

**T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL AKUT PANKRETİTTE THYMOQUINONİN  
KORUYUCU ETKİSİ**

**Dr. Yusuf İLGİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Altuğ ŞENOL**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 4047-TU1-14  
proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ISPARTA – 2015**

## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, son bir yıldan fazla süre Gastroenteroloji Bilim Dalında birlikte çalışma imkanı bulduğum tez danışmanım Doç. Dr. Altuğ Şenol ve Prof. Dr. M. Cem Koçkar başta olmak üzere tecrübe ve bilgilerinden istifade ettiğim tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Hasan Basri Savaş, Yard. Doç. Dr. Dilek Bayram, Yard. Doç. Dr. Ayşe Aynalı, Araş. Gör. Dr. İlkey Armağan, Araş. Gör. Esra Çiftçi'ye teşekkürü borç bilirim.

Başta Dr. Süleyman Diker, Dr. Samet Altunel, Dr. Hasret Kacemer, Dr. Osman Erhan Akcan olmak üzere değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı çalışanlarına desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

**Dr. Yusuf İLGİN**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER.....</b>	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>viii</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ .....</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Pankreas Embriyolojisi.....	3
2.2. Pankreas Anatomisi .....	3
2.3. Pankreas Fizyoloji .....	4
2.4. Akut Pankreatit .....	5
2.4.1. Akut Pankreatit Etyoloji.....	5
2.4.2 . Akut Pankreatit Patogenez .....	9
2.4.3. Akut Pankreatit Klinik .....	10
2.4.4. Akut Pankreatit Tanı.....	10
2.4.5. Akut Pankreatit Skorlamalar .....	12
2.4.6. Akut Pankreatit Sınıflandırma.....	16
2.4.7. Akut Pankreatit Tedavi.....	18
2.5. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri.....	19
2.6. THYMOQUİNONE (TQ) .....	20
<b>3. MATERYAL ve METOD.....</b>	<b>21</b>
3.1. Özel Barınma, Diyet ve Diğer durumlar .....	21
3.2. Amilaz, Lipaz Ölçümü.....	22
3.3. TNF Alfa Düzeylerinin Ölçülmesi.....	22
3.4. NF-k $\beta$ Düzeylerinin Ölçülmesi .....	23
3.5. Pankreas Dokusu MDA Düzeylerinin Ölçülmesi .....	23
3.5.1. Doku Homojenizasyonu.....	23
3.5.2. MDA Ölçümü.....	23
3.6. Histopatolojik İnceleme.....	24
3.6.1. Doku Örneklerinde Histokimyasal Çalışmalar .....	24
3.6.2. Histopatolojik Değerlendirme .....	24

<b>4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....</b>	<b>26</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>6. TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>50</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>52</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletlerinde
<b>AP</b>	: Akut PAnkreatit
<b>APACHE II Skoru</b>	: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
<b>ARDS</b>	: Akut Respiratuar Distress Sendrom
<b>ATN</b>	: Akut Tübüler Nekroz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>CFTR</b>	: Kistik Fibrosis
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CTSI</b>	: Computed Tomography Severity Index
<b>DIK</b>	: Disemine İntravasküler Koagulopati
<b>ERCP</b>	: Endoskopik Retrograde Kolanjiopankreatiografi
<b>EUS</b>	: Endoskopik Ultrasonografi
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>İP</b>	: İntraperitoneal
<b>MDA</b>	: Malondialdehid
<b>MODS</b>	: Multible Organ Yetmezlik Sendromuna
<b>MR</b>	: Magnetik Rezonans
<b>MRCP</b>	: Magnetik Rezonans Koloanjiografi
<b>NF-k<math>\beta</math></b>	: Nükleer Faktör Kappa Beta
<b>PAN</b>	: Poliarteriozis Nodoza
<b>PBS</b>	: Primer Bilier Siroz
<b>PMN</b>	: Polimorfonükleer
<b>PRSS1</b>	: Serin Proteaz 1
<b>PSC</b>	: Primer Sklerozan Kolanjit
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>SIRS</b>	: Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozis
<b>SPINK1</b>	: Serine Proteaz İnhibitor Kazal Type 1
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi

<b>TAP</b>	: Tripsinojen Aktive Peptit
<b>TNF</b>	: Tumor Nekrotizan Faktör
<b>TQ</b>	: Thymoquinonin
<b>USG</b>	: Batın Ultrasonografi
<b>VKI</b>	: Vena Kava Inferior

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> AP Etiyoloji .....	5
<b>Tablo 2.</b> Nonbilier Pankreatit için; Ranson Kriterleri.....	12
<b>Tablo 3.</b> Bilier Pankreatit için; Ranson Kriterleri.....	13
<b>Tablo 4.</b> APACHE II Skorlaması .....	13
<b>Tablo 5.</b> SIRS Skorlama .....	14
<b>Tablo 6.</b> Modifiye Marshall Skorlaması .....	14
<b>Tablo 7.</b> Baltazar Skoru .....	15
<b>Tablo 8.</b> Gruplar arası amilaz değerleri ve karşılaştırılması (U/L).....	27
<b>Tablo 9.</b> Gruplar arası lipaz değerleri ve karşılaştırılması (U/L).....	28
<b>Tablo 10.</b> Gruplar arası TNF Alfa değerleri ve karşılaştırılması pg/ml.....	29
<b>Tablo 11.</b> Gruplar arası NF- $\kappa$ B değerleri ve karşılaştırılması (ng/ml) .....	30
<b>Tablo 12.</b> Gruplar arası MDA değerleri ve karşılaştırılması (nmol/ml) .....	31
<b>Tablo 13.</b> Deney gruplarına ait pankreas dokusunda gözlenen yapısal değişiklikler ....	33
<b>Tablo 14.</b> Pankreas dokusunda gruplara göre Tunnel boyanma dereceleri .....	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Grupların amilaz ortalamaları ve SEM (standart error mean) değerleri (U/L).....	27
<b>Şekil 2.</b> Grupların lipaz ortalamaları ve SEM değerleri (U/L) .....	28
<b>Şekil 3.</b> Gruplar arası TNF Alfa değerleri ve SEM (pg/ml).....	29
<b>Şekil 4.</b> Grupların NF- $\kappa$ B ortalamaları ve SEM (ng/ml).....	30
<b>Şekil 5.</b> Grupların MDA ortalamaları ve SEM değerleri (nmol/ml).....	31
<b>Şekil 6.</b> Gruplar arası Alveoler Dejenerasyon (mean $\pm$ SEM).....	34
<b>Şekil 7.</b> Gruplar arası Yağ nekrozu (mean $\pm$ SEM).....	34
<b>Şekil 8.</b> Gruplar arası Parankim Nekrozu (mean $\pm$ SEM) .....	35
<b>Şekil 9.</b> Gruplar arası Vasküler Konjesyon (mean $\pm$ SEM) .....	35
<b>Şekil 10.</b> Gruplar arası Mononükleer Nücre İnfiltrasyonu (mean $\pm$ SEM).....	36



## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Ratların batının açılmasından sonra pankreas dokusunun alınması.....	22
<b>Resim 2.</b> Kontrol 1 grubuna ait rat pankreas dokusu. ....	37
<b>Resim 3.</b> Kontrol 2 grubuna ait rat pankreas dokusu. ....	37
<b>Resim 4.</b> Akut pankreatit grubuna ait rat pankreas dokusu. ....	38
<b>Resim 5.</b> Pretreatment grubuna ait rat pankreas dokusu.....	39
<b>Resim 6.</b> Posttreatment grubuna ait rat pankreas dokusu. ....	40
<b>Resim 7.</b> Kontrol 1 grubuna ait rat pankreas dokusu. ....	42
<b>Resim 8.</b> Kontrol 2 grubuna ait rat pankreas dokusu. ....	42
<b>Resim 9.</b> Akut pankreatit grubuna ait rat pankreas dokusu.....	43
<b>Resim 10.</b> Pretreatment grubuna ait rat pankreas dokusu.....	44
<b>Resim 11.</b> Posttreatment grubuna ait rat pankreas dokusu. ....	44

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut pankreatit (AP), klinik olarak karın ağrısı ve serumda pankreatik enzimlerin yükselmesi ile karakterize pankreas bezinde ödem, kanama ve nekrozla seyreden ve sistemik etkileri olan inflamatuvar bir hastalıktır. AP, hafif intertisyel ödemden ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar gidebilen geniş bir patolojik tabloyu kapsamaktadır. Normalde kendi dokusu içinde inaktif olarak bulunması gereken sindirim enzimlerinin farklı etyolojik faktörlerle aktif hale geçerek pankreası sindirmeleri sonucu ortaya çıkan, bölgesel ve sistemik etkileri ile komplikasyonlara yol açabilen nonbakteriyel inflamasyona AP denilmektedir(1-5).

AP'li olguların büyük bir kısmı hafif seyreder ve hızlı iyileşme göstermektedir. Hafif AP minimal organ disfonksiyonu ile karakterize olup sonuçta tamamen iyileşme görülmektedir(6).

Ağır AP, tüm vakaların %15-20'sini oluşturur. Ağır AP'de organ yetmezlikleri veya lokal komplikasyonlar görülür. Genellikle sistemik komplikasyonlar ve lokal komplikasyonlar birliktedir. Ağır AP iki aşamalı sistemik bir hastalıktır. İlk aşamada, pankreatik atağın ilk haftasında yaygın pankreas inflamasyonu veya beraberinde nekroz oluşmakta daha sonrasında multiple organ yetmezlik sendromuna (MODS) ilerleyebilen sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ilerleyebilmektedir. Ölümünün %50'si atağın ilk haftasında olmakta ve çoğunlukla MODS'dan kaynaklanmaktadır. Eğer ilk aşama geriye döndürülemezse, atağın ikinci haftasında ikinci aşama başlar. Bu aşama sepsis, MODS ve ölümlerle sonuçlanabilen infekte pankreas nekrozu ve sıvı kolleksiyon oluşumu ile karakterizedir(7-12).

Akut pankreatitin yapılan bunca deneysel ve klinik çalışmalara rağmen fizyopatolojik olaylar ve tedavisi henüz tam anlaşılmamış olup, bu alanda tartışmalar ve geniş araştırmalar devam etmektedir. Tetikleyici mekanizma ne olursa olsun AP'in patogeneğinde inflamatuvar stokinler ve oksidatif stresin oldukça önemli bir rolü vardır(5, 13).

Cerulein kolesistokin analogudur. Cerulein asiner hücrelerde değişikliklere neden olarak fazla miktarda serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Oksijen kaynaklı stabil olmayan reaktif toksik metabolitler, lipid

peroksidasyonu ile enzimlerin ve proteinlerin denatürasyonuna neden olarak akut pankreatit oluşturmaktadır(14).

Timoquinonin (TQ) Nigella satıva bitkisinde bulunan antioksidan etkisi, antiinflamatuvar etkisi kanıtlanmış fotokimyasal bir bileşiktir(15-17).

Çalışmamızda caerulein ile indüklenen deneysel akut pankreatit modeli oluşturarak; AP tedavisinde TQ pankreatik enzimleri(amilaz, lipaz), Proinflamatuvar sitokinleri(TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa\beta$ ), pankreas histopatolojisi ve apoptozis üzerine etkilerini göstermeyi, Pankreas dokusunda Malondialdehid (MDA) düzeylerini belirleyerek böylelikle patogenezi henüz tam olarak anlaşılammış olan akut pankreatitin patogenezin ve tedavisine yeni ufuklar açmayı hedefledik.

Ayrıca AP, Endoskopik Retrograde Kolanjiopankreatiografi (ERCP) 'nin en sık rastlanan komplikasyonu olduğundan TQ'in profilaktik etkisini saptamayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pankreas Embriyolojisi

Pankreas, intrauterin dördüncü haftada ön barsağın kaudal kısmından dorsal ve ventral pankreas tomurcukları olarak oluşur. Dorsal ve ventral pankreas tomurcukları sırasıyla 90 ve 270 derecelik açıyla sağa dönerler ve ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında birbiriyle birleşir. Sonrasında duodenum döndükçe pankreas da sola kayar. Başın kaudal kısmı ve processus uncinatus ventral pankreastan köken alır. Başın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk dorsal pankreastan köken alır. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir wirsung kanalını (ana pankreas kanalı) oluşturur. Küçük bir kısım santorini kanalı (aksesuar kanal) olarak kalır(18).

### 2.2. Pankreas Anatomisi

Pankreas retroperitonda transvers olarak uzanan, sağda duodenum, solda dalak, üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile komşulukları olan erişkin bir insanda 75-100 gr ağırlığında ve ortalama 15-20 cm uzunluğunda bir organdır. Pankreas kabaca, uncinat prosesle birlikte olan baş, boyun, gövde ve kuyruk kısımlarına bölünür. Baş orta hatta duodenum kavsi içinde 2. lumbar vertebra hizasına kadar uzanır. Koledok kanalının son kısmı pankreas başının içinden geçer(19).

Pankreasın kanlanması ana hepatic arter, superior mezenterik arter ve splenic arterden olmaktadır. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Pankreasın venöz drenajı vena portaya dökülen üst pankreatikoduodenal ven ve superior mezenterik vene dökülen alt pankreatikoduodenal ven ile olmaktadır. Pankreas başının ana lenfatikleri önce pankreatoduodenal lenf bezlerine daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar(19).

Pankreas hem sempatik hemde parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Sinirler genellikle varacakları yere vasküler yapıları takip ederek gider. Pankreasın hem sempatik hemde parasempatik innervasyon merkezi çölyak gangliondur(19).

