışı yapılmıştır.

2.7. Steroid Olmayan Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Bütün dünyada yaygın olarak tüketilen nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların (NSAİİ) romatizmal hastalıklar, kas iskelet sistemi ağrıları ve baş ağrıları nedeniyle kullanılmaları yanısıra, postoperatif ağrılar, dental, jinekolojik ve otolaringolojik ağrılar gibi çok geniş bir alanda kullanıldıkları görülmektedir. Bu ilaçlar hem farmakolojik etkileri ve hem de yapıları açısından steroid yapıda olmamaları nedeniyle daha çok non-steroid antiinflatuvar ilaçlar olarak bilinmektedirler. NSAİİ'lerin antiinflatuvar etkilerinden başka analjezik, antipiretik ve antiplatelet etkileri de bulunmaktadır.

2.7.1. NSAİİ'lerin antiinflatuvar etkileri

NSAİİ'lerin etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE1, PGE2, PGF2a, ve PGD2 ve aynı zamanda prostasiklin PGI2 ve tromboksanlar (TxA2 ve TxB2) oluşturan, araçidonik asitin siklik endoperoksitlere, PGG2 ve PGH2, transformasyonunun inhibisyonu ile gerçekleşir. Ayrıca, prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kinin gibi diğer enflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direkt etkiye ilaveten indirekt bir etkiye de neden olur¹⁸.

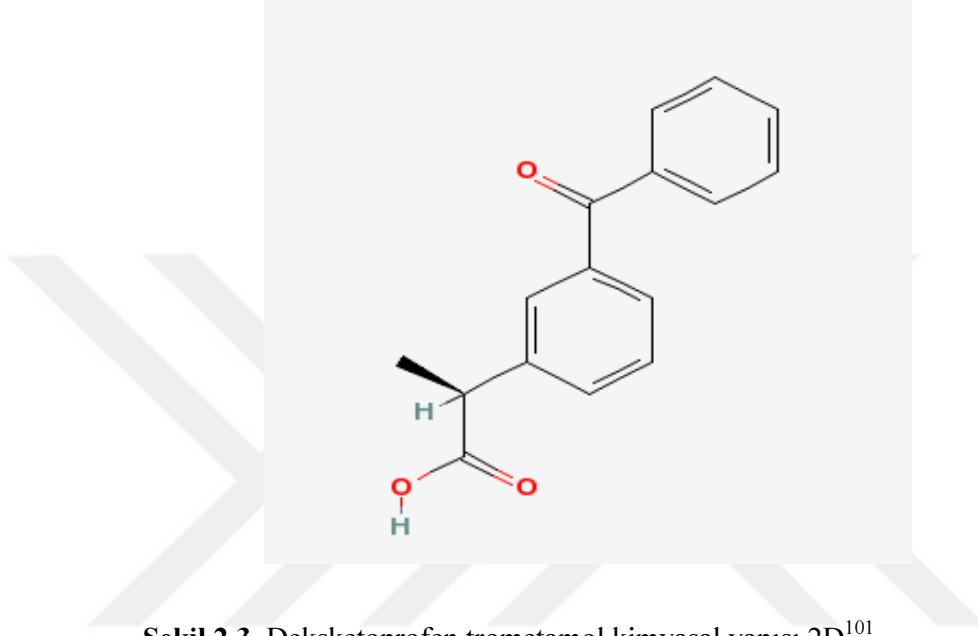
NSAİİ'ların COX-1 ve COX-2 izoenzim üzerine olan selektiveleri aynı değildir ve belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, NSAİİ'ların bu iki izoenzime karşı selektiflik derecelerinin incelenmesine ve COX-2 yi inhibe eden ve COX-1'e olumsuz etki etmeyen dolayısıyla, COX-1 inhibisyonuna bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasına izin vermeyen yeni ilaçların geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Seçici olmayan inhibisyonda COX1 enziminin inhibisyonuna bağlı yan etkiler ortaya çıkmakta iken, selektif inhibisyonda, inflamasyon yan etkiler oluşmadan baskılanmaktadır⁹⁸.

2.7.2. Deksketoprofen trometamol

Deksketoprofen trometamol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç grubuna dahil analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır. Deksketoprofen prostaglandin sentezini santral ve periferik olarak inhibe etmektedir. Deney hayvanları ve insanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda deksetopropfenin COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin bir inhibitörü olduğu ispatlanmıştır. Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksetopropfen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir^{18,19}.

Deksetopropfen trometamolün oral uygulamasından 30 dakika sonra Cmaks'a ulaşır. Yiyeceklerle birlikte uygulandığında, deksetopropfen trometamolün Cmaks'ı ve absorpsiyon hızı düşer. Deksetopropfen trometamolün dağılım yarı ömrü, 0.35 saattir. Deksetopropfen plazma proteinlerine özellikle albumine bağlanır (%99). Deksetopropfenin vücuttan başlıca atılım yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır. Deksetopropfen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiomerinin elde edilmesi, insanlarda R-(-) enantiomerinin oluşmadığını göstermektedir. Deksetopropfen trometamolün eliminasyon yarı ömrü 1.65 saattir.

Deksketoprofen trometamolün tekrarlı doz uygulanmasından sonra elde edilen farmakokintetik parametreler tek doz uygulamasından sonra ilaç birikiminin olmadığını gösteren parametreler ile benzerlik göstermektedir^{99,100}.



Şekil 2.3. Deksketoprofen trometamol kimyasal yapısı 2D¹⁰¹

Oral ya da parenteral yolla uygulandığında deksetoprofen trometamol hızla emilir ve birikim etkisine neden olmadan kısa bir süre içinde maximum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Özellikle rasemik ketopropene göre daha hızlı emilimi tedavi etkisinin daha hızlı başlamasını sağlar. Bu özellikleri deksetoprofen trometamolün kinetik profilini belirler. Deksetoprofen trometamol tuzu ile serbest aside göre Cmax'ın daha yüksek ve Tmax'ın daha kısa olması sayesinde de amaca ulaşır. Öte yandan emilim açısından bireyler arası farklılığın çok az olması tüm hastalarda klinik etkinliğinin daha öngörülebilir olmasını sağlar¹⁰².

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra Kasım 2016'da Kırıkkale Üniversitesi Uygulama Hastanesi Deney Hayvanları Merkezi'nde yapıldı. Biyokimyasal belirteçler Kırıkkale Üniversitesi Uygulama Hastanesi Biyokimya Servisi laboratuvarında çalışıldı. Patolojik örnekler Kırıkkale Üniversitesi Uygulama Hastanesi Patoloji laboratuvarında değerlendirildi.

Çalışmada deneysel pankreatit oluşturulması amaçlı, literatürdeki mevcut deneysel pankreatit modelleri içinden standartları sağladığı düşünülen cerulein indüksiyonu model olarak seçilmiştir. Tedavi ajanları olarak da; antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olan “Koenzim Q” ve “Deksketoprofen Trometamol” etken maddeleri seçilmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada, ağırlıkları 260-280 gr arasında değişen 32 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar deneyde kullanılmadan 7 gün önce standart laboratuvar yemi ve su ile “ad libitum” beslenip, ortam koşullarına uyum göstermeleri sağlandı. Sıçanlar %30-70 nem ve sabit oda ısısında 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortamda barındırıldı.

3.2. Çalışma Grupları

Hayvanlar rastgele seçilerek, her birinde 8 tane rat olacak şekilde 4 deney grubuna ayrıldı ve çalışmada toplamda 32 rat kullanıldı. Her bir kafeste dört rat olacak şekilde çalışmaya dahil edilen ratlar kafeslere yerleştirildiler. Her bir rat tek tek tartılarak uygulanacak dozlar hesaplandı.

Tüm ratlara Cerulein'in 50 mikrogram/kg dozunda birer saat arayla dört kez intraabdominal injeksiyonu ile deneysel akut pankreatit indüksiyonu sağlandı. Gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu:

Grup 1: KoenzimQ10 grubu (8 rata son cerulein enjeksiyonundan 24 saat sonra tedavi edici ajan olarak 15 mg/kg/gün dozunda, günde tek doz olacak şekilde 5 gün boyunca KoenzimQ10 intraperitoneal uygulandı).

Grup 2: Deksketoprofen Trometamol grubu (8 rata son cerulein enjeksiyonundan 24 saat sonra tedavi edici ajan olarak 25 mg/kg/gün dozunda, günde tek doz olacak şekilde 5 gün boyunca Deksketoprofen Trometamol intraperitoneal uygulandı).

Grup 3: KoenzimQ10 ve Deksketoprofen Trometamol grubu (8 rata son cerulein enjeksiyonundan 24 saat sonra tedavi edici ajan olarak 15 mg/kg/gün dozunda KoenzimQ10 ve 25 mg/kg/gün dozunda Deksketoprofen Trometamol, günde tek doz olacak şekilde 5 gün boyunca uygulandı).

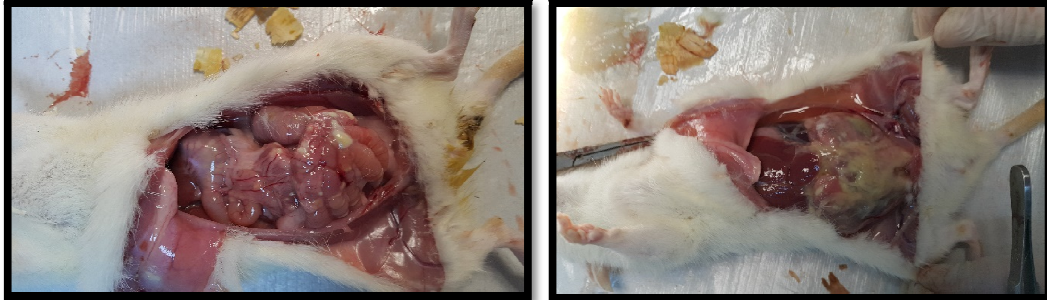
Grup 4: Kontrol grubu (8 ratta deneysel akut pankreatit oluşturulduktan sonra herhangi bir uygulama yapılmadı).

3.3. Sakrifikasyon ve Örnekleme

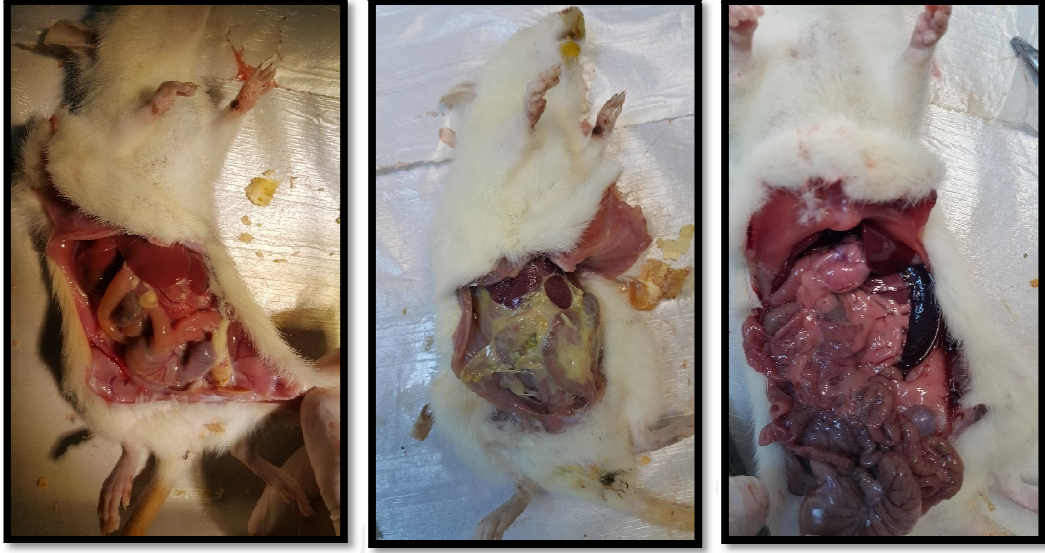
Pankreatit indüksiyonu amaçlı 1, 2, 3 ve 4 nolu gruplardaki ratlara birer saat arayla dört kez 50 mikrogram/kg dozunda cerulein intraabdominal enjekte edildikten sonra, ratlar dörder dörder kafeslerde yalnızca oral sıvı alımlarına izin verilerek izlenmeye alındı. 1 nolu gruptaki ratlara pankreatit indüksiyonu amaçlı son cerulein enjeksiyonundan 24 saat sonra 15 mg/kg/gün dozunda, günde tek doz olacak şekilde 5 gün boyunca intraperitoneal KoenzimQ10 uygulaması yapıldı ve ratlar 7. gün yüksek doz anestezi (intraperitoneal ketamin (Ketalar®, 500mg 10ml flakon Pfizer; 90 mg/kg)

ve Ksilazin (Rompun®, Bayer, Leverkusen, Almanya; 10 mg/kg) ile sakrifiye edildiler. 2 nolu gruptaki ratlara pankreatit indüksiyonu amaçlı son cerulein enjeksiyonundan 24 saat sonra 25 mg/kg/gün dozunda, günde tek doz olacak şekilde 5 gün boyunca intraperitoneal Deksketoprofen Trometamol uygulaması yapıldı ve ratlar 7. gün yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildiler. 3 nolu gruptaki ratlara pankreatit indüksiyonu amaçlı son cerulein enjeksiyonundan 24 saat sonra 15 mg/kg/gün dozunda KoenzimQ10 ve 25 mg/kg/gün dozunda Deksketoprofen Trometamol, günde tek doz olacak şekilde 5 gün boyunca intraperitoneal uygulama yapıldı ve ratlar 7. gün yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildiler. 4 nolu gruptaki ratlara pankreatit indüksiyonu amaçlı cerulein enjeksiyonundan sonra herhangi bir uygulama yapılmadı. Her bir rattan, sakrifikasyon sırasında intrakardiyak girişim ile kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri oda sıcaklığında, 3500 Rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıştırıldı.

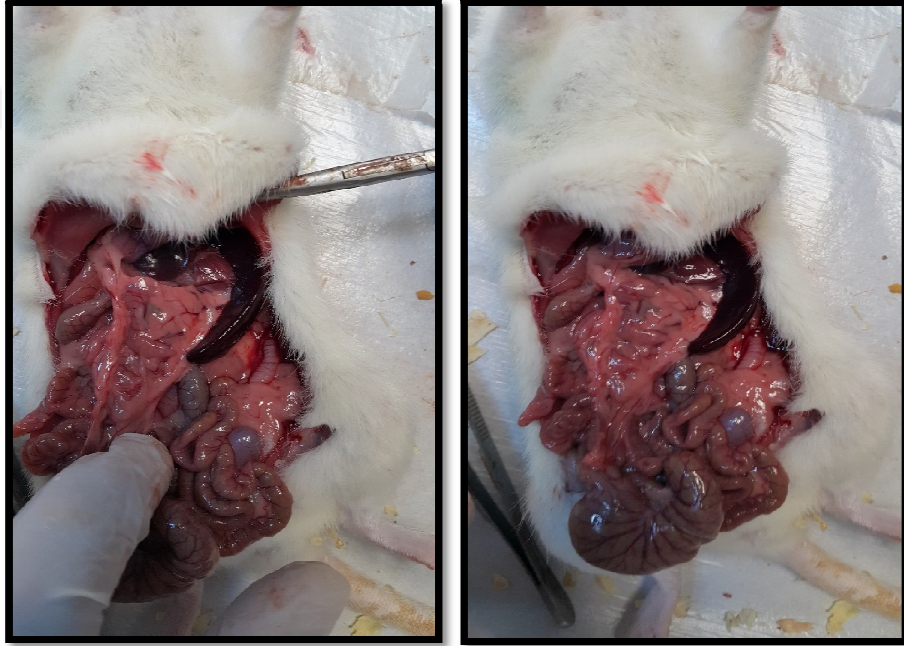
Tüm kan örnekleri bir kerede çalışılması için, çalışma zamanına kadar -800 C’de saklandı. Alınan kan örneklerinden amilaz, lipaz, AST, ALT, ALP, GGT ve CRP düzeyleri çalışıldı.



Şekil 3.1. KoenzimQ10 ve Deksketoprofen Trometamol Grubunda Sakrifikasyon Sonrasında Ödem, Fibrin ve Nekroz.



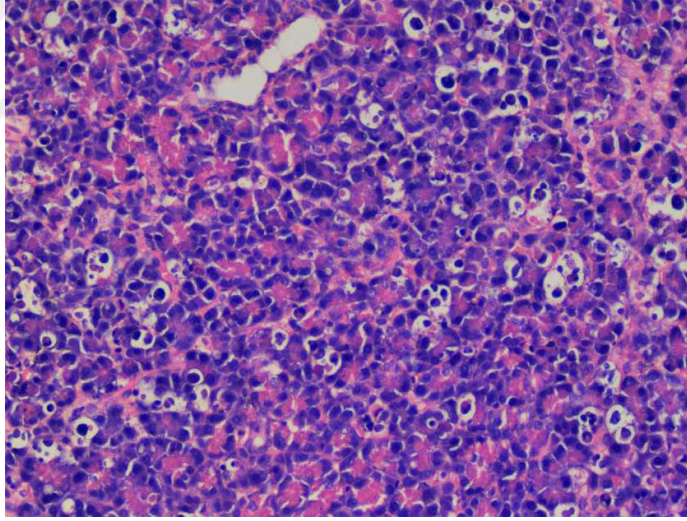
Şekil 3.2. KoenzimQ10 Grubunda Sakrifikasyon Sonrasında Ödem ve Fibrin.