Pankreasın ana kanalı olan wirsung kanalı, pankreasın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek ampulla Vateriye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda baş kısmında 3-3.5 mm çapında, gövdede 2 mm çapında ve kuyrukta da 1 mm çapındadır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır. %10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır, wirsung küçük veya yoktur(19).

### **2.3. Pankreas Fizyoloji**

Pankreas hem ekzokrin hem de endokrin salgı yapan bir bezdir. Pankreasın endokrin sekresyonu (Beta hücresinden insülin, Alfa hücresinden glukagon ve Delta hücresinden somatostatin) langerhans adacıklarından salgılanır.

Pankreasın ekzokrin salgısı ise asinüslerden salınan ve günde ortalama 1500-2000 ml, içinde 20 den fazla sindirim enzimi olan izotonik ve alkali vasıfta bir salgıdır. Pankreasın ekzokrin salgısı, nöronal ve hormonal mekanizmalarla kontrol edilir. Nöronal uyarılardan nervus vagus sorumludur. Direkt vagal uyarı enzimden zengin düşük volüm pankreatik salgıya neden olur. Nervus vagus aynı zamanda mideden asit salınımı yoluyla indirekt olarak ekzokrin salgı üzerine etki eder. Hormonal kontrolde, sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol alır. Bu iki hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer bazı hormonlarda hormonal kontrolde yer alırlar. Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bu enzimler intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Bu önemlidir, Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini de sindirebilir. Tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Pankreatit durumunda veya veya pankreatik kanal tıkanırsa pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalırsa, pankreas salgısı aktive olup pankreası sindirebilir, sonuçta akut pankreatit gelişir. AP’de görülen ateş, hipotansiyon, yaygın

damar içi pıhtılaşma, şok gibi lokal ve sistemik bir çok bulgudan sorumlu olan lökositlerden salınan mediatörler ve sitokinlerdir. Bu lökosit ürünleri damar duvarına doğrudan etki ederek damar duvar geçirgenliğini arttırıp ödem ve trombüs oluşumuna yol açıp pankreasın mikrosirkülasyonunu bozar (19, 20).

## 2.4. Akut Pankreatit

Akut pankreatit, klinik olarak karın ağrısı ve kanda pankreatik enzimlerin yükselmesiyle karakterize pankreas dokusunun inflamasyonudur. Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının %90'ından sorumludur. Tüm bu nedenler arasında kolelitiazis en sık nedendir

### 2.4.1. Akut Pankreatit Etiyoloji (21-26)

Tablo 1. AP Etiyoloji

<b>Mekanik</b>	Safra Taşları, safra çamuru, Askariasis, Periapüller divertikül, Pankreas ca veya periapüller ca, ampüller stenoz, duodenal striktür veya stenoz
<b>Toksik</b>	Etanol, metanol, Organofosfat zehirlenmesi, Akrep zehiri
<b>Travma</b>	Eksternal; Abdominal künt ve delici travma, Cerrahi girişim, ERCP sonrası
<b>Metabolik</b>	Hiperlipidemi (Tip1, 4, 5), Hiperparatiroidi/Hiperkalsemi
<b>Hereditör Pankreatit</b>	CTFR, SPINK1, PRSS1 ve diğer genetik mutasyonlar
<b>Enfeksiyonlar</b>	Viral: Kabakulak, Koksaki B virüsü, Mikoplazma pnömonia Parazitik: Askaris, Klonorsis Fungal: Aspergillus Bakteriyel: Mikoplazma, Legionella, leptospira, Salmonella
<b>İlaçlar</b>	Antibiyotikler: Sulfonamidler, Tetrasiklin Kalsium Kardiyovasküler: Klondin, Kinidin, Warfarin Diüretikler: Furosemid, Tiazid grubu, Etakrinik asit, Diazoxid Steroidler: Östrojen, Glukokortikoidler Diğerleri: Azathioprin, Simetidin, Metildopa, Valproik asit
<b>Gebelik</b>	
<b>Vasküler Nedenler</b>	Vaskülitler(PAN, SLE), Arterioembolizm, İskemi
<b>İdiopatik</b>	

#### **2.4.1.1. Safra Taşları**

Safra kesesi taşı olan hastaların sadece %3-7 arasında AP geliştiği gösterilmiş (27). Safra taşının pankreatit inflamasyonu başlatma mekanizması hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Safra taşlarına bağlı AP gelişmesi çeşitli teorilerle izah edilmeye çalışılmıştır.

#### **Obstrüksiyon-Sekresyon Teorisi**

Biliyer AP atağı geçiren hastaların gaitada safra taşlarının büyük oranında saptanması nedeniyle, safra taşı geçişi sırasında papillada oluşturduğu geçici tıkanmanın önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olması, taşların boyutlarının küçük, sistik kanalın geniş olması, koledok ile wirsung kanalları arasındaki açının geniş olması ve ortak kanalın en az 5 mm'den uzun olması AP yönünden risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (21, 28, 29).

#### **Ortak Kanal Teorisi**

Biliyer pankreatiti olan hastalarda ortak kanal oranının %67 bulunduğu bildirilmiştir. Bu teoriye göre taş nedeni ile biliopankreatik ortak kanalın tıkanması, pankreas kanalı içerisine safra gerikaçışına neden olmaktadır. Bunun

Sonucunda da pankreatik kanal geçirgenliği artacak ve pankreatik enzimler pankreas parankimine sızarak pankreatite neden olacaktır. Fakat ortak kanal, insanların %90'ında reflüye izin vermeyecek kadar kısadır(21).

#### **Duodenal Reflü Teorisi**

Deneyisel olarak biliyer taşın duodenal sıvının ampulla vateriden pankreatik kanal reflüsüne yol açtığı gösterilmiş, bu durum hayvanlarda pankreatite neden olmaktadır. Ancak insanlarda duodenum duvarı ve Oddi sfinkteri reflüyü önleyerek pankreatit gelişmesini engellemektedir(21).

#### **Pankreatik Kanal Geçirgenliğinin Artması**

Biliyer obstrüksiyon, sfinkterik ödem ve spazm, pankreatik duktal obstrüksiyona ve duktal basınç artışına neden olur. Deneyisel çalışmalarda bu mekanizma sonucunda pankreatik duktuslardaki pankreatik enzim artışına bağlı,

pankreatik geçirgenliğin artırıldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde etanol alınması, pankreatik kanalların dekonjuge safra tuzlarına maruz kalması ve akut hiperkalseminin pankreatik kanal geçirgenliğini arttırdığını ve sonuçta enzimlerin parenkime sızarak pankreatite neden olabileceği gösterilmiştir(21).

### **Enzim Otoaktivasyonu**

Deneysel şalışmalarda, caerulein sonrası intrapankreatik pankreas salgısının uyarıldığı ve enzimlerin aktivasyonu sonucunda pankreatite neden olduğu gösterilmiş. Bununla beraber insanlardaki enzim aktivasyonu tam olarak açıklanamamıştır(21).

### **2.4.1.2. Alkol**

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) de AP'in %30 nedeninin alkol olduğu gösterilmiştir(30). Kronik Alkoliklerin sadece %10 unda AP geliştiği gösterilmiş. Alkolün pankreatit inflamasyonu oluşturma mekanizması, neden sadece kronik alkol alanlarda geliştiği, bir kerede şok miktarda alkol alanlarda gelişmediği açık değildir. Patogenezinde alkolün asiner hücresini etkilerken veya kolesistokinin asiner hücreler üzerindeki duyarlılığını artırarak, asetaldehit ve yağ asit etil esterleri gibi toksik metabolitlerin birikimi, Cocksackie virus B3'ün toksik etkilerine hashaslaştırmak, kolesistokinin (CCK)'nın transkripsiyon faktörleri, NF-k $\beta$  ve protein-1 aktivasyonu yaparak ve pankreatik enzim artışı yaparak pankreatite neden olabileceği düşünülmüştür(31, 32).

### **2.4.1.3. Hipertrigliseridemi**

Akut Pankreatitin %1-4 nün nedeni. Serum Trigliserid düzeyinin 1000 mg/dl üzerine ııkmasının AP atağını başlatabileceği belirtilmekte, mekanizması net değildir(33, 34).

### **2.4.1.4. Post ERCP Pankreatit**

Post ERCP Pankreatit ERCP nin en sık görülen ve en ciddi komplikasyonudur. ERCP yapılan hastaların %35-70 oranında asemptomatik amilaz yüksekliği



olabileceği belirtilmiş. Post ERCP pankreatit tipik karın ağrısı ve genellikle bulantı, kusmanında eşlik ettiği amilaz lipaz yüksekliği ile beraberdir. Tanı amaçlı ERCP yapılan hastaların %3, tedavi amaçlı yapılan ERCP hastaların %5 ve Oddi sfinkter manometrik tets yapılanların %25 üzerinde AP geliştiği gösterilmiştir(35). Post ERCP Pankreatit patogenezinde birçok mekanizma açıklanmıştır. Ama en önemli iki mekanizma mekanik hasar, ve kontrast madde verilmesi sonrası oluşturulan hidrostatik basınç olduğu belirtilmiştir. Ampulla vateri çevresinde manipülasyon, zor kanülülasyon, çoklu kontrast made injeksiyonlarının oluşturduğu hidrostatik basınç, Elektrokoter ile sfinkterotomi sırasında yayılan ısının pankreatik kanalı ödemlendirmesi post ERCP pankreatitin etyopatogenezinde düşünülmüştür(36-40).

#### **2.4.1.5. Hiperkalsemi**

Nadir bir neden olmasına rağmen hiperkalsemi AP neden olabilir. Patogenezde kalsiyumun pankreatik dokuda birikmesi ve tripsinojeni aktifleştirilmesi olarak düşünülmekte. Hiperparatrodizme bağlı AP bildirilen vakalar olmakla beraber yapılan çalışmalarda sağlıklı toplumla benzer sıklıkta olduğu bulunmuş. Deneysel çalışmada intravenöz(iv) kalsiyum infüzyonunun ratlarda hiperamilamizemiye neden olduğu gösterilmiş(41-44).

#### **2.4.1.6. Genetik**

Çok sayıda AP ile ilişkili gen mutasyonu bildirilmiştir. Genetik pankreatit formları AP episodları ile başvuracağı gibi, kronik pankreatite de ilerleyebilir. Serin proteaz 1 (PRSS1), kistik fibrosis (CFTR), serine proteaz inhibitör Kazal type 1 (SPINK1), kimotripsin C genlerindeki mutasyonlar herediter pankreatitte sorumlu tutulmuşlardır(26, 45)

#### **2.4.1.7. Otoimmün Pankreatit**

Kendine özgü klinik, histolojik ve morfolojik bulguları olan bir otoimmün hastalıktır. Primer veya sekonder (RA, PBS, PSC, Sjögren's syndromu gibi sistemik bir otoimmün hastalığın seyrinde) olarak ortaya çıkabilir. Bu hastalarda Serum IgG4

seviyesi normalin iki katı veya fazladır. Klinik olarak; kitle (özellikle pankreas başında, 86% oranda olur ve kanser veya lenfoma ile karışır). Hafif karın ağrısı, %25 oranda tekrarlayan pankreatit atakları, pankreas kanal darlıkları, sarılık gözlenir. Tedavi: 4-6 hafta prednisolon 40mg/gün, sonra tedricen azaltılır. Tedavi sonrası testler tekrar edilir(46, 47).

#### **2.4.2 . Akut Pankreatit Patogenez**

Akut pankreatitin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genellikle pankreas dışı tetikleyici bir faktör mevcuttur. Klinik olarak en sık tetikleyici faktörün safra yollarından taşın geçmesi ve alkol maruziyetidir. Asiner hücre hasarı oluşumunda en erken gerçekleşen ve en kritik öneme sahip olay tripsinojenin asiner hücre içinde bulunan lizozomal hidrolaz katepsin B yardımıyla aktive olmasıdır. Sonuçta aktive olmuş proteazlar pankreas dokuda ödem, doku hasarı, damar hasarı, vazokonstrüksiyon, kapiller staz, iskemi, kanama, nekroz yaparak AP neden olur(3, 48).

Diğer bir önemli mekanizma da birçok farklı inflamatuvar mediatörün salınımıdır. Asiner hücre hasarını takiben, proinflamatuvar sitokin kaskadı aktifleşmektedir. Vücutta oluşan ilk fizyolojik koruyucu cevap lokalize inflamasyondur ve genellikle hasarın olduğu alanda sınırlı kalmaktadır. Lokal kontrol sağlanamazsa inflamatuvar hücrelerin kontrolsüz aktivasyonu olmaktadır. Bu durum klinik olarak SIRS olarak saptanır. SIRS'da sık komplikasyon olarak da akut akciğer hasarı, şok, renal yetmezlik ve MODS gibi organ sistem disfonksiyonları oluşmaktadır(10, 11). Monosit/makrofaj ve polimorfonükleer granulositlerin (PMN) aktivasyonunun lokal inflamatuvar nekrozdan SIRS'a ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Lökositlerin aktivasyonu mikrosirkülasyonda lökosit agregasyonu ve doku infiltrasyonunu artırmaktadır. Sonuçta dolaşımda lökositler (PMN hücreler ve makrofajlar) sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin (prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar, platelet aktive faktör, serbest radikaller, nitrik oksid ve proteazlar) üretimini artırır. Buda hastalığın multisistemik toksik bir tabloya ilerlemesine neden olabilir. Hastaların %20'sinde pulmoner, kardiyovasküler ve renal disfonksiyon başta olmak üzere sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Sıvı elektrolit

bozuklukları, intravasküler volümde azalmanın özellikle plazma kaybı nedeni ile olmasına bağlanmıştır(5, 12, 13).

### **2.4.3. Akut Pankreatit Klinik**

En sık görülen semptom epigastriumda hissedilen, daha çok künt vasıfta, sırta vuran, bulantı kusmanın eşlik ettiği karın ağrısıdır. Hafif pankreatitli olgularda ağrı genellikle 1-3 gün devam eder, daha uzun süren ağrı pankreatitin ciddi olduğunu gösteren önemli bir semptomdur. AP’te hastalığın şiddeti ile fizik muayene bulguları arasında her zaman paralellik yoktur. Pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle başlangıçta şiddetli ağrıya rağmen, abdominal hassasiyet ve defans yoktur. Bu yüzden akut karın ağrısı olan ancak fizik muayenede karın bulguları normal olan olgularda akut pankreatit ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Olguların %60-90’ında ateş mevcuttur. Ateş varlığı infeksiyon olduğu anlamına gelmez. Yüksek ateş varlığı; inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı veya enfekte pankreatik nekroz, abse, pnömoni ve kolanjit gibi septik olaylara bağlı olabilir. Periumbilikal bölgede Cullen belirtisi, Lomber boşluklarda Grey Turner belirtisi, inguinal ligamentin altında Fox belirtisi gibi mavimsi mor lekeler, hemorajik pankreatiti gösteren subkutan dokuya kan veya kanlı asitin yayılmasıyla oluşan ve nadir rastlanan hemorajik pankreatinin nonspesifik bulgularıdır. Hipokalsemiye bağlı tetani nadir rastlanan ve kötü prognozu gösteren bir bulgudur. Akut pankreatit olgularında, inflamatuvar olayın diafragmatik lenfatikler aracılığı ile toraksa geçmesi ve dolaşımdaki toksik maddelerin oluşturduğu alveol harabiyetine bağlı, plevral effüzyon, diafragma yükselme, alt loblarda infiltrasyon, atelektazi gibi pulmoner semptom ve bulgular görülebilir. Intravasküler volüm azlamasına bağlı, oligüri, şok, azotemi, görülebilir(18).

### **2.4.4. Akut Pankreatit Tanı**

#### **1) Laboratuvar Yöntemleri**

**Amilaz:** Tanıda en çok kullanılan parametredir. Sensitivitesi %75-92 ve spesifitesi %20-60 arasındadır. 2-12 saat içinde yükselir, 3-5 gün içinde genelde normal değerlerine iner(49). Alkole bağlı AP ve hipertrigiliseridemi normal olabilir. AP dışında; makroamilazemi, böbrek yetmezliği, tükürük bezi hastalıkları, pankreas

dışı inflamatuvar karın ağrılarında da yüksek olabilir (apandisit, kolesistit, intestinal obs-iskemi, ülser, jinekolojik)

**Lipaz:** Sensivitesi %85-100 oranındadır. Serum lipazı semptomların başlamasından 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 8-14 gün sonrasında normale döner, daha uzun süre yüksek kaldığı için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir(49, 50) Böbrek hastalıkları, apandisit, kolesistit ve benzeri durumlarda da yüksek olabilir.

Diyabetik hastalarda normalin üst sınırı 3-5 kat daha fazla olmalıdır. Çalışmaların çoğu, enzimlerdeki artışın normalin 3-5 katından fazla olmasının tanıda etkinliği artırdığını ortaya koymaktadır.

**Diğer Enzim ve enzim ürünleri:** Tripsinojen aktive peptit(TAP), Akut pankreasın erken safhasında tripsinojenden aktif tripsin tarafından üretilen peptiddir. Erken AP belirteci veya ağır AP için prediktör olarak kullanılabilir(51).

**Sitokinler ve inflamatuvar belirteçler:** C-Reaktif Protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF), and PMN elastase seviyeleri AP de yükselir(52). CRP, Ağır AP ataklarında 150 mg/l'in üzerine çıkar. Yüksek seviyede olması pankreas nekrozuna işaret edebilir(53)

**Diğer laboratuvar tetkikleri:** Tam kan sayımı, AST ve ALT, alkalen fosfataz, bilirubinler, kan şekeri, kan üre ve kreatinini, Kalsiyum serum elektrolitleri ve tanısal periton lavajı sıvısının incelenmesidir

## 2) Görüntüleme

**Düz Grafiler:** Akut pankreatitte toraks grafisinde solda bazal ateletazi, diyafragma yükselmesi ve plevral effüzyon saptanabilir. Ayakta direkt batın grafisinde ise pankreasın inflamasyonunun oluşturduğu lokal ileus ile duodenumda hava görüntüsü, jejunumda gaz gölgesinin olduğu 'sentinel lup' ve kolonda sol tarafta hava yokken sağda geniş kolonik gazın olduğu 'cut-off' belirtileri görülebilir(54).

**Batın Ultrasonografi(USG):** Ucuz ve noninvazif olması, yatak başında her an yapılabilmesi nedeniyle özellikle takip açısından çok yararlıdır. USG özellikle pankreatite eşlik eden safra yolları hastalıklarının tanısında çok yardımcı olmaktadır(55).

**Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans (MR):** Tanı konusunda bir şüphe varsa önerilir. BT: > %90 sensitif ve spesifik Komplike olmayan, tanısı belirgin hastalarda rutin BT kullanımının yeri yoktur. 48-72 saat sonra tedaviye yanıt alınamayan hastalarda (persistan ağrı, ateş, kusma); lokal komplikasyonları belirlemek için BT yada MR önerilir. Erken dönem AP'yi değerlendirmede BT ve MR benzerdir. MR, Magnetik rezonans Koloanjyografi (MRCP) kullanılarak 3 mm çapa kadar koledokolitiazisi tespit etmede, pankreatik kanal bozukluklarını göstermede, tanı ve şiddetini belirlemede yüksek kaliteli görüntü sunarak, avantajlıdır.

Kontrast alerjisi ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, Gadolinyum kontrast olmadan, T2 ağırlıklı görüntülerde pankreatik nekroz teşhis edilebilir(56).

## **2.4.5. Akut Pankreatit Skorlamalar**

### **2.4.5.1. Ranson Skorlaması**

Ranson ve arkadaşları akut pankreatitin şiddetini belirlemede klinik, biyokimyasal ve hematolojik verilerin prospektif değerlendirilmesini tanımladılar. Hastanın ilk başvurusunda ve ilk 48 saatte bazı klinik ve laboratuvar bulguları ile mortalitenin doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir. 11 kriter var, 5'i başvuru anında, 6'sı 48.saat içinde değerlendirilir. Skor <3 ise hafif AP, skor arttıkça mortalite de artar. Üç veya daha fazla faktör pozitif ise morbidite ve mortalite ortar. Bu sistem daha sonra safra taşı pankreatitine ayarlandı(57).

**Tablo 2.** Nonbilier Pankreatit için; Ranson Kriterleri

<b>Başvuru anında</b>	<b>İlk 48 saatte</b>
> 55 yaş	>% 10 hematokrit düşüşü
WBC> 16.000	> 5 mg/dl BUN artışı
>200 mg/dl kan glukozu	< 8 mg/dl serum Ca düşüşü
>350 IU/l LDH	Arter pO <sub>2</sub> < 60 mmHg
>250 U/dl SGOT	> 4 mEq/l baz defisiti
	> 6 lt den fazla sıvı sekestrasyonu

**Tablo 3.** Bilier Pankreatit için; Ranson Kriterleri

<b>Başvuru Anında</b>	<b>İlk 48 saatte</b>
> 70 yaş	>% 10 hematokrit düşüşü
WBC> 18.000	> 2 mg/dl BUN artışı
>220 mg/dl kan glukozu	< 8 mg/dl serum Ca düşüşü
>400 IU/1 LDH	>5 mEq/l baz defisiti
>250 U/dl AST	> 4 lt den fazla sıvı sekestrasyonu

#### 2.4.5.2. APACHE II Skoru (58, 59)

Bu sistem hastanın yaşı, kronik sağlık ölçümü ve yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saat içinde ölçülen 12 fizyolojik değişkende hastanın en kötü değerleri (normalden en çok sapmış olanlar) üzerine kurulmuştur. Dikkate alınan fizyolojik parametreler, rektal ateş, ortalama arter basıncı, kardiyak nabız, solunum hızı, kan gazları, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, serum kreatinini, hematokrit, beyaz küre ve Glasgow Koma Skalasıdır. Günlük olarak her gün hesaplanır. İnterstitial ve nekrotizan pankreatit ile steril ve infekte nekrozu birbirinden ayıramaz. İlk 24 saat için ise kötü bir prognoz belirleyicisidir.

**Tablo 4.** APACHE II Skorlaması

<b>PUANLAMA</b>	<b>(+ 4)</b>	<b>(+ 3)</b>	<b>(+2)</b>	<b>(+1)</b>	<b>0</b>	<b>(+1)</b>	<b>(+2)</b>	<b>(+3)</b>	<b>(+4)</b>
<b>Rektal ateş</b>	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
<b>Ortalama Kan Basıncı</b>	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
<b>Nabız / dk</b>	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
<b>Solunum hızı / dk</b>	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
<b>Oksijenasyon</b>									
<b>a)FİO<sub>2</sub> &gt;0.5</b>	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
<b>b)FİO<sub>2</sub> &lt;0.5</b>	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
<b>Arteriyel PH</b>	>7.7	7.6-7.69	-	5.5-5.9	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
<b>Serum K</b>	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
<b>Serum Na</b>	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
<b>Kreatinin(%mg) (ABY varsa x2)</b>	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
<b>Hematokrit</b>	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
<b>Lökosit</b>	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
<b>Hct-3 (kan gazı yok ise)</b>	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

### 2.4.5.3. Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu (SIRS)

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) mortalite ile ilişkilidir. Hergün hesaplanabilir ve hasta başında uygulanabilir, pratiktir.

**Tablo 5.** SIRS Skorlama (60)

<b>Aşağıdaki durumlardan iki ve daha fazlası</b>
Ateş >38.3°C veya <36.0°C
Nabız>90
Solunum>20/dk veya PaCO <sub>2</sub> <32 mm/hg
WBC >12.000 hücre/mL veya <4000 veya >10 immatür(band)

### 2.4.5.4. Modifiye Marshall Skorlama Sistemi (61)

Herhangi bir organ sisteminde skorun 2 ve >2 olması organ yetersizliğini gösterir.

**Tablo 6.** Modifiye Marshall Skorlaması

Organ Sistemleri	Skor				
	0	1	2	3	4
<b>Respiratuar (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>)</b>	>400	301-400	201-300	101-200	<101
<b>Renal Serum kreatinin (mg/dl)</b>	<1.4	1.4-1.8	1.8-3.2	3.2-4.5	>4.5
<b>Kardiyovasküler Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	>90	<90 Sıvı replasmanına cevap var	<90 Sıvı replasmanına cevap yok.	<90 Ph<7.3	<90 Ph<7.2

### 2.4.5.5. IMRIE'S Skor (Modifie Glasgow II Skorlaması)

Imrie ve arkadaşlarının prognostik kriterleri Yaş> 55, WBC> 15,000/mm<sup>3</sup>, Glukoz>180mg/dL (Diabeti olmayanlarda), LDH>600U/L, AST/ALT>100U/L, Ca<8 mg/dL, PaO<sub>2</sub><60mmHg, albumin<3.2gr/dL, Ure>45mg/Dl (16.0 mmol/L). Hesaplama: müracattan 48 saat sonra, her bir kriter için 1 puan verilerek hesaplanır. 3 puanın altında mortalite %3.

#### 2.4.5.6. Balthazar Skoru

BT'yi değerlendirme ve sınıflamada Balthazar yaptığı sınıflandırma mevcuttur. Balthazar'ın önerdiği BT şiddet indeksi gerek pankreasın radyolojik görünümü, gerekse enflamasyonunu ve nekrozun şiddetini içermesi dolayısıyla kullanılabilirliği yüksektir. BT şiddet indeksi, BT derece skoru ve nekroz skoru toplamından oluşmaktadır. Hesaplanan BT şiddet indeksi BT görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Balthazar tarafından yapılan çalışmada şiddet indeksi 0-2 olan hastalarda mortalite %0, morbidite % 4; şiddet indeksi 3-6 olanlarda mortalite %6, morbidite %35; şiddet indeksi 7-10 olanlarda mortalite %17, morbidite %92 olarak bulunmuştur. Kontrol BT görüntüleme Balthazar sınıflamasına göre evre A-C olan yada CTSI (Computed Tomography Severity Index) skor 0-2 olan hastalar için gereksizdir. Ancak bu hastalara da komplikasyon düşünülüyorsa BT çekilmelidir. Evre D-E olan yada skoru 3-10 olan hastalarda 7-10 gün içerisinde BT çekilmelidir. Akut pankreatitli hastanın takibinde en önemli nokta görüntüleme bulgularından çok klinik bulgulardır(62).