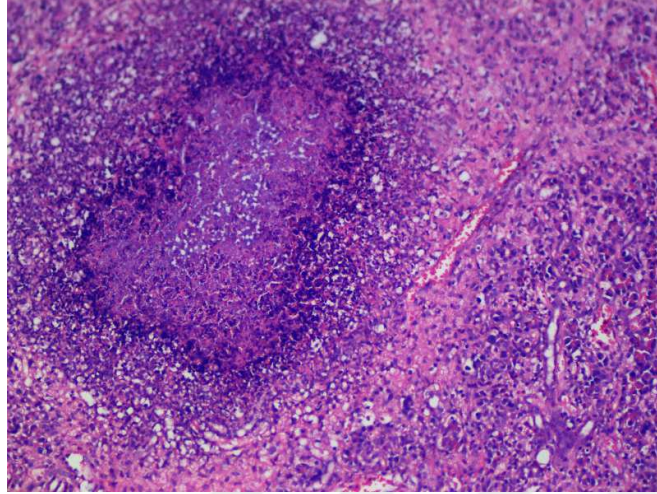
Şekil 3.3. Kontrol Grubunda Sakrifikasyon Sonrasında Ödem ve Fibrin.

3.4. Histopatolojik İnceleme

Sakrifikasyon sonrası ratların batinları açıldı ve pankreasları histopatolojik değerlendirme için çıkartıldı. Pankreas doku örnekleri, %10'luk formaldehit solüsyonuna konularak ve patoloji servisine götürüldü. Histopatolojik inceleme çalışma gruplarından habersiz uzman bir patolog tarafından yapıldı. Pankreas doku kesitleri hemotoksilen eozin ile boyanıp ışık mikroskopisi altında incelendi (Şekil 3.4-5). Pankreas dokusundaki ödem, asiner nekroz, hemorajik/yağ nekrozu ve inflamasyon, 0-4 arasında değişen Schmidt'in Pankreas Hasarı Skorlama Sistemi kullanılarak değerlendirildi¹⁰³.



Şekil 3.4. Sıçanlarda deneysel akut pankreatit. Merkezde piknotik çekirdekli nekrotik asiner hücreler. Sitoplazmik çekilme ve hücre dejenerasyonuna bağlı parsiyel karyoreksis ve parlak sınırlar.



Şekil 3.5. Pankreatitin histopatolojisi (Mikroapse odakları)

Schmidt'in pankreas hasarı skorlama indeksi¹⁰³

Ödem

0. Yok

0,5. İnterlobler alanda fokal genişleme

1. İnterlobler alanda diffuz genişleme

1,5. 1 ile aynı + interlobuler alanda fokal genişleme

2. 1 ile aynı + interlobuler alanda diffuz genişleme

2,5. 2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında fokal genişleme

3. 2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında diffuz genişleme

3,5. 3 ile aynı + interselüler boşlukta fokal genişleme

4. 3 ile aynı + interselüler boşlukta diffuz genişleme

Asiner nekroz

0. Yok

0,5. 1–4 nekrotik hücrede fokal tutulum

1. 1–4 nekrotik hücrede diffuz tutulum

1,5. 1 ile aynı + 5–10 nekrotik hücrede fokal tutulum

2. 5–10 nekrotik hücrede diffuz tutulum
- 2,5. 2 ile aynı + 11–16 nekrotik hücrede fokal tutulum
3. 11–16 nekrotik hücrede diffuz tutulum (Birleşik nekroz odağı)
- 3,5. 3 ile aynı + >16 nekrotik hücrede fokal tutulum
4. >16 nekrotik hücrede diffuz tutulum (Yaygın birleşik nekroz alanları)

Yağ nekrozu

0. Yok
- 0,5. 1 odak
1. 2 odak
- 1,5. 3 odak
2. 4 odak
- 2,5. 5 odak
3. 6 odak
- 3,5. 7 odak
4. >7 odak

İnflamasyon

0. Bir intralobuler veya perivasküler lökosit
- 0,5. 2–5 intralobuler veya perivasküler lökosit
1. 6–10 intralobuler veya perivasküler lökosit
- 1,5. 11–15 intralobuler veya perivasküler lökosit
2. 16–20 intralobuler veya perivasküler lökosit
- 2,5. 21–25 intralobuler veya perivasküler lökosit
3. 26–30 intralobuler veya perivasküler lökosit
- 3,5. >30 lökosit ya da fokal mikroapse
4. >35 lökosit ya da birleşik mikroapse

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi ve tüm ölüm değişkenlerinin normal dağılım göstermediği saptandı. Çalışma grupları arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik post-hoc ikili karşılaştırmalarda bonferroni dzelmeli Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 32 rat incelendi. İncelenen 32 ratın 8'ine (%25) Koenzim-Q10 verilirken 8'ine (%25) Deksketoprofen Trometamol ve 8'ine (%25) Koenzim-Q10+ Deksketoprofen Trometamol verildi. Geriye kalan 8 rat kontrol grubu olarak kabul edildi ve deneysel akut pankreatit oluşturulduktan sonra hiçbir uygulama yapılmadı. Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında AST, ALT, ALP, GGT, amilaz, lipaz ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu; AST'deki anlamlı farkın kontrol grubuyla Deksketoprofen Trometamol ve Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol ve de Koenzim-Q10 grubuyla Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol grubu arasında olduğu, ALT'deki anlamlı farkın Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol grubuyla Deksketoprofen Trometamol ve kontrol grupları arasında olduğu, ALP'deki anlamlı farkın Deksketoprofen Trometamol grubu ile Koenzim-Q10 ve kontrol grupları arasında ve de Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol grubu ile Koenzim Q10 ve kontrol grupları arasında olduğu, GGT'deki anlamlı farkın Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol grubu ile Koenzim-Q10 ve kontrol grupları arasında olduğu, amilaz'daki anlamlı farkın Deksketoprofen Trometamol grubu ile kontrol grubu arasında olduğu, lipaz'daki anlamlı farkın Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol grubundan kaynaklandığı, son olarak CRP'deki anlamlı farkın Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol grubu ile Koenzim-Q10 ve Deksketoprofen Trometamol grupları arasında ve de kontrol grubu ile Koenzim-Q10 grubu arasında olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Kontrol grubunun AST değeri Deksketoprofen Trometamol ve Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol gruplarından anlamlı olarak düşüktü ve aynı

zamanda Koenzim-Q10 grubunun AST değeri Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol grubundan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Koenzim-Q10+ Deksketoprofen Trometamol grubunun ALT ve lipaz değerleri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.1, Şekil 4.1, Şekil 4.3).

Deksketoprofen Trometamol ve Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol gruplarının ALP ve GGT değerleri Koenzim-Q10 ve kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.1, Şekil 4.2).

Deksketoprofen Trometamol grubunun amilaz değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.1, Şekil 4.3).

Koenzim-Q10+Deksketoprofen Trometamol grubunun CRP değeri Koenzim-Q10 ve Deksketoprofen Trometamol gruplarından anlamlı olarak yüksekti ve aynı zamanda kontrol grubunun CRP değeri Koenzim-Q10 grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.1, Şekil 4.4).

Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar bulgularının dağılımı

	KoEnzim-Q10 (n=8)	Deksketoprofen Trometamol (n=8)	KoEnzim- Q10+Arvels (n=8)	Kontrol (n=8)	p*
	medyan (min-maks)	medyan (min-maks)	medyan (min-maks)	medyan (min-maks)	
AST (U/L)	114,6 (77,7-261,3)	229,7 (211,6-279,6)	382,0 (230,1-1617,2) ^a	103,6 (75,2-127,4) ^{bc}	<0,001
ALT (U/L)	56,4 (37,7-107,1)	53,1 (45,8-60,9)	122,6 (49-316) ^{abd}	50,8 (32,4-94,7)	0,011
ALP (IU/L)	129,5 (60-153)	229 (200-259) ^{ad}	265,5 (110-413) ^{ad}	116,4 (45-179)	<0,001
GGT (U/L)	-1 (-2;1)	11 (7;13) ^{ad}	8,5 (3;14) ^{ad}	-1 (-1;-1)	<0,001
Amilaz (IU/L)	2197 (2013-2712)	2297 (2186-2355) ^d	2068 (1343-3235)	1960 (1793-2204)	0,009
Lipaz (IU/L)	6 (6-7)	8,5 (7-10)	24 (7-90) ^{abd}	6 (6-7)	<0,001
CRP (mg/L)	0	0,08 (0-0,17)	0,23 (0,14-0,40) ^{ab}	0,16 (0,06-0,30) ^a	<0,001