**Tablo 7.** Baltazar Skoru

	<b>Kontrastsız BT</b>	
<b>Grade</b>	<b>Bulgular</b>	<b>Skor</b>
<b>A</b>	Normal pankreas, normal boyut, keskin sınırlı, düz kontur, homojen kontrast tutulumu, retroperitoneal peripankreatik yağ kontrast tutmuyor.	<b>0</b>
<b>B</b>	Pankreasın fokal ve diffüz büyümesi, peripankreatik inflamasyon üzerinde kontür düzensizliği olabilir.	<b>1</b>
<b>C</b>	Peripankreatik inflamasyon ve pankreas içinde anormallikler	<b>2</b>
<b>D</b>	Pankreas içi ve dışında sıvı birikimleri	<b>3</b>
<b>E</b>	Pankreas ve retroperitoneal 2 veya daha fazla gaz gölgesi	<b>4</b>
	<b>Kontrastlı BT'de Nekroz</b>	
	<b>Nekroz Oranı(%)</b>	<b>Skor</b>
	0	<b>0</b>
	<33	<b>2</b>
	33-50	<b>4</b>
	>50	<b>6</b>
	BT Evresi(0-4) + Nekroz(0-6) = Toplam skor	



## 2.4.6. Akut Pankreatit Sınıflandırma

İlk uluslararası pankreatit sınıflaması 1963 yılında Marseille Consensus Toplantısı'ndan günümüze çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. 1993 yılında Atlanta Sempozyumu'nda akut AP sınıflandırması ile birlikte flegmon, enfekte psödokist, hemorajik pankreatit ve persistan akut pankreatit gibi karışıklığa yol açan tanımlamalar terkedilmiştir, hafif AP ve Şiddetli AP diye iki sınıfa ayrılmıştır.

Atlanta Kriterleri (2013 de revize edilen) akut pankreatit sınıflaması ile Artık kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal komplikasyonlar ile karakterize üçüncü bir ara sınıf tanımlanmıştır: Orta şiddetli AP.

### AKUT PANKREATİTİN REVİZE ATLANTA SINIFLAMASI

Akut Pankreatit (AP): Hastalıkla uyumlu karın ağrısı ile birlikte, serum amilaz ve/veya lipazın normalin üst sınırınının 3 katından fazla olması, abdominal görüntüleme karakteristik inflamasyon bulguları olmasıdır.

**Hafif AP:** Organ yetmezliği ve/veya pankreatik nekroz yoktur. Yatışından 48 saat sonra bu hastalar genellikle büyük ölçüde iyileşir ve yeniden beslenme başlanmış olur.

**Orta şiddetli AP:** Geçici organ yetmezliği (<48 saatin altında) ile veya kalıcı organ yetmezliğinin olmadığı lokal yada sistemik komplikasyonlar ile karakterizedir.

**Şiddetli AP:** Kalıcı organ yetmezliği İle karakterize (>48 saat). Organ yetmezliği kriterleri modifiye Marshal Skorlama kriterleri ile tanımlanmıştır (Tablo:6 Modifiye Marshal Kriterleri).

Yazarlar, Marshal skoru hesaplamak yerine (klinisyenler için zaman alıcı ve karmaşık olabilir), eski Atlanta tanımlarını kullanmanın daha yararlı olacağını düşünmektedir(56).

### ORGAN YETMEZLİĞİ

**Şok:** Sistolik kan basıncının <90mmHg

**Akciğer yetmezliği:** PaO<sub>2</sub> ≤ 60mmHg

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

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

**Disemine İnvasküler Koagulopati(DIK):** Trombositlerin 100.000/mm<sup>3</sup> altında olması, fibrinojenin 1g/l'den az olması ve fibrin yıkım ürünlerinin 80µg/ml'den fazla olması

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

### **LOKAL KOMPLİKASYONLAR**

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

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

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

**Pankreatik abse:** Genellikle pankreas komşuluğunda çevrelenmiş, içinde püye olan intraabdominal kolleksiyondur. İçinde çok az pankreatik nekroz alanları bulunabilir veya bulunmayabilir. AP veya pankreatik travma sonrası gelişebilir.

### **SİSTEMİK KOMPLİKASYONLAR(63)**

**Pulmoner;** Plevral efüzyon, atelektazi, mediastinal abse, pnömonitis, Akut Respiratuar Distress Sendrom(ARDS).

**Kardiovasküler:** Hipotansiyon, hipovolemi, hipoalbuminemi, ani ölüm, infarkt, perikardialefüzyon, non-spesifik ST-T değişikliği.

**Hematolojik:** Dissemine İntravasküler Koagulasyon (DİK), Vasküler trombüs oluşumu

**Gastrointestinal Sistem(GİS) Hemoraji:** Peptik ülser, eroziv gastrit, büyük damar hasarı ile seyreden hemorajik pankreatit,

**Renal:** Oligüri, azotemi, renal arter veya ven trombozu, ATN

**Metabolik:** Hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipokalsemi, ensefalopati, ani körlük(Purtscher's retinopathy)

**Santral Sinir Sistemi( SSS):** Psikoz, yağ embolisi

**Yağ nekrozu:** Subkutan doku (eritamatöz nodül), kemik, muhtelif (mediasten, plevra, sinir sistemi)

#### **2.4.7. Akut Pankreatit Tedavi**

Tedavi altta yatan hastalığın tedavisini düzenlemek ve destek tedavisi şeklindedir.

Kabaca:

- 1) Sıvı elektrolit tedavisi
- 2) Analjezinin sağlanması
- 3) Beslenmenin düzenlenmesi ve zamanlanması
- 4) Oluşan enfeksiyonlarının tedavisi
- 5) Endoskopik tedaviler
- 6) Biliyer pankreatitte kolesistektominin zamanlaması
- 7) Komplikasyonların tedavisi ve yönetimi şeklinde özetlenebilir.

#### **ENDOSKOPIK TEDAVİLER(63)**

Biliyer A.P'de kolanjit gelişmeden ilk 72 saat içinde ERCP ve sfinkterotomi uygulanması tartışmalı ancak,

Distal koledok taşı + tıkanma sarılığına bağlı septik tablo varsa (Total.Bilirubin):> 4mg/dl, yüksek ateş vs..) acil ERCP önerilir.

Pankreas kanal rüptürü: ERCP + erken stent konulması yararlıdır.

## **CERRAHI TEDAVİ(63)**

### **1. Kolesistektomi:**

Klinik düzeldikten 4-6 hafta sonra yapılmalı.

### **2. Debridman (Nekrozektomi):**

İnfekte Nekrotizan Pankreatit'de (BT eşliğinde İnce İğne Aspirasyon(İİA) + Gr. boyama ve kültür). Antibiyotik (İmipenem vs) ve açık operasyonun'nun 3-4 hft sonra planlanması (ilk 3 gün'de açık cerrahi nekrozektominin mortalitesi çok yüksek: %56).

### **3. Psödokist drenajı:**

Semptomlu olanlarda, >6 cm olanlar ve 6. Hafta sonrası önerilir.

**3.1. Endoskopik:** Endoskopik Ultrasonografi (EUS): Kistogastrostomi veya kistoduodenostomi, ERCP ile pankreas kanalına ve psödokiste stent

**3.2. Cerrahi:** Kistogastrostomi veya kistoduodenostomi, R-en-Y kisto-jejunostomi veya psödokist kuyruk kısmında ise pankreatik rezeksiyon.

**3.3. Radyolojik:** Perkütan kateter drenajı şeklinde yapılabilir.

### **4. Organize Pankreas Nekrozu (WOPN) ve Pankreas Apsesi:**

Enteral veya paranteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik (İnfeksiyonda), 4-6 hafta sonra perkütan, cerrahi veya endoskopik drenaj ve debridman önerilir.

## **2.5. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri**

AP patogenezi ve tedavisini aydınlatmak için hayvan modelleri geliştirilmiş, ama hiçbiri insana tam olarak uyarlanamamıştır. Deneysel AP modellerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

1- Diyet ile oluşturulan modeller (kolinden fakir, etyoninden zengin diyet gibi)

2- Sekresyon uyarıcı ile oluşturulan modeller (Caerulein, alkol, akrep zehiri injeksiyonu)

- 3- Duktus ligasyon modelleri
- 4- Kapalı duodenal ans modeli
- 5- Vaskuler modeller (mikrosferler)
- 6- İmmunolojik modeller
- 7- Toksinlerle oluşturulan modeller
- 8- Moleküler biyolojik modeller
- 9- Duktus enjeksiyon modelleri (Glukodeoksikolikasit, Na-Taurokolat, safra)
- 10- Boston modeli (düşük doz GDOK+ intravenöz caerulein enjeksiyonu)

Genel olarak diyet ve sekresyon uyarıcı ile oluşturulan AP, akut alkolik pankreatite benzerken, duktus ligasyon ve enjeksiyon modellerinin safra taşı pankreatitine benzer tablo oluşturduğu kabul edilir. Diğer taraftan caerulein stimülasyonu ve duktus ligasyon modellerinin bazıları ödematöz pankreatit için daha iyi bir model olurken, kolinden yoksun diyet ve duktal enjeksiyon modelleri nekrotizan pankreatit için daha uygundur(64).

## 2.6. THYMOQUINONE (TQ)

Çeşitli hastalıkların iyileştirilmesi ve tedavisinde bitkisel ilaçların kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. *Nigella sativa* (Çörek Otu) Ortadoğu ülkeleri arasında bir çok derdin dermanı olarak kabul edildiği için Kutsanmış tohum olarak bilinir. *N. sativa* Türkiye’de Afyon, Burdur, Konya ve Isparta’da yetişmektedir. Thymoquinonin *nigella sativa* bitkisinde bulunan fotokimyasal bir bileşiktir(65).

Yapılan deneysel çalışmalarda kalp, karaciğer ve böbrek hasarına karşı koruyucu etkisi ve antioksidan etkisi kanıtlanmıştır. Thymoquinonin (TQ) lipozomlardaki nonenzimatik lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda TQ’in oksidatif stresi azalttığı, antioksidan düzeylerini arttırdığı, proinflatuar stokinleri ise azalttığı gösterilmiştir(15, 17, 66, 67).

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında, etik kurul onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi. Çalışmada, 12-14 haftalık,  $256\pm 21$  g ağırlığında, 42 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deney grupları 5 adet olup şöyledir:

1. Grup: Kontrol grubu 1 (6 rat): İntraperitoneal (İP) serum fizyolojik uygulandı. (Pretreatment grubuna uygulanan İP uygulamalar aynı sayıda ve dozda stress faktörünü ortadan kaldırmak için uygulandı).

2. Grup: Kontrol grubu 2 (6 rat): İP serum fizyolojik uygulandı. (Posttreatment grubuna uygulanan İP uygulamalar aynı sayıda ve dozda stress faktörünü ortadan kaldırmak için uygulandı).

3. Grup: AP kontrol grubu: caerulein 50 mcg/kg/ip 1 saat ara ile 4 kez ile akut pankreatit oluşturuldu.

4. Grup (Pretreatment ): AP oluşturulmadan 4 saat ve 1 saat öncesi 20 mg/kg/ip TQ verilecek sonrasında AP (caerulein 50 mg/kg/ip 1 saat ara ile 4 kez) oluşturuldu.

5. Grup (Posttreatment): AP (cerulein 50 mg/kg/ip 1 saat ara ile 4 kez) oluşturuldu, son dozdan 1 saat ve 4 saat sonrası 20 mg/kg/ip TQ verildi.

Farelere son enjeksiyonundan 2 saat sonra anestezi altında batinları açılarak vena kava inferiorundan (VKİ) enjektör ile kan alındıktan sonra hızlıca farelerin pankreas dokusu çıkarıldı. Pankreas dokuları ikiye bölünüp biri %10'luk formole konuldu, diğer parçası ise aliminyum folyo içerisine sarılıp -80 °C de MDA aktivitesi bakılmak için saklanarak deney sonlandırılmıştır.

#### 3.1. Özel Barınma, Diyet ve Diğer durumlar

Standart laboratuvar beslenme, içme suyu ve libitum sağlanarak, 21-24 °C de 12 saatlik karanlık ve aydınlık sirkülasyonu şartlarının sağlanmıştır. Fareler deney başlamadan 12 saat önce su serbest olmak üzere aç bırakıldılar. Deneyin tamamı anestezi altında gerçekleştirilmiştir.



**Resim 1.** Ratların batnının açılmasından sonra pankreas dokusunun alınması

### **3.2. Amilaz, Lipaz Ölçümü**

Ratlardan alınan kanlar 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj (NF 800. Türkiye) edilerek serumları ayrılıp porsiyonlanmış ve çalışılncaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ ’de saklanmıştır. (Wise Cryo. Germany) Serumlar oda ısısında çözdürüldükten sonra, vortekslenerek (Labinco L-46. Netherland) biyokimyasal parametre düzeyleri ticari kit kullanılarak (Beckman Coulter, USA) spektrofotometrik olarak otoanalizör cihazda ölçülmüştür (Beckman Coulter AU 5800, USA).

### **3.3. TNF Alfa Düzeylerinin Ölçülmesi**

Serum TNF Alfa düzeyi, eBioscience Rat TNF-Alfa Platinum(Vienna, Austria) marka ticari kitler, yıkama cihazı (Biotek Instruments ELX50. USA) ve okuma cihazı (Oganon Teknika Microwell system Reader 530, Austria) kullanılarak enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile saptandı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

### **3.4. NF-k $\beta$ Düzeylerinin Ölçülmesi**

Serum NF-k $\beta$  düzeyi, Sunred Rat NF-k $\beta$  Elısa Kit (Shanghai, China) marka ticari kitler, yıkama cihazı (Biotek Instruments ELX50. USA) ve okuma cihazı (Oganon Teknika Microwell system Reader 530, Austria) kullanılarak enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile saptandı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

### **3.5. Pankreas Dokusu MDA Düzeylerinin Ölçülmesi**

#### **3.5.1. Doku Homojenizasyonu**

Pankreas dokuları hassas terazide tartılıp (Scaltec SPB33. Germany) 1/10 oranında fosfat tamponu ile karıştırılarak homojenize edilmiştir. Homojenizasyon işlemi iki adımda tamamlanmıştır:

İlk adımda doku mekanik parçalayıcı (Janke & Kunkel Ultra-Turrax T25, Almanya) ile yaklaşık olarak 1 dk parçalanmış ve ikinci adımda 30 sn sonikatöre (UW-2070 Bandeun Electronic, Almanya) maruz bırakılmıştır.

Elde edilen homojenatlar 10000 g'de +4 °C'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. (Rotanta 460. Germany) Süpernatantları alınıp yedeklenerek çalışılncaya kadar -20°C'de saklanmıştır (Bosch. Germany).

#### **3.5.2. MDA Ölçümü**

Doku MDA düzeyi, Sunred Rat(MDA) Elısa Kit (Shanghai, China) marka ticari kitler, yıkama cihazı (Biotek Instruments ELX50. USA) ve okuma cihazı (Oganon Teknika Microwell system Reader 530, Austria) kullanılarak enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile saptandı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.



### **3.6. Histopatolojik İnceleme**

#### **3.6.1. Doku Örneklerinde Histokimyasal Çalışmalar**

##### **3.6.1.1. Doku Takip Çalışmaları, Kesitlerin Elde Edilmesi**

24 saat %10 nötral formalin solüsyonu içerisinde fiksasyonu sağlanan doku örnekleri, bir gece akan suda yıkama işlemine tâbi tutulduktan sonra sırasıyla, a) Suyun dokulardan uzaklaştırılması (Dehidratasyon), b) Şeffaflandırma, c) Parafin Emdirme, d) Gömme ve Kesit alma işlemlerden geçirildi

##### **3.6.1.2. Kesitlerin Rutin Boyanması (H-E)**

Histokimyasal değerlendirme için preparatlara Hematoksilen-Eozin ile rutin boyama işlemi uygulandı.

##### **3.6.1.3. Kesitlerin İmmünohistokimyasal Boyanması [TUNNEL (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (TdT) Mediated Nick-End Labeling)] Metodu.**

Doku kesitlerinde apoptotik ve nekrotik hücreleri birbirinden ayırmak amacıyla apopitozun biyokimyasal belirteci olan nükleer DNA kırılmasını radyoaktif olmayan, kolorimetrik olarak ölçmeye yarayan apopioz saptama-TUNNEL kiti (Colorimetric TUNNEL System) kullanıldı. Boyanan örnekler binoküler mikroskopta incelenip değerlendirildi ve görüntüleme donanımı ile fotoğraflar elde edildi.

#### **3.6.2. Histopatolojik Değerlendirme**

Kontrol ve deney gruplarına ait H-E ile boyanan pankreas dokusunda gözlenen histokimyasal değişiklikler Abdel-Wahhab ve arkadaşlarının (68) yapmış oldukları skorlamaya göre değerlendirildi.

- (-) skor (negatif skor) : hiçbir yapısal değişikliğin olmaması,
- (+) skor (1 pozitif skor): hafif derecede,

(++) skor (2 pozitif skor): orta derecede,

(+++) skor (3 pozitif skor) : ciddi derecede yapısal değişikliği ifade etmektedir.

Tunnel metodu ile boyanan pankreas doku kesitlerindeki apoptotik hücre yoğunluklarının belirlenmesinde, yarı nitel değerlendirme yöntemi kullanıldı (Tablo 2) (*McNaughton L, Puttagunta L, Martinez-Cuesta MA, Kneteman N, Mayers I, Moqbel R, et al. Distribution of nitric oxide synthase in normal and cirrhotic human liver. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002 Dec 24;99(26):17161-6.*). Bunun için şu derecelendirme ölçütüne başvuruldu:

(-): Boyanma yok

(-/+): Çok hafif boyanma

(+): Az boyanma

(++): Orta derecede boyanma

(+++): Yoğun şekilde boyanma

#### 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel verilerin analizi için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı ve p anlamlılık değeri  $p < 0,05$  kabul edildi. Numerik verilerin aritmetik ortalama ve standart sapma değeri hesaplandı. Numerik verilerin karşılaştırılmasında, parametrik test olarak ANOVA testi uygulandı. Anlamlılık saptanan ( $p < 0,05$ ) değerlerin, hangi gruplar arası farklılıktan kaynaklandığını belirlemek için, post-hoc testler olan; Tukey, Bonferoni, Duncan testleri uygulandı. Sonuçlar; tablolarda; ortalama $\pm$ standart sapma (mean $\pm$ SD) ve grafiklerde; ortalama $\pm$ standart error mean (mean $\pm$ SEM) olarak verildi. Böylelikle ortalamayı hem standart sapma ile hem de düzeltilmiş standart sapma olan standart error mean ile değerlendirme imkanı sunuldu.

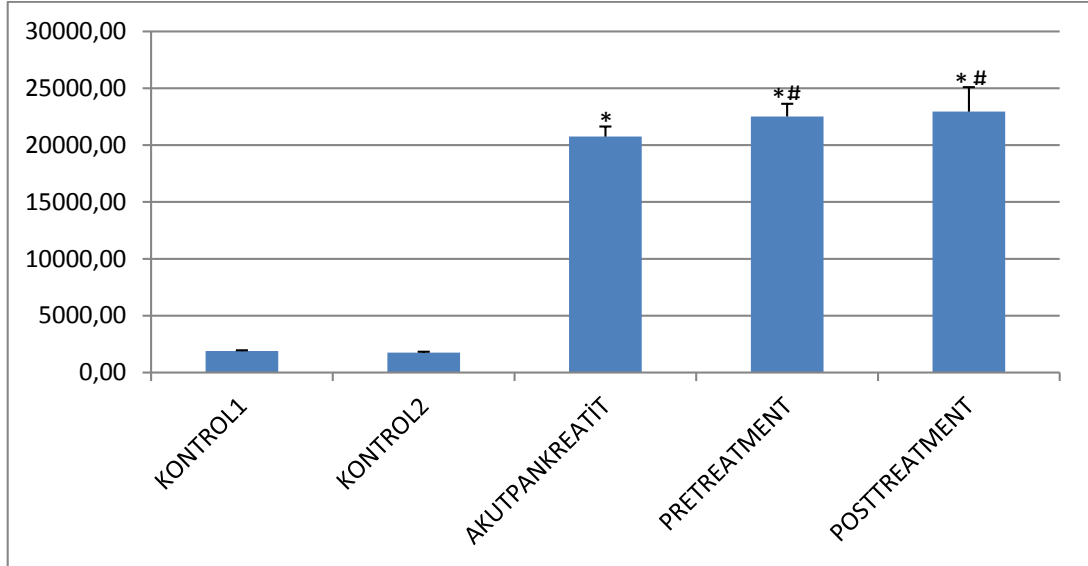
## 5. BULGULAR

**Tablo 8.** Gruplar arası amilaz değerleri ve karşılaştırılması (U/L)

AMİLAZ	Gruplar	N	Mean±Std. Deviation
	Kontrol1	6	1887,67±75,66
	Kontrol2	6	1753,17±73,39
	Akut Pankreatit	10	20753±877,94
	Pretreatment	10	22515±1121,86
	Posttreatment	10	22947±2149,76

Gruplar arası amilaz aktiviteleri karşılaştırıldığında; Akut pankreatit, pretreatment, posttreatment gruplarının her üçünde de kontrol 1 ve kontrol 2 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. ( $p<0,01$ ).

Akut pankreatit, pretreatment, posttreatment gruplarının üçünün kendi içlerinde gruplar arası amilaz aktiviteleri karşılaştırıldığında hiçbir grupta anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).



\*:Kontrol 1 ve 2 grubu ile karşılaştırıldığında ( $p<0,01$ ).

#:Akut Pankreatit grubu ile karşılaştırıldığında ( $p>0,05$ )

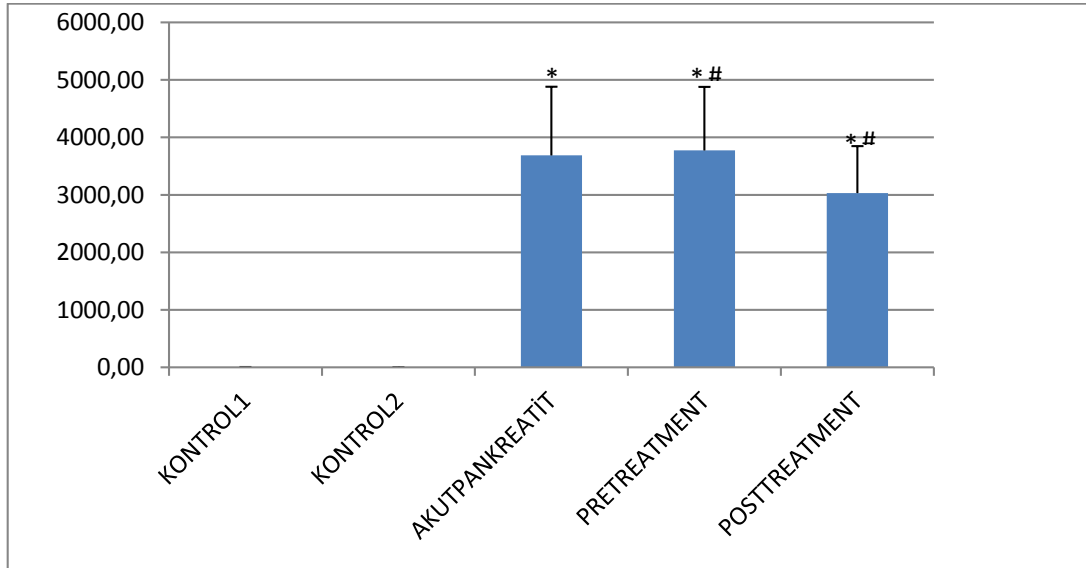
**Şekil 1.** Grupların amilaz ortalamaları ve SEM (standart error mean) değerleri (U/L)

**Tablo 9.** Gruplar arası lipaz değerleri ve karşılaştırılması (U/L)

<b>LİPAZ</b>	<b>Gruplar</b>	<b>N</b>	<b>Mean±Std. Deviation</b>
	Kontrol1	6	4.16±1,83
	Kontrol2	6	3±1,26
	Akut Pankreatit	10	3687,30±1192,09
	Pretreatment	10	3772,60±1105,90
	Posttreatment	10	3031,30±817,63

Gruplar arası lipaz aktiviteleri karşılaştırıldığında; Akut pankreatit, pretreatment, posttreatment gruplarının her üçünde de kontrol 1 ve kontrol 2 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0,01$ ).

Akut pankreatit, pretreatment, posttreatment gruplarının üçünün kendi içlerinde gruplar arası lipaz aktiviteleri karşılaştırıldığında hiçbir grupta anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ( $p>0,05$ ).



\*:Kontrol 1 ve 2 grubu ile karşılaştırıldığında ( $p<0,01$ ).

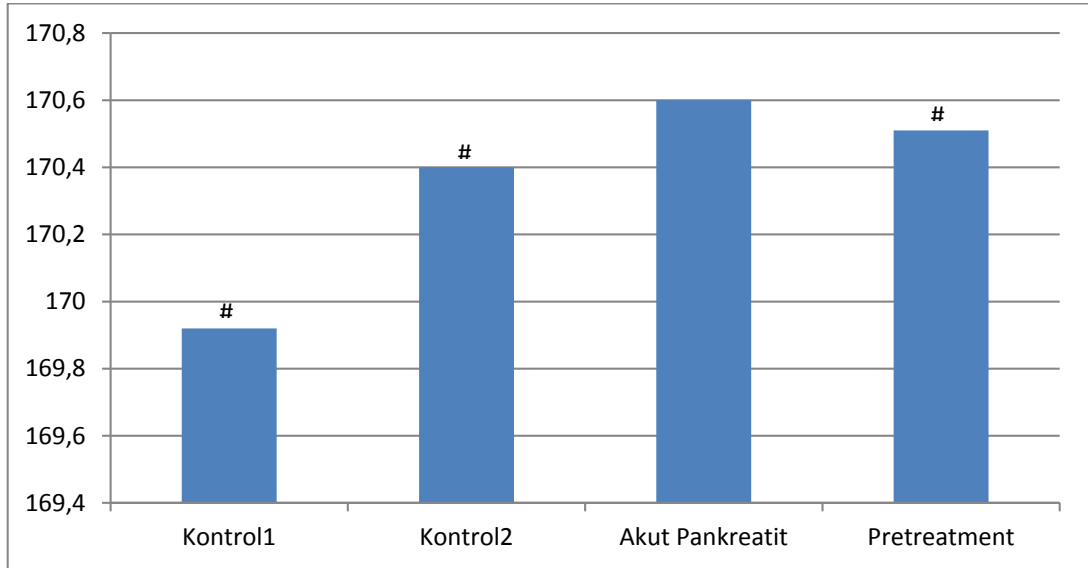
#: Akut Pankreatit grubu ile karşılaştırıldığında ( $p>0,05$ )

**Şekil 2.** Grupların lipaz ortalamaları ve SEM değerleri (U/L)

**Tablo 10.** Gruplar arası TNF Alfa değerleri ve karşılaştırılması pg/ml

TNF Alfa	Gruplar	N	Mean±Std. Deviation
	Kontrol1	6	169,92±10,21
	Kontrol2	6	170,40±9,50
	Akut Pankreatit	10	170,60±9,37
	Pretreatment	10	170,51±10,40
	Posttreatment	10	169,34±9,67

Gruplar arası TNF Alfa değerleri karşılaştırıldığında; Akut pankreatit (170,60±9,37), pretreatment (170,51±10,40), posttreatment (169,34±9,67) gruplarının her üçünde de kontrol 1 (169,92±10,21) ve kontrol 2 (170,40±9,50) gruplarına benzer benzer değerler bulundu. Hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi(P=1).