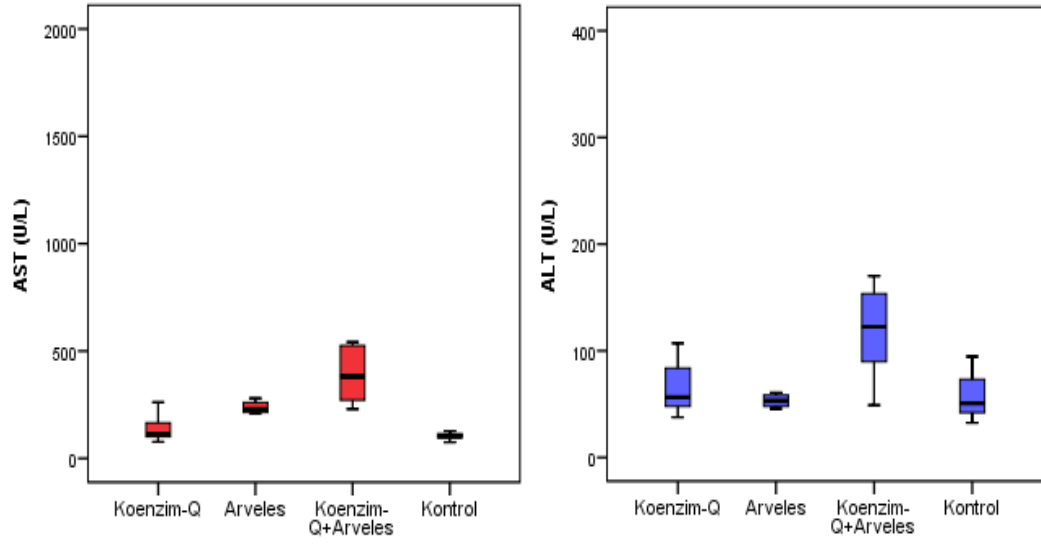
*Kruskal Wallis Testi

aPost-hoc ikili karşılaştırmada "KoEnzim-Q" grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,0,008)

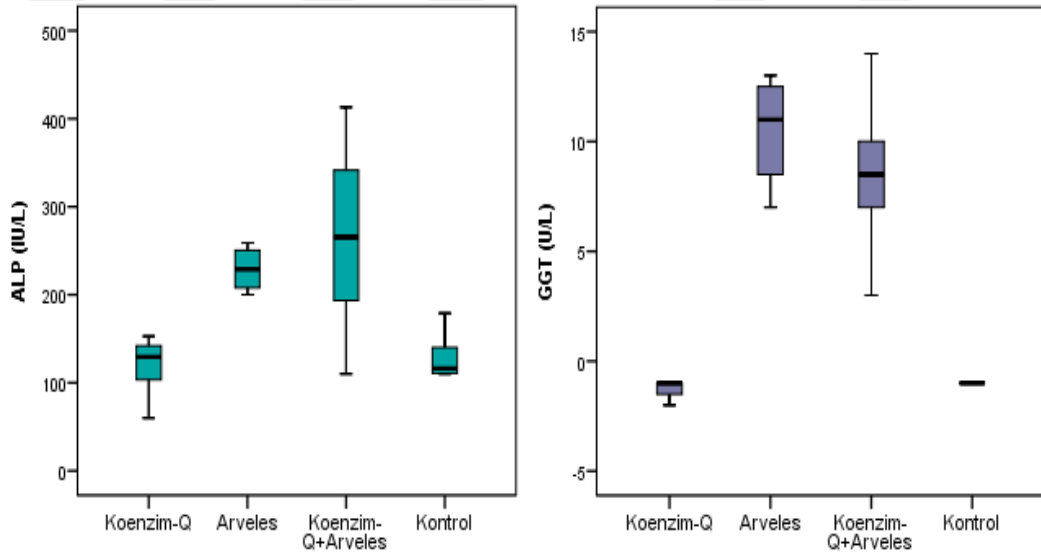
bPost-hoc ikili karşılaştırmada "Deksketoprofen Trometamol" grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,0,008)

cPost-hoc ikili karşılaştırmada "KoEnzim-Q+ Deksketoprofen Trometamol" grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,0,008)

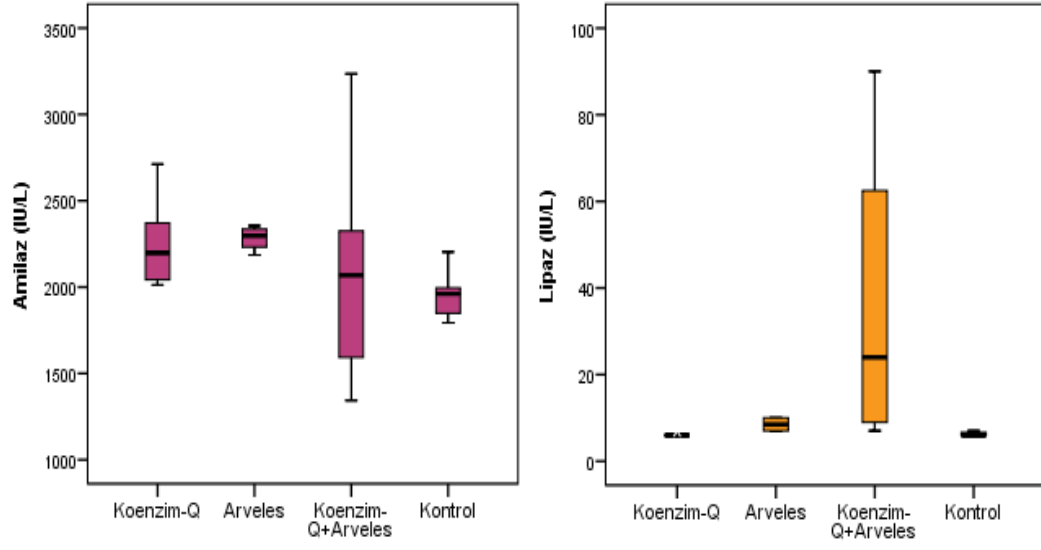
dPost-hoc ikili karşılaştırmada "Kontrol" grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,0,008)



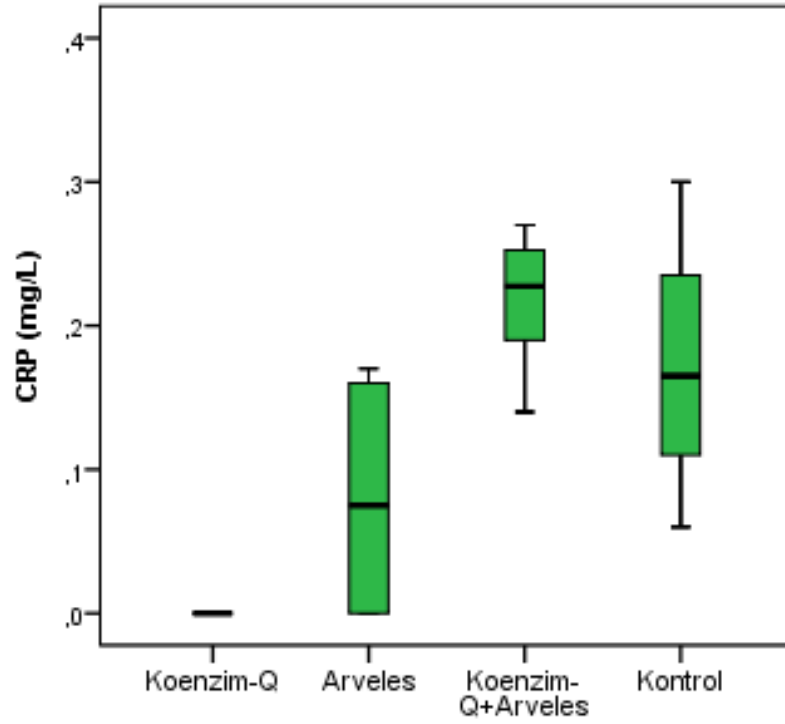
Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında AST ve ALT değerlerinin dağılımı



Şekil 4.2. Çalışma grupları arasında ALP ve GGT değerlerinin dağılımı



Şekil 4.3. Çalışma grupları arasında Amilaz ve Lipaz değerlerinin dağılımı



Şekil 4.4. Çalışma grupları arasında CRP değerinin dağılımı

Çalışma grupları arasında bazı histopatolojik bulgularının dağılımı Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen çalışma grupları arasında histopatolojik bulgulardan ödem, asiner nekroz, hemorajik nekroz ya da yağ nekrozu ve perivasküler inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu tüm anlamlı farkların Deksketoprofen Trometamol ve Koenzim-Q10+ Deksketoprofen Trometamol grupları ile Koenzim-Q10 ve kontrol grupları arasında olduğu görüldü. Hem Deksketoprofen Trometamol hem de Koenzim-Q10+ Deksketoprofen Trometamol gruplarının ödem, asiner nekroz, hemorajik nekroz ya da yağ nekrozu ve perivasküler inflamasyon skorları Koenzim-Q10 ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma grupları arasında bazı histopatolojik bulgularının dağılımı