#: Akut Pankreatit grubu ile karşılaştırıldığında(p>0,05)

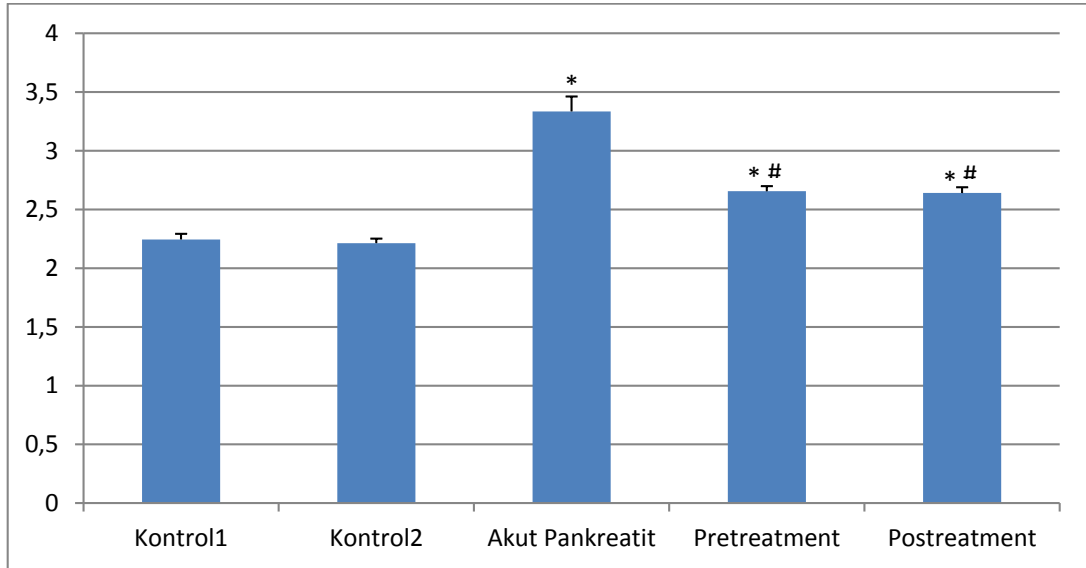
**Şekil 3.** Gruplar arası TNF Alfa değerleri ve SEM (pg/ml)

**Tablo 11.** Gruplar arası NF-k $\beta$  değerleri ve karşılaştırılması (ng/ml)

NF-k $\beta$	Gruplar	N	Mean $\pm$ Std. Deviation
	Kontrol1	6	2,24 $\pm$ 0,12
	Kontrol2	6	2,21 $\pm$ 0,95
	Akut Pankreatit	10	3,33 $\pm$ 0,40
	Pretreatment	10	2,66 $\pm$ 0,13
	Posttreatment	10	2,64 $\pm$ 0,15

Gruplar arası NF-k $\beta$  değerleri karşılaştırıldığında; Akut pankreatit, pretreatment, posttreatment gruplarının her üçünde de kontrol 1 ve kontrol 2 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görölmüştür. (p<0,00).

Akut pankreatit ile posttreatment ve pretreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (P<0,01), ama posttreatment ve pretreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).



\*:Kontrol 1 ve 2 grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,01).

#:Akut Pankreatit grubu ile karşılaştırıldığında (p>0,05)

**şekil 4.** Grupların NF-k $\beta$  ortalamaları ve SEM (ng/ml)

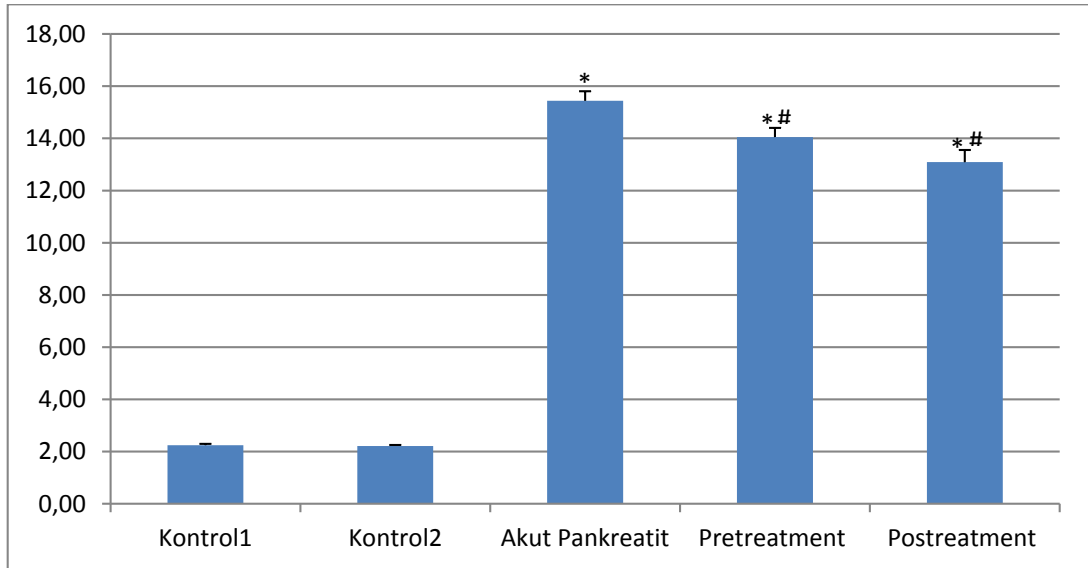
**Tablo 12.** Gruplar arası MDA değerleri ve karşılaştırılması (nmol/ml)

MDA	Gruplar	N	Mean±Std. Deviation
	Kontrol1	6	9,72±1,14
	Kontrol2	6	9,68±0,91
	Akut Pankreatit	10	15,44±1,15
	Pretreatment	10	14,05±1,12
	Posttreatment	10	13,09±1,48

Gruplar arası MDA değerleri karşılaştırıldığında; Akut Pankreatit (15,44±1,15), Pretreatment (14,05 ± 1,12), Posttreatment (13,09 ± 1,48) gruplarının her üçünde de Kontrol 1 (9,72 ± 1,14) ve Kontrol 2 (9,68 ± 0,91) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. 1 (p<0,01).

Akut pankreatit ve posttreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,01), ama Akut pankreatit ve pretreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,094).

Yine Pretreatment ve Posttreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,37).



\*:Kontrol 1 ve 2 grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,01).

#:Akut Pankreatit grubu ile karşılaştırıldığında (p>0,05)

**Şekil 5.** Grupların MDA ortalamaları ve SEM değerleri (nmol/ml)



## **Pankreas Doku Örneklerindeki Histokimyasal Bulgular**

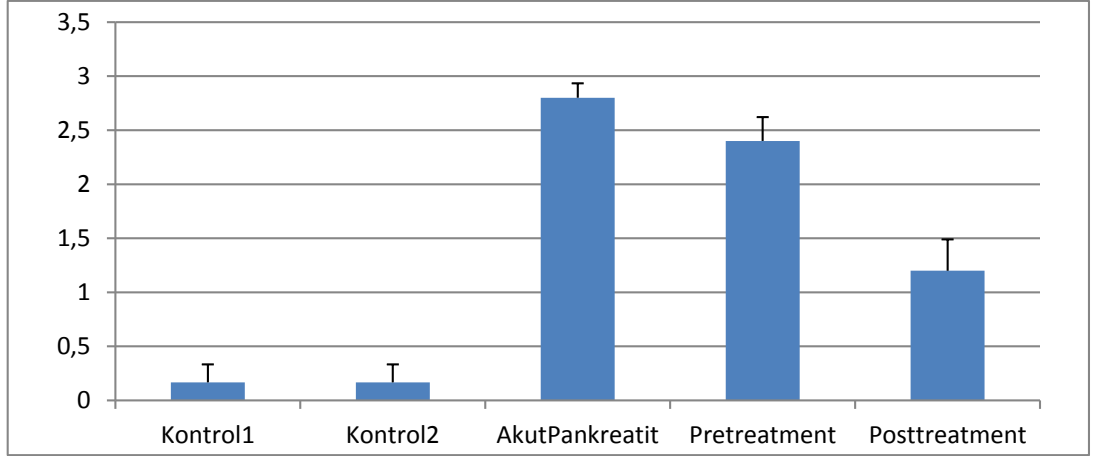
Deney gruplarına ait pankreas doku kesitlerinde incelenen yapısal değişiklikler Abdel-Wahhab ve arkadaşlarının(68) yapmış oldukları skorlamaya göre değerlendirildi.

- (-) skor (negatif skor): hiçbir yapısal değişikliğin olmaması,
- (+) skor (1 pozitif skor): hafif derecede,
- (++) skor (2 pozitif skor): orta derecede,
- (+++) skor (3 pozitif skor): ciddi derecede yapısal değişikliği ifade etmektedir.

Hematoksilen-Eozin ile boyanan kesitlerde yapılan değerlendirmelerde kontrol 1 ve kontrol 2 grubuna ait ratların pankreas dokuları normal histolojik görünümde izlendi (Resim 2, 3; Tablo 13). Diğer gruplardaki pankreas doku kesitlerinde ise vakuoler dejenerasyon, yağ nekrozu, parankim nekrozu, mononükleer hücre infiltrasyonu ve vasküler konjesyon gözlemlendi. Bu yapısal değişiklikler akut pankreatit grubunda şiddetli düzeyde gözlemlendi (Resim 4; Tablo 13). Pretreatment grubunda yapısal değişikliklerin çok düzelmediği (Resim 5; Tablo 13) ancak posttreatment grubunda düzelmenin daha belirgin olduğu gözlemlendi (Resim 6; Tablo 13)

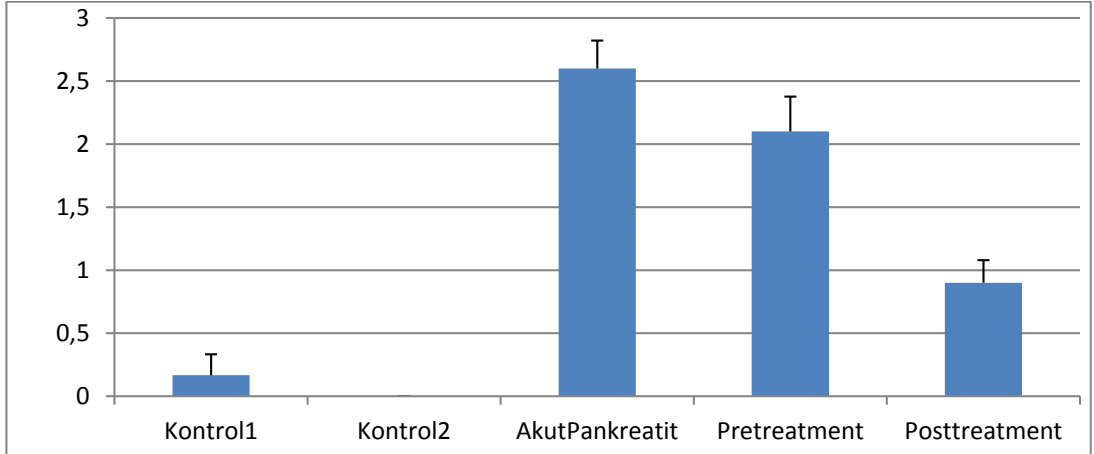
**Tablo 13.** Deney gruplarına ait pankreas dokusunda gözlenen yapısal değişiklikler

Deney Grupları	Kontrol 1				Kontrol 2				Akut pankreatit				Pretreatment				Posttreatment									
	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	
Parametreler/Skor	5	1	0	0	-	5	1	0	0	-	0	0	2	8	+++	0	0	1	4	5	2	5	2	1	1	+
Asiner vakuoler dejenerasyon	5	1	0	0	-	6	0	0	0	-	0	1	2	7	+++	0	3	3	4	4	2	7	1	0	0	+
Yağ nekrozu	6	0	0	0	-	5	1	0	0	-	0	1	1	8	+++	0	1	4	5	5	1	5	3	1	0	+
Parankim nekrozu	5	1	0	0	-	5	1	0	0	-	0	1	3	6	+++	0	2	6	2	3	3	4	0	0	0	+
Vasküler konjesyon	6	0	0	0	-	6	0	0	0	-	0	1	1	8	+++	0	2	5	3	3	2	3	5	0	0	+
Mononükleer hücre infiltrasyonu																										



**Şekil 6.** Gruplar arası Alveoler Dejenerasyon (mean±SEM)

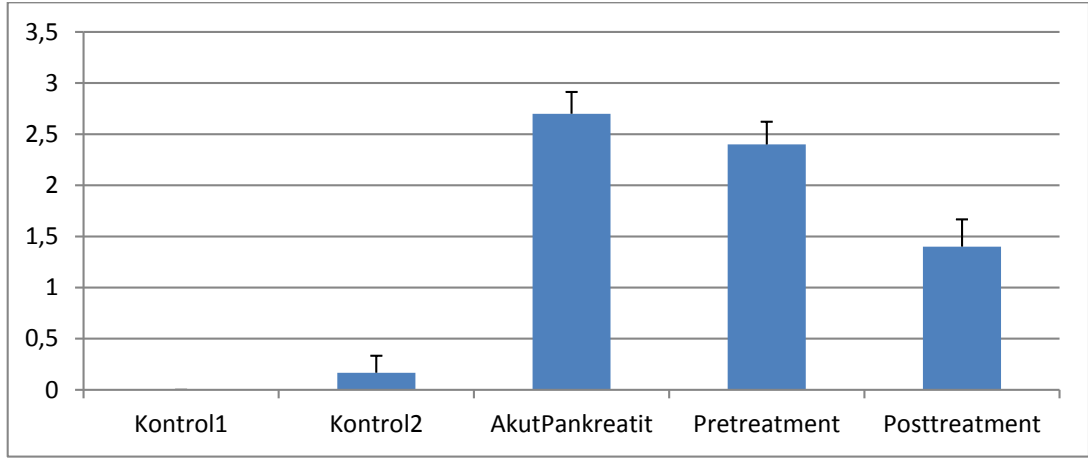
Grupların pankreas dokusundaki alveolar dejenerasyon skorları dağılımlarına göre Akut pankreatit, pretreatment ve posttreatment gruplarının her üçünün de kontrol1 ve kontrol 2 grupları göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,00). Akut Pankreatit ve pretreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,636). Akut pankreatit ve posttreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır(p=0,00)