	KoEnzim-Q10 (n=8)	Deksketoprofen Trometamol (n=8)	KoEnzim- Q10+Arveles (n=8)	Kontrol (n=8)	p*
	medyan	medyan	medyan	medyan	
	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	
Ödem	0 (0-0,5)	2,5 (2,5-2,5) ^{ad}	2,5 (2,5-2,5) ^{ad}	0,5 (0-0,5)	<0,001
Asiner Nekroz	0 (0-0)	1,25 (0,5-2,5) ^{ad}	2,5 (1,5-3,5) ^{ad}	0 (0-0)	<0,001
Hemorajik/Yağ Nekrozu	0 (0-0)	0,5 (0,5-0,5) ^{ad}	0,5 (0-1,5) ^{ad}	0 (0-0)	<0,001
Perivasküler İnfamasyon	0 (0-0)	1,5 (1,0-1,5) ^{ad}	3,5 (2,5-4,0) ^{ad}	0 (0-0)	<0,001

*Kruskal Wallis Testi

aPost-hoc ikili karşılaştırmada “KoEnzim-Q” grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,0,008$)

dPost-hoc ikili karşılaştırmada “Kontrol” grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,0,008$)

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreasın yanında diğer çevresel veya uzak organ sistemlerinin de farklı düzeylerde etkilenebildiği akut enflamatuar bir süreçtir. Klinik olarak hafif ödematöz formdan ağır nekrotizan forma ve organ yetmezliklerine kadar farkı şiddetlerde görülebilir. Özellikle ağır akut pankreatitlerde mortalite %30'lara kadar yükselebilmektedir¹⁰⁴. Bu kompleks hastalığın oluşma mekanizmasını anlamak ve tedaviye yönelik yeni farmakolojik ajanların denenmesi için klinik çalışmalardan çok deneysel çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla pek çok farklı deneysel akut pankreatit modeli geliştirilmiş olup, sekresyon uyarıcı (örn: cerulein) ile oluşturulan modeller, duktus enjeksiyon (örn: glukodeoksikolikasit, sodyum-taurokolat) modelleri ve duktus ligasyon modeli çalışmalarda sık tercih edilen modellerdir. İdeal pankreatit modeli; insanda oluşan akut pankreatitin morfolojik bulgularına benzemeli, tekrarlanılabilmeli ve tedavinin pankreatitin şiddeti üzerine önemli etkilerini kolayca gösterebilmelidir. Ceruleinle oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde histolojik bulgular, insanlardaki erken dönem akut pankreatitin histolojik bulgularına benzerlik gösterir. Deneysel pankreatit çalışmalarında cerulein; intraperitoneal, intravenöz ve subkutan uygulanmaktadır¹⁰⁵.

Ceruleinin pankreatit oluşturma mekanizmasının ayrıntıları tam olarak bilinmemektedir. Pankreatik asiner hücrelere ceruleinin bağlanması sitoplazmik reaksiyonları tetikleyerek sekretuar üretimin artışına neden olur¹⁰⁶. Ceruleinle indüklenen pankreatitin erken döneminde interstisyel boşluklar nötrofil, monosit ve makrofaj gibi inflammatuar hücreler tarafından infiltre edilir^{107,108}. Cerulein, bu inflammatuar hücreler aracılığıyla serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açarak asiner hücrelerde değişikliğe sebep olurlar¹⁰⁶. Serbest oksijen radikallerinin yoğunluğu endotelial hasarla birlikte mikrovasküler bozukluğa, kapiller permeabilite artışına ve

sıvı transudasyonuna yol açar¹⁰⁹. Daha sonra oluşan membran hasarı ile serbest radikaller, enzimler ve hücrel yıkım ürünleri interstisyuma sızar ve yaygın doku harabiyetine yol açar¹¹⁰.

Akut pankreatit başlangıç olarak pankreatik bezde lokalize bir inflamasyon olup çok çeşitli lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Şiddetli akut pankreatit gelişiminde patofizyolojik olaylar içinde sistemik inflamatuvar cevap, sitokinler ve oksidatif stres majör komponentleri oluşturmaktadır. Akut pankreatitte inflamatuvar cevap gelişiminde proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stress arasında bir sinerji mevcuttur. Proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stress benzer sinyal transdüksiyon yollarını tetikleyerek inflamatuvar kaskadı uyarmaktadırlar. Bu uyarı temel olarak mitojenle aktive olan protein kinazlar ve Nükleer faktör-kappa B (NFkB) aktivasyonu ile gerçekleşir. Bunun ötesinde proinflamatuvar sitokinler özellikle TNF-alfa ve oksidatif stres birbirini tetikleyerek akut pankreatitte kısır bir döngü oluşmasına neden olmaktadır⁵.

Akut pankreatit patogeneğinde serbest oksijen radikalleri ve diğer reaktif oksijen türevlerinin esas rolü olduğu ile ilgili bilgiler son zamanlarda giderek artmaktadır¹¹¹. Deneysel çalışmalarda pankreatik oksidatif stresin indüksiyon sonrası erken dönemde meydana geldiği ve akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir^{109,112}.

Oksidatif stres akut pankreatitin gelişim mekanizmasında başat role sahiptir. Serbest (reaktif) oksijen radikalleri; zimojen degranülasyonu, granülüsit migrasyonu ve doku nekrozu aracılığıyla inflamasyon ve pankreatit gelişimini provake eder^{111,113}. SOR aslında bir oksidasyon ve peroksidasyon metabolizması ürünüdür ve normal şartlarda serbest oksijen radikal temizleyiciler (scavenger) ve antioksidanlar tarafından oluşumundan itibaren hızla inhibe edilir^{114,115}. Akut pankreatitte SOR'ların aşırı üretimi ve serbest oksijen radikal temizleyicilerin fonksiyonlarındaki bozulma SOR'ların

pankreatik dokuda aşırı birikimiyle sonuçlanır¹¹⁶. Bu nedenle antioksidan ajanlar kullanılarak serbest radikal temizleyici mekanizmaların güçlendirilmesinin çok önemli bir terapötik potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

Koenzim Q10 yağda çözünebilen endojen bir antioksidandır¹¹⁷. Temel fonksiyonları arasında enerji dönüşümü, antioksidan aktivite, antioksidanların rejenerasyonu, hücre büyümesinin stümlasyonu ve hücre ölümünün inhibisyonu yer alır^{15,117}. Koenzim Q10 ansatüre lipitlerin yakınında bulunur ve serbest oksijen radikal temizleyici (scavenger) olarak çalışır^{15,118}. Oksidatif stres, SOR'ların ve inflamasyonun akut pankreatitin gelişimi ve agreve olmasındaki rolüne, Koenzim Q10 nun yukarda bahsetmiş olduğumuz antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkilerine binaen biz bu çalışmamızda ceruleinle oluşturulan akut pankreatit modelinde koenzim Q10 nun ve bir NSAİİ olan deksketoprofen trometamolün etkinliğini araştırdık. Literatürde antioksidan ve anti enflamatuar etkisi olan N-Asetil Sistein, C vitamini, multiantioksidan kapsül takviyesi, süperoksit dismutaz ve katalaz, trimetazidin, likopen, propolis, melatonin ve pentoksifilin gibi birçok molekülün akut pankreatit tedavisindeki etkisi deneysel çalışmalarda araştırılmıştır^{7,9,10-12,106,119}. Erişebildiğimiz kadarıyla akut pankreatit tedavisinde koenzim Q10'nun etkinliğini araştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır (Mirmalek ve ark. 2016). Bu çalışmada ratlarda arginin ile deneysel akut pankreatit oluşturulmuş, kontrol grubuna salin verilmiş, çalışma gruplarına ise tedavi için 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında koenzim Q10'nun uygulanmıştır. Kontrol grubu ile tedavi grupları arasında serum amilaz ve lipaz değerleri, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, pankreas dokusunda miyeloperoksidaz ve malonaldehit gibi oksidatif stres belirteçleri ve yine pankreas dokusundaki histopatolojik belirteçler incelenmiştir. Koenzim Q10 verilen çalışma gruplarında doz bağımlı olarak (100 mg/kg dozda daha az ve 200 mg/kg dozda daha belirgin olmak üzere) kontrol grubuna göre

amilaz ve lipaz değerlerinde, proinflatuar sitokin değerlerinde ve oksidatif stres belirteçlerinde azalma olduğu ve total histopatolojik derecelendirmede daha düşük değer elde edildiği bildirilmiştir. Bizim alışmamızda ise koenzim Q10 verilen grupta AST ve ALT değerleri kontrol grubuna benzer bulunmuş ve koenzim Q10 nun azaltıcı bir etkisi tespit edilmemiştir. Bu durum normal yaşlılık sürecinde ve bazı hastalıklarda azalmış miktarda bulunan koenzim Q10 nun dışarıdan takviye ile karaciğer ve dalak dışındaki dokulardaki miktarının artırılabilir olması (suplemantasyon ile karaciğer ve dalak dokusunda koenzim Q10 miktarının artmaması) gerçeği ile açıklanabilir. Yine bizim çalışmamızda kontrol grubu ile tedavi grubu arasında amilaz ve lipaz değerleri ve ödem, asiner nekroz, hemorajik/yağ nekrozu ve perivasküler inflamasyonla değerlendirilen histopatolojik bulgular açısından anlamlı fark saptanmadı. Mirmalek ve ark. alışması ile bizim çalışmamız arasındaki fark kullanılan koenzim Q10 dozundan kaynaklanmış olabilir. Mirmalek ve ark. alışmalarında 100 mg/kg ve 200mg/kg dozlarda koenzim Q10 kullanmışlardı, ortaya çıkan anlamlı fark doz bağımlı idi ve verilen koenzim Q10 dozu arttıkça fark daha bariz hale geliyordu, bizim çalışmamızda ise koenzim Q10 verilen tüm ratlarda toplamda 75 mg/kg dozunda koenzim Q10 kullanıldı ve ¹²⁰ ve doz artırımını yapılmadı.

NSAİİ, araşidonik asitten prostaglandinler ve tromboksanların üretimini katalizleyen COX enziminin inhibitörüdürler. NSAİİ'nin deneysel akut pankreatit üzerine etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalar çelişkilidir ve bu çalışmalarda mortalite üzerine herhangi bir etkisi ortaya konulmamıřtır¹²¹⁻¹²⁴.

İnsanlarda indometazin kullanılarak akut pankreatit üzerine NSAİİ'nin terapötik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, indometazin ile plasebo grubu arasında serum amilaz ve kalsiyum değerleri açısından fark saptanmamış, indometazin grubunda analjezik ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiřtir¹²⁵.

Akut pankreatit de NSAİ larla ilgili literatürde yoğun olarak çalışılan diğ er bir molekül diklofenak sodyumdur. Diklofenak Sodyumun ve HS2-salınımlı diklofenak sodyumun deneysel hayvan modelinde cerulein ile oluşturulan akut pankreatit ve pankreatitle ilişkili akciğ er hasarı üzerine etkisi araştırılmış ve iki formunda pankreatik hasara etkisinin olmadığı fakat HS2-salınımlı diklofenak sodyumun pankreatite bağı lı akciğ er hasarını azalttığı bildirilmiştir¹²⁶. Diklofenak Sodyumun insanlarda post ERCP geliş en panreatit üzerine etkisi araştırılmış ve Diklofenak Sodyumun parenteral kullanımının post ERCP pankreatit görülme sıklığını azalttığı birden fazla çalışma ile gösterilmiştir¹²⁷⁻¹³⁰. Fakat Diklofenak Sodyumun oral kullanımının aynı etkiye sahip olduğu henüz gösterilememiştir¹³¹. Yine diklofenak sodyum ile ülkemizde yapılan bir diğ er çalışmada ise Cerulein ile indüklenen deneysel akut pankreatit modelinde diklofenak sodyum, oktreetidin ve beraber kullanımının pankreatik enzimlere, oksidatif stresin göstergesi olarak pankreas myeloperoksidaz (MPO) aktivitesine, pankreas histopatolojisi ve apopitozis üzerine etkileri araştırılmış ve diklofenak sodyumun pankreastaki parankimal nekrozu ve kanamayı iyileştirdiğ i ve pankreatik asiner hücrelerdeki apopitozisi azalttığı gösterilmiştir ve bu sonuçlarla diklofenak sodyumun rutine girebilecek yeni bir tedavi ajanı olabileceğ i önerisinde bulunulmuştur¹³². Eriş ebildiğ imiz kadarı ile literatürde deksketoprofen trometamolün akut pankreatitin iyileş mesi üzerine yapılan bir çalışma mevcut değ ildir. Yalnızca 2016 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada akut pankreatitte ağ rı tedavisinde deksketoprofen trometamol, tramadol ve parasetamolün etkinliğ i araştırılmış ve benzer etkinlikte oldukları bulunmuştur¹³³. Biz çalışmamızda, deksketoprofen trometamolün akut panreatite önemli belirteçler olan lipaz ve amilaz değ erleri ve sistemik inflamasyonun göstergesi olan CRP değ eri üzerinde herhangi bir azaltıcı (iyileştirici) etkisi olmadığını bulduk. Yine pankreatit sonrasındaki histopatolojik incelemede deksketoprofen trometamolün

kontrol grubuna göre ödem, asiner nekroz, hemorajik/yağnekrozu ve perivasküler infiltrasyon alanlarında anlamlı iyileştirici etkisinin olmadığını bulduk. Ayrıca koenzim Q10 ve deksketoprofen trometamolün birlikte kullanımının ek olumlu bir etki göstermediği ve AST, ALT, lipaz ve histopatolojik bulgulara bozulmaya yol açtığı sonucuna ulaştık. Literatürdeki akut pankreatit tedavisinde NSAİİ ların pankreatit üzerine olan etkinliği konusundaki çelişkili sonuçlar ve koenzim Q10 ile yapılan çok az sayıdaki çalışma, aydınlatılması gereken birçok nokta olduğunu ve bu konuda yeni çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde Koenzim Q10 ve Deksketoprofen Trometamol'ün akut pankreatit üzerine etkisi araştırıldı. Çalışma sonucunda;

Koenzim Q 10 ve Deksketoprofen Trometamol'ün çalışma gruplarında kontrol grubuna göre AST, ALT, Amilaz ve Lipaz gibi biyokimyasal değerlerde anlamlı düşmeye yol açmadığı ve iyileştirici etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

Koenzim Q 10 ve Deksketoprofen Trometamol'ün çalışma gruplarında kontrol grubuna göre pankreatik dokunun histopatolojik incelemesi sonucunda anlamlı iyileşme bulguları göstermediği sonucuna varıldı.

Bir NSAİİ olan Deksketoprofen Trometamol'ün akut pankreatitte klinik biyokimyasal belirteçler (AST, ALP, GGT, Amilaz) üzerine olumsuz etki gösterdiği sonucuna varıldı.

Çalışmamızda tüm deneklerde Koenzim Q10 75 mg/kg dozunda kullanıldı ve doz artırımı yapılmadı, daha yüksek dozlar kullanılmadı. Sonraki çalışmalarda daha yüksek ve birbirinden farklı doz uygulamasının yapılması farklı sonuçlar elde edilmesi açısından faydalı olabilir.

Literatürde bu konuda NSAİİ lar ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur ve koenzim Q10 ile yapılan çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Koenzim Q10 ve deksketoprofen trometamol ün pankreatitdeki etkinliği ile ilgili sonuçların netleşmesi ve kompleks bir mekanizma ile gelişen akut pankreatitin tedavisinde yeni seçeneklerin oluşabilmesi açısından daha kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Alimoğlu O ve ark. Akut Pankreatit Hastalarının Değerlendirilmesi, Ümraniye Tıp Dergisi. 2012;5;1-5.
2. Steer M.L (2010). Ekzokrin Pankreas. Townsend C.M., Beauchamp R.D., Evers B.M., Mattox K.L. Sabiston Textbook Of Surgery,17. Baskı, Bölüm 53.
3. Clancy T.E., Ashley T.E. (2008). Akut Pankreatit Tedavisi. Zinner M.J., Ashley S.W. Maingot Abdominal Operasyonlar, 11. Baskı, Bölüm 9.
4. Frossard J.L., Steer M.L., Pastor C.M. (2008). Acute Pancreatitis. *Lancet*. 371:143-152.
5. Pereda J., Sabater L., Aparisil., Escobar J., Sandoval J., Vina J., Lopez-Rodas G., Sastre J. (2006). Interaction Between Cytokines and Oxidative Stress in Acute Pancreatitis. *Curr. Med. Chem.* 13(23):2775-87.
6. Yang L.J., Wan R., Shen J.Q., Shen J., Wang Xp. (2013). Effect of L-Cysteine On Remote Organ İnjury İn Rats With Severe Acute Pancreatitis İnduced by Bile-Pancreatic Duct Obstruction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 12(4):428-35.
7. Yenicerioglu A., Cetinkaya Z., Girgin M., Ustundag B., Ozercan I.H., Ayten R., Kanat B.H. (2013). Effects of trimetazidine in acute pancreatitis induced by L-arginine. *Can J Surg.* 56(3):175-9.
8. Du B.Q., Yang Y.M., Chen Y.H., LİU X.B., Ma_ G. (2013). Nacetylcysteine improves pancreatic microcirculation and alleviates the severity of acute necrotizing pancreatitis. *Gut Liver.* 7(3):357-62.
9. Ozkan E, Akyüz C, Dulundu E, Topaloğlu U, Sehirli A, Ercan F, Sener G. (2012). Protective effects of lycopene on ceruleininduced experimental acute pancreatitis in rats. *J Surg Res.* 176(1):232-8.
10. Büyükberber M., Savaş C., Ba_ Cı C., Koruk M., Gülşen M. T. Tutar E., Bilgiç T., Deveci R., Küçük C. (2009). Cerulein ile indüklenen deneysel akut pankreatitte propolisin faydalı etkisi. *Turk J. Gastroenterol.* 20(2):122-128.
11. Çöl C, Dınler K, Hasdemir O, Büyükaşık O, Fırat T, Kükner A. (2010). Evaluation of the effects of melatonin administration intraperitoneally on rats with acute pancreatitis induced by ductal ligation. *Turk J Gastroenterol.* 21(4):433-8.
12. Gül M, Eşrefoğlu M, Oztürk F, Ateş B, Otlu A. (2009). The beneficial effects of pentoxifylline on caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci.* 54(3):555-63.
13. Filipenko Ps, Salius, Potapov Gv. (2008). Effects of ionol and alpha-tocopherol on lipid peroxidation in the liver of dogs with acute pancreatitis. *Patol Fiziol Eksp Ter. Jul-Sep;*(3):29-31.
14. Eşrefoğlu M., Gül M., Ateş B., Yılmaz I. (2006). Ultrastructural clues for the protective effect of ascorbic acid and N-acetylcysteine against oxidative damage cerulein-induced pancreatitis. *Pancreatology.* 6(5):477-85.