**Şekil 7.** Gruplar arası Yağ nekrozu (mean±SEM)

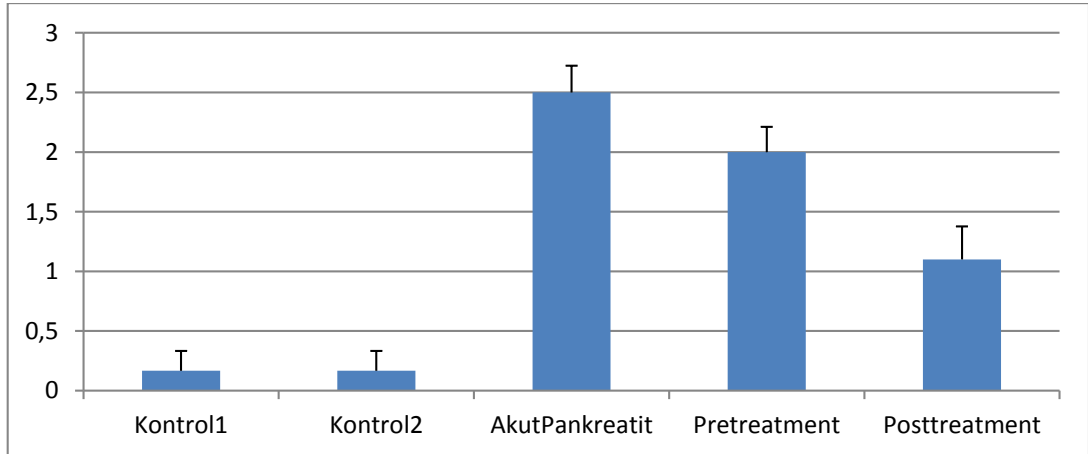
Grupların pankreas dokusundaki yağ nekrozu skorları dağılımlarına göre Akut pankreatit, pretreatment ve gruplarının her ikisinin de kontrol1 ve kontrol2 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,00). Akut Pankreatit ve pretreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,415). Akut pankreatit ve posttreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır(p=0,00).

Posttreatment grubu ile Kontrol 1 ( $p=0,192$ ) ve Kontrol 2 ( $p=0,68$ ) grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.



**Şekil 8.** Gruplar arası Parankim Nekrozu (mean±SEM)

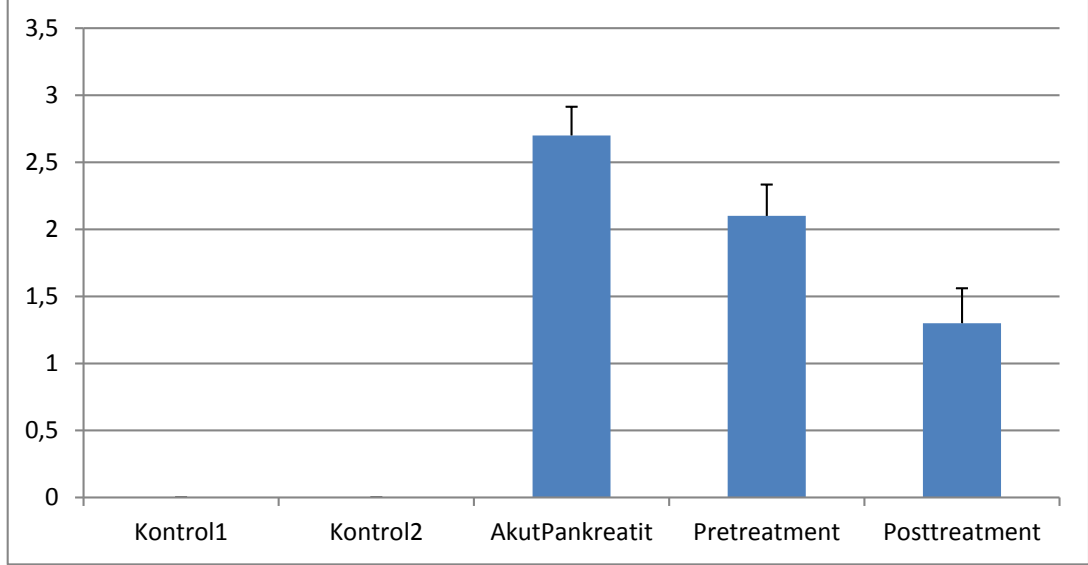
Grubların pankreas dokusundaki parankim nekrozu skorları dağılımlarına göre Akut pankreatit, pretreatment ve posttreatment gruplarının her üçünün de kontrol1 ve kontrol2 grupları göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $P=0,00$ ). Akut Pankreatit ve pretreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,840$ ). Akut pankreatit ve posttreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,00$ )



**Şekil 9.** Gruplar arası Vasküler Konjesyon (mean±SEM)

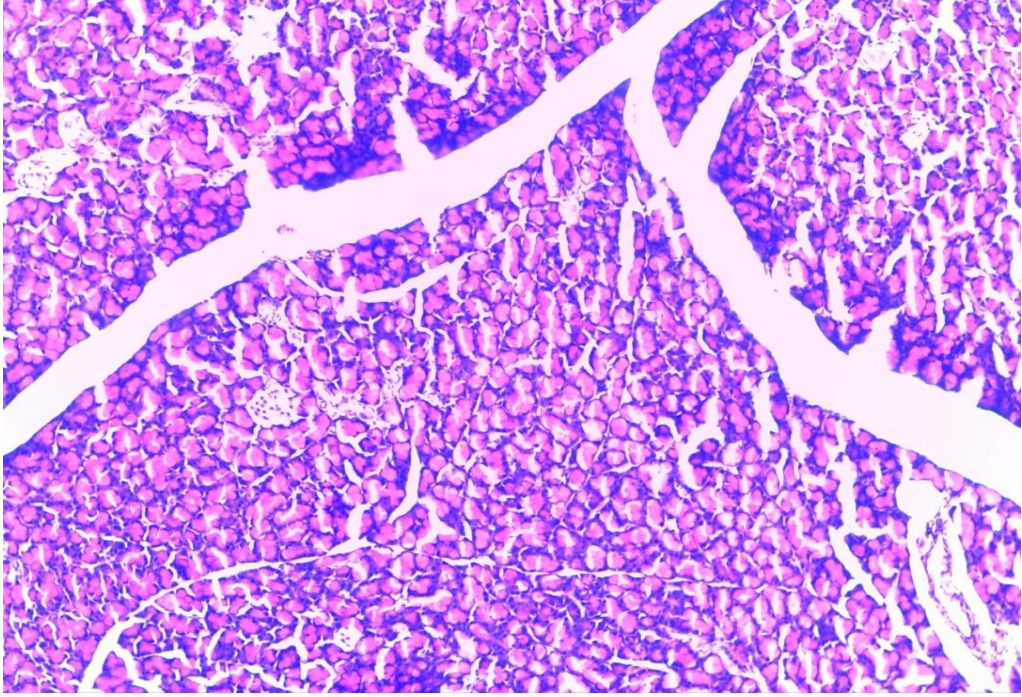
Grubların pankreas dokusundaki vasküler konjesyon skorları dağılımlarına göre Akut pankreatit, pretreatment ve gruplarının her ikisinin de kontrol1 ve kontrol2 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $P=0,00$ ). Akut Pankreatit ve pretreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır

( $p=0,479$ ). Akut pankreatit ve posttreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,00$ ). Posttreatment grubu ile kontrol 1 ve kontrol 2 grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,080$ ).



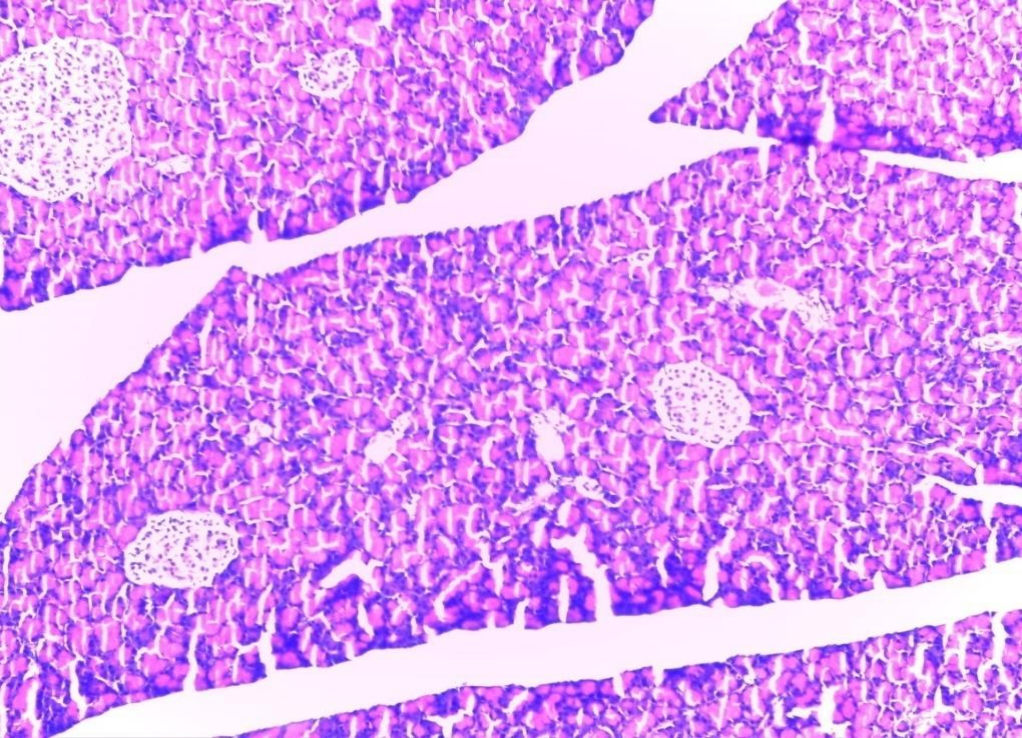
**Şekil 10.** Gruplar arası Mononükleer Nücre İnfiltrasyonu (mean±SEM)

Grupların pankreas dokusundaki mononükleer hücre infiltrasyonu skorları dağılımlarına göre Akut pankreatit, pretreatment ve posttreatment gruplarının her üçünün de kontrol 1 ve kontrol 2 grupları göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $P=0,00$ ). Akut Pankreatit ve pretreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,242$ ). Akut pankreatit ve posttreatment grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,00$ ).