15. Crane FL., 2001. Biochemical Functions of Coenzyme Q10. The Journal of American College Nutrition, 20, 591-598.
16. Bentinger M., Brismar K., Dallner G., 2007. The antioxidant role of coenzyme Q. Mitochondrion, Suppl 7, 41-50.
17. Kwong LK, Kamzalov S, Rebrin I, Bayne AV, Jana CK, Morris P et al (2002) Effects of coenzyme Q(10) administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat, Free Radic Biol Med 1, 627-638.
18. Haybalı PJ. Chirality and nonsteroidal antienflammatory drugs. Drugs 52 (Suppl.5):47-58; 1996.
19. Mauleon D, Artigas R. Preclinical and Clinical Development of Dexketoprofen. Menarini Riecerche Sud. Drugs Suppl S: 24-46; 1996.
20. Sobotta 3. baskı Münih. Urban Schwarzenberg. 1990.
21. Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. Surgery Basic Science and Clinic 1990.
22. Elkan H. Deneysel akut pankreatit modelinde n asetil sistein ile metilprednisolon'un akut pankreatit ve akciğer komplikasyonları üzerine etkis uzmanlık tezi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A. D. 2007.
23. Drake L.D, Volg W, Mitchell A. W. M. Gray's Anatomy for students 2005.
24. Akut pankreatit modelleri, Pratik Uygulama. 4.Ulusal Deneysel Cerrahi Kongresi, s.112-5, Ankara, 2007.
25. Schwartz, Textbook, Principles of Surgery, 2005, 8. Edition; 1222-96.
26. Sayek İ. Temel Cerrahi 3.Baskı 2004 s.: 1409-16.
27. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas in. Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 116-125.
28. Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. Surg Clin N Am 1999; 79: 699-709.
29. Steer ML. Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis: the role of lysosomes. Dig Dis Sci 1984; 29:934-938.
30. John D.Vogel, Charles J. Yeo Acute pancreatitis. In George D Zuidema ed. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract: Fifth edition. W.B. Saunders Company Vol III; 2002;9-25.
31. Yonetcı N. Sungurtekin U. Is procalcitonin a reliable marker for the diagnosis of infected pancreatic necrosis? ANZ J. Surg. 2004;74:591-595.
32. Guercioni G, Siquini W, Senati E. Epidemiology, Classification, Etiopathogenesis and Diagnosis of Acute Pancreatitis. In: Siquini Walter (ed). Surgical Treatment of Pancreatic Diseases. Springer 2009;31-63.

33. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1974 May;179(5):557-66.
34. Avunduk C *Manual of Gastroenterology*, 3th ed., Philadelphia, 2002, Lippincott Williams and Wilkins.
35. Doç. Dr. Salih Pekmezci. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 239-262.
36. Migliori M, Manca M, Santini D, et al. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true A histological study. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 272.
37. Hanck C, Singer M. V. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32: 625.
38. Singh VP, Saluja AK, Bhagat L, van Acker GJ, Song AM, Soltoff SP, Cantley LC, Steer ML. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. *J Clin Invest.* 2001;108(9):1387-95.
39. H.Yanar, C. Ertekin, I. Ayalp. Acil Cerrahi Ve Travmatoloji kongresi bildirisi, 2003 Kayseri.
40. Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. In: Zuidema GD, editor. *Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract.* 4th ed. W.B. Saunders Company 1996. p. 18-37.
41. Fisher EW, Andersen DK, Bell RH Jr, Saluja AK, Brunnicardi FC. Pancreas. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. *Schwartz's Principles of Surgery.* 8th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2005;1221-1297.
42. Diehl A.K, Holleman Jr DR, Chapman J.B. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1674
43. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. *Ped Clin North Am* 1996; 43:125-156.
44. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. In: Minkari T, Ünal G, Kadafar Y (eds). *Pankreas Cerrahisi.* Logos, Istanbul 1991;119-137.
45. Lankish PG, Shirrea CA, Otto J. Methemalbumine in acute pancreatitis: An evaluation of its prognostic value and comperison with multiple prognostic parameters. *Am. J. Gastroenlorology*, 1989; 84(11):1391.
46. Wankum P, Tobias JD. Pancreatitis in the pediatric ICU patient. *J Intens Care Med* 2001; 12: 47-52.
47. Werth B, Kuhn M, Hartmann K, Reinhart W. H. (Drug induced pancreatitis: experience of the Swiss Drug Adverse Effects Center 1981-1993). *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125: 731.

48. Thomson J. S, Bragg L. E, Hodgan P. E, et al. Postoperative pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 377-80.
49. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91: 433-438.
50. Bradley EL, Zeppa RB: *The Pancreas in textbook of surgery* D.C. Sabiston (Ed) WB Saunders Co, Igaku-Shoin 13 th Edition, 1986; 1: 1170 -1187.
51. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y. *Pankreas cerrahisi* 1991; 119-134.
52. Aderson . *Anderson's pathology*. 9th ed. 1990.
53. Kumar, Robind. *Pathologic basis of disease*. 4th ed.1987.
54. Pandel JS *Acute pancreatitis, Current Opnion in Gastenterology*, 2005; 21: 533-43.
55. Banks PA. *Çnfected necrosis: morbidity and therapeutic consequences*. *Hepatosroenterology* 1991; 38: 116-119.
56. Tarpila E, Nystrom PO, Franzen L, Ihse I. Bacterial translocation during acute pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 1993; 159: 109-113.
57. McHenry CR, Strain JW. *Anatomy and Embryology of the pancreas*. In: Clark O. H, editor. *Textbook of endocrine Surgery*. Philedelphia: Saunders; 1997. p. 549-555.
58. Widdison AL, Karanjia ND. *Pancreatic infection complicating acute pancreatitis*. *Br J Surg* 1993; 80: 148-154.
59. Bhatia M, Wong F. L, Cao Y, et al. *Pathophysiology of acute pancreatitis*. *Pancreatology* 2005; 5: 132-44.
60. Sabiston D. *Textbook of surgery*. Fourteenth edition: 1991 1076-1108.
61. Shackelford R T, Zuidema G D. *Surgery of the Alimentary Tract*. 2nd ed, W B Saunders Co. 1983.
62. Schwartz SI. *Pancreas*. Reber H A. *Principles of Surgery*. MvGraw-Hill Co 7th ed. 1999; 1467-99.
63. Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. *Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy*. 1st ed, Bern: Blackwell; 1999;171-9.
64. Marshall JB. *Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments*. *Arch. intern. Med*, 1993; 153:1185-98.
65. Vivek VG, Pradyuman B, Dawe DW, Julio M. *A new index that distinguishes acute episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis*. *Gastroentorlogy*, 1991; 101:1366-7.
66. Balthazar JB. *Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation*. *Radiology*, 2002; 223:603-13.

67. Blumgart LH, Fong Y. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000; 1277-301.
68. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nylen ES, White JC, Larvin M, McMahon MJ. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br. J. Surg.* 2003; 90:197-204.
69. Neoptolemos J P, Kemppainen E A, Mayer M J, Fitzpatrick J M, Toraty M G T, Slavin J, Beger H, Hietoranta A J. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary Lp(a). *Lancet.* 2000; 355(9219):1955-60.
70. Mayer M J, Rotary M, Slavio J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Pvolakinen P, Beger H G, Neoptolemos J P. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2002; 89:163-71.
71. Tsiotas GG, Luque-de Leon E, Söreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Varela YB, Sarr MG. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *AmJ. Surg.* 1998; 175:91-8.
72. Hartwig W, Werner J, Uhl W, Büchler M W. Management of infection in acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2002; 9:423-8.
73. Beger H G, Bettina R, Isenmann R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2001; 8:140-7.
74. Beger H G, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surgical Clinics of North America*, 1999; 79(4):783-99.
75. McCutcheon AD. Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 1964;5: 260-265.
76. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis with fat necrosis induced in mice by Dethionine fed with a cholin deficient diet. *Am. J. Pathol.* 1975;79:46-54.
77. Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klin Deney Cerrah Derg.* 1997;5:185-198.
78. V. Zaninovic, A. S. Gukovskaya, I. Gukovsky, M. Mouria and S. J. Pandol. "Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279 (4): G666–676.
79. H. Kim. "Cerulein Pancreatitis: Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis". *Gut and liver* 2008;167 (2): 74–80.
80. A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experientia* 1967;15:699-704.

- 81.** Soybir GR. Serbest oksijen radikal temizleyici ajanların (mangan desferrioksamin ve verapamil) eksperimental meme kanserinde preventif etkileri. Uzmanlık Tezi. Taksim Hastanesi, 1.Cerrahi Kliniği, 1994, İstanbul.
- 82.** 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;72:382-5.
- 83.** Adler G, Hupp T, Kern HF: Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat. *Virchows Arch Path Anat Histol* 1979; 382:31-6.
- 84.** Willemer S, Ellsasser HP, Adler G. Hormone induced pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992;24:29-39.
- 85.** Şanlıtürk Ş Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Koenzim Q (Coq) Ve Hemosistein Düzeylerinin Araştırılması, Biyokimya(Tıp) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi 2009.
- 86.** Grünler J, Ericsson J, and Dallner G. Branch-point reactions in the biosynthesis of cholesterol, dolichol, ubiquinone and prenylated proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994 1212, 259-277.
- 87.** Okada K, Suzuki K, Kamiya Y, Zhu X, Fujisaki S, Nishimura Y, Nishino T, Nakagawa T, Kawamukai M, and Matsuda H. Polyprenyl diphosphate synthase essentially defines the length of the side chain of ubiquinone. *Biochim. Biophys. Acta.* 1996:1302/3, 217-223.
- 88.** Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rotwell VW. Harper'ın Biyokimyası. 1993:147-148.
- 89.** Collins M.D, and Jones D. Distribution of isoprenoid quinone structural types in bacteria and their taxonomic implications. *Microbiol.Rev.* 1981:45, 316-354.
- 90.** Mancini A., Festa R., Raimondo S., Pontecorvi A., Littarru GP., 2011. Hormonal influence on coenzyme Q (10) levels in blood plasma. *International Journal of Molecular Sciences*, 12, 9216-9225.
- 91.** Turunen M., Olsson J., Dallner G., 2004. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1660, 171-199.
- 92.** Bogeski I., Gulaboski R., Kappl R., Mirceski V., Stefova M., Petreska J., Hoth M., 2011. Calcium binding and transport by coenzyme Q. *Journal of American Chemical Society*, 133, 9293-9303.
- 93.** Navas P., Villalba JM., Lenaz G., 2005. Coenzyme Q-dependent functions of plasma membrane in the aging process. *Age*, 27, 139-146.
- 94.** Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shecter AL et al. (2002) Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive, *Cephalalgia*, 22, 137-141.

95. H. Kubo, K. Fujii, T. Kawabe, S. Matsumoto, H. Kishida, K. Hosoe, "Food content of ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in the Japanese diet", *Journal of Food Composition and Analysis*, 21: 199–210, (2008).
96. D. Kayapınar, "Akut Koroner Sendromlu Olgularda Koenzim Q10 Düzeyleri", *Biyokimya (Eczacılık) Programı Yüksek Lisans Tezi*, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 61s, (2002).
97. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M, Fito M, TomasM, Senti M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99-106.
98. C. Zegpi, C. Gonzalez, G. Pinaridi, H.F. Miranda, The effect of opioid antagonists on synergism between dexketoprofen and tramadol, *British Medical Bulletin*, 34-38 April 2009.
99. Fracon N R, Teofillo M J, Prostaglandins and bone, potential risk and benefits related to the use of nonsteroidal antienflamatory drugs in clinical denstry, *Journal of Oral science*, 247-252, 2008.
100. Karaman Y, Çukurova İ, Efficacy of Dexketoprpfen trometamol for acute postoperative pain relief after ent surgery *Resarch article* 6 /2, 1998.
101. www.ieulagay.com.tr, ürün monografi, Menarını Grub, 2009, Erişim Tarihi: 10.02.2017.
102. Mauleón D, Artigas R, García ML. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52(5);24-46.
103. Schmidt J, Rattner D, Lewandrowski K. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992; 215: 44–56.
104. Ertekin C. (2012). Nekrotizan Pankreatitlerde Antibiyotik Kullanımı. *ANKEM Derg.* 26 (Ek 2):326-330.
105. Manuel A, Manso PD, Jose I, San R. Caerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Dig. Dis. Sci.* 1992, 37:364-368.
106. Guice KS, Miller DE, Oldham KT. Superoxide dismutase and catalase: a possible role establishing pancreatitis. *Am J Surg.* 1986; 151:163-9.
107. Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterol.* 1995; 108:1917-22.
108. Tsuji N, Vatanabe N, Okamoto T, Niitsu Y. Specific interaction of pancreatic elastase and leukocytes to produce oxygen radicals and its implication in pancreatitis. *Gut.* 1994; 35:1659-64.
109. Gough DB, Böyle B, Joyce WP. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis. *Br J Surg.* 1990; 77:1256-9.

- 110.** Wang XD, Deng XM, Haraldsen P. Antioxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30:1129-1136.
- 111.** M. H. Schoenberg, M. Buchler, M. Gaspar et al., "Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat," *Gut*, vol. 31, no. 10, pp. 1138–1143, 1990.
- 112.** Nonaka A, Manabe T, Tamura K. Organ specific ESR features in Mouse main organ and ESR application to the model of pancreatic disorders. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990;2:169–73.
- 113.** M. Abu-Hilal, M. J. W. McPhail, L. Marchand, and C. D. Johnson, "Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis," *Journal of the Pancreas*, vol. 7, no. 2, pp. 185–192, 2006.
- 114.** Møller M, "Plant Mitochondria And Oxidative Stress: electron transport, NADPH turnover, and metabolism of reactive oxygen species," *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, vol. 52, pp. 561–591, 2001.
- 115.** Blokhina, E. Virolainen, and K. V. Fagerstedt, "Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review," *Annals of Botany*, vol. 91, pp. 179–194, 2003.
- 116.** Bian and S.-W. Tsang, "Therapeutic implications of antioxidant defense in acute pancreatitis," *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, vol. 13, no. 4, pp. 346–347, 2014.
- 117.** M. Esrefoglu, "Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 18, no. 39, pp. 5533–5541, 2012.
- 118.** Anwar, M. A. El-Moniem, H. A. Megahed, S. E. EL-Toukhy, N. A. Mohammed, and E. R. Youness, "Effect of coenzyme Q10 supplementation on markers of oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats," *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol. 4, no. 6, pp. 009–015, 2014.
- 119.** Sateesh J., Bhardwaj P., S_Ngh N., Saraya A. (2009). Effect of antioxidant therapy on hospital stay and complications in patients with early acute pancreatitis: a randomised controlled trial. *Trop Gastroenterol. Oct-Dec;30(4):201-6.*
- 120.** Mirmalek, S.A., Gholamrezaei Boushehrinejad, A., Yavari, H., Kardeh, B., Parsa, Y., Salimi-Tabatabaee, S. A., ... & Jangholi, E. (2016). Antioxidant and anti-inflammatory effects of coenzyme Q10 on L-arginine-induced acute pancreatitis in rat. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- 121.** Alhan E, Kalyoncu NI, Ercin C, Kural BV. Effects of the celecoxib on the acute necrotizing pancreatitis in rats. *Inflammation* 2004; 28: 303-9.
- 122.** Coelle EF, Adham N, Elashoff J, Lewin K, Taylor IL. Effects of prostaglandin and indomethacin on diet-induced acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 1983; 85: 1307-12.

- 123.** Almeida JL, Jukemura J, Coelho AM, Patzina RA, Machado MC, da Cunha JE. Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis. *Clinics* 2006; 61: 301-6.
- 124.** Foitzik T, Hotz HG, Hotz B, Witting F, Buhr HJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2(COX-2) reduces prostaglandin E2 production and attenuates systemic disease sequelae in experimental pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50: 1159-62.
- 125.** Ebbehøj N, Friss J, Svendsen LB, Bulow S, Madsen P. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:798-800.
- 126.** Bhatia M, Sidhapuriwala JN, Sparatore A, Moore PK. Treatment with H2Sreleasing diclofenac protects mice against acute pancreatitis-associated lung injury. *Shock* 2008; 29: 84-8.
- 127.** Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003; 124: 1789-91.
- 128.** Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 11-6.
- 129.** Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3999-4004.
- 130.** Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Beltsis A, Terzoudis S, Katsinelos T, Dimou E, Zavos C, Kaltsa A, Kountouras J. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy* 2012; 44: 53-9.
- 131.** Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, Mc Henry L, Fogel EL, Sherman S, Schmidt S, Lazzall-Pannell L, Lehman GA. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 1126-32.
- 132.** Özlem Özer Çakır Diklofenak Sodyum Ve Oktreotidin Farelerde Caerulein İle İndüklenmiş Akut Pankreatit Tedavisi Üzerine Etkisi Yandal Uzmanlık Tezi Konya, 2013.
- 133.** Bedia Gülen, Ali Dur, Mustafa Serinken, Özgür Karcıoğlu, Ertan Sönmez Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 192-6.