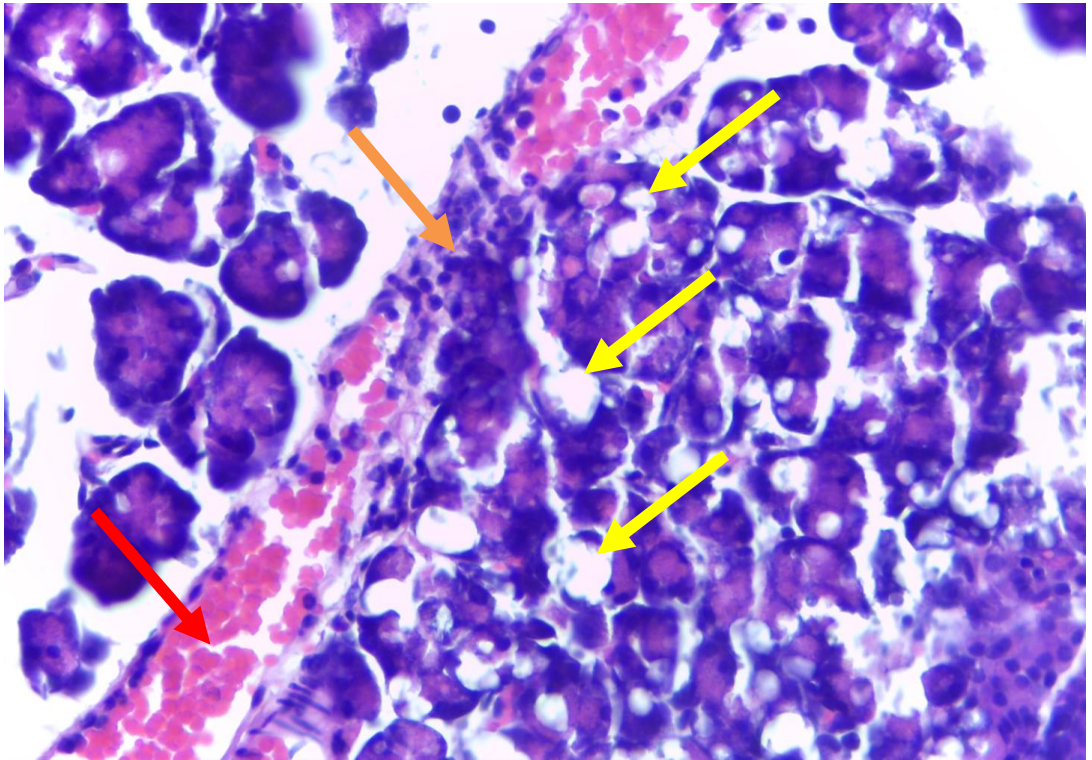
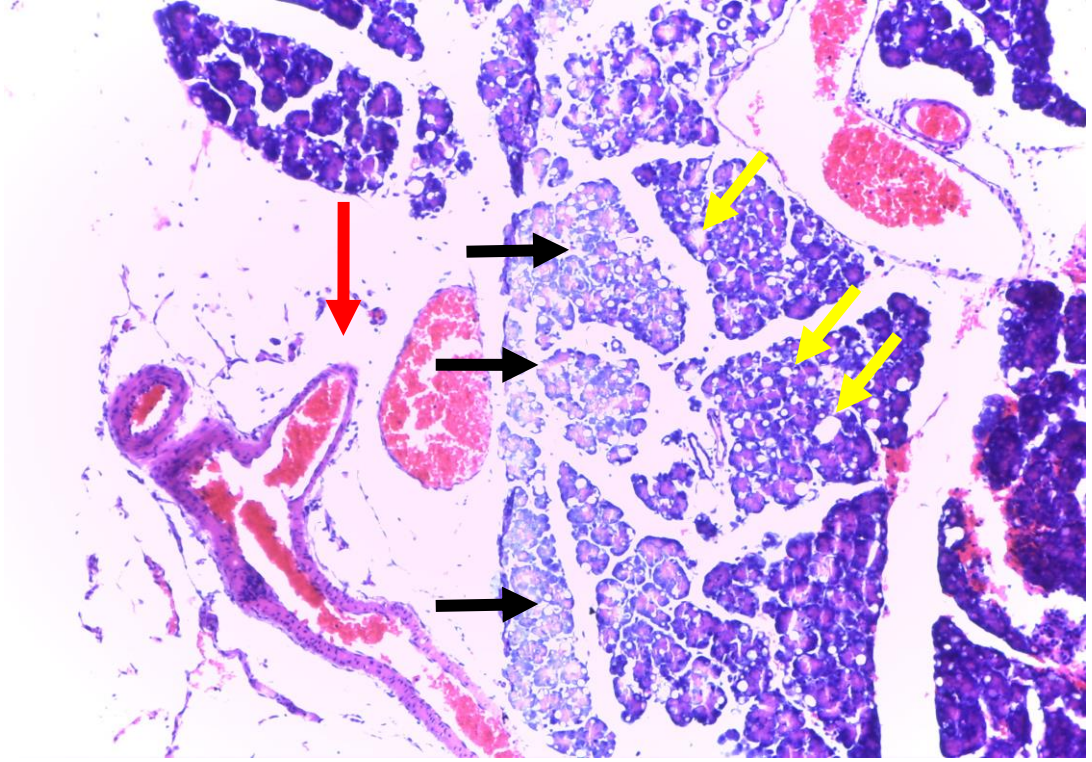
**Resim 2.** Kontrol 1 grubuna ait rat pankreas dokusu.

Normal pankreas dokusu gözlenmekte (H-E; x10).

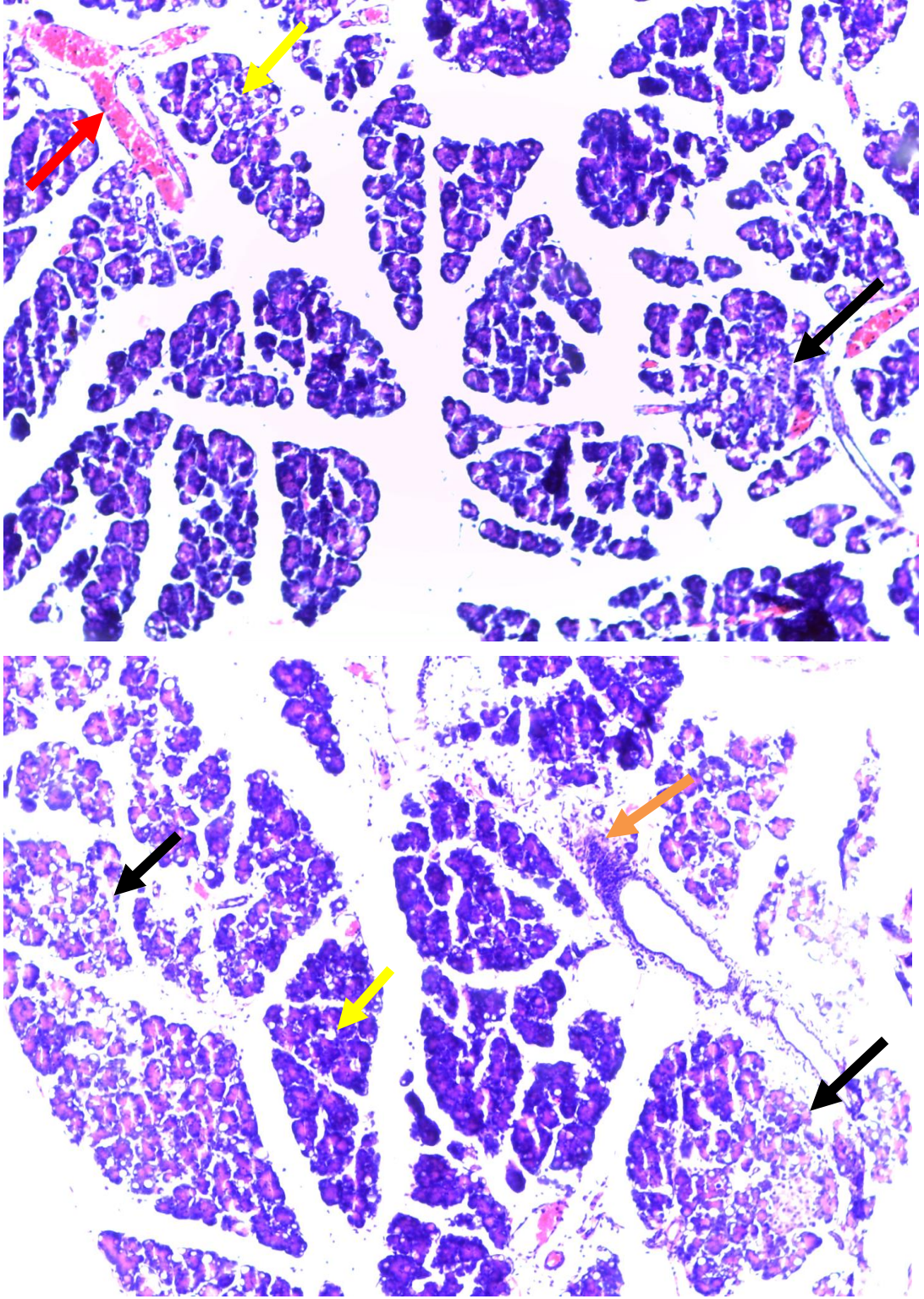


**Resim 3.** Kontrol 2 grubuna ait rat pankreas dokusu.

Normal pankreas dokusu gözlenmekte (H-E; x10).

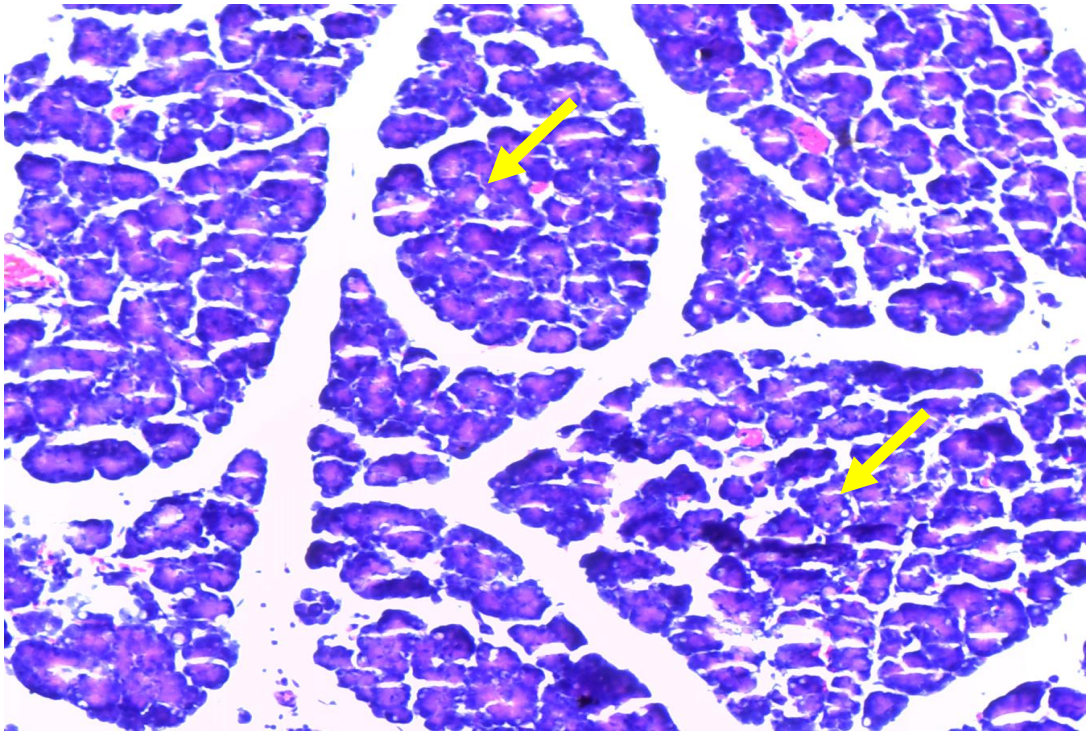
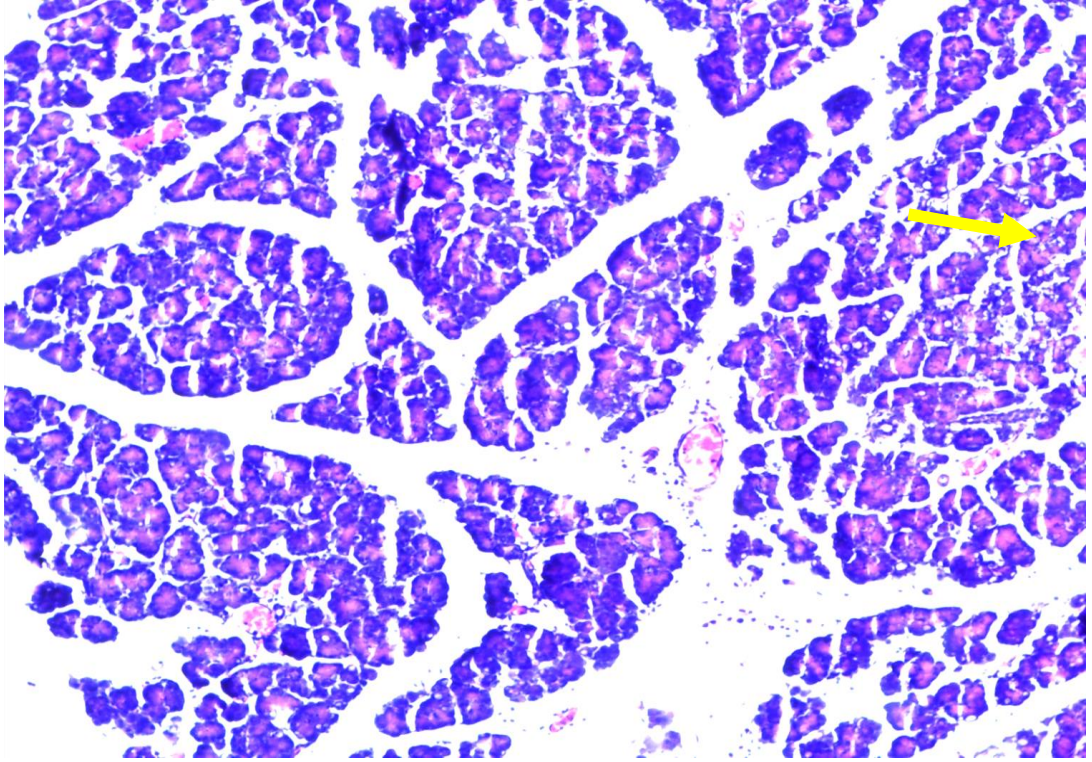


**Resim 4.** Akut pankreatit grubuna ait rat pankreas dokusu. Vasküler konjesyon (kırmızı ok), mononükleer hücre infiltrasyonu (turuncu ok), vakuoler dejenerasyon sarı ok), geniş parankim nekrozu (siyah ok), yağ nekrozu (gri ok) şiddetli düzeyde gözlenmekte (H-E; x10, x40).



**Resim 5.** Pretreatment grubuna ait rat pankreas dokusu. Vasküler konjesyon (kırmızı ok), mononükleer hücre infiltrasyonu (turuncu ok), vakuoler dejenerasyon (sarı ok), parankim nekrozu (siyah ok) orta düzeyde gözlenmekte (H-E; x10).





**Resim 6.** Posttreatment grubuna ait rat pankreas dokusu. Vakuoler dejenerasyon (sarı ok) hafif düzeyde gözlenmekte (H-E; x10).

### **Pankreas Doku Örneklerindeki Tunnel Metodu (Apopitozis) Bulguları**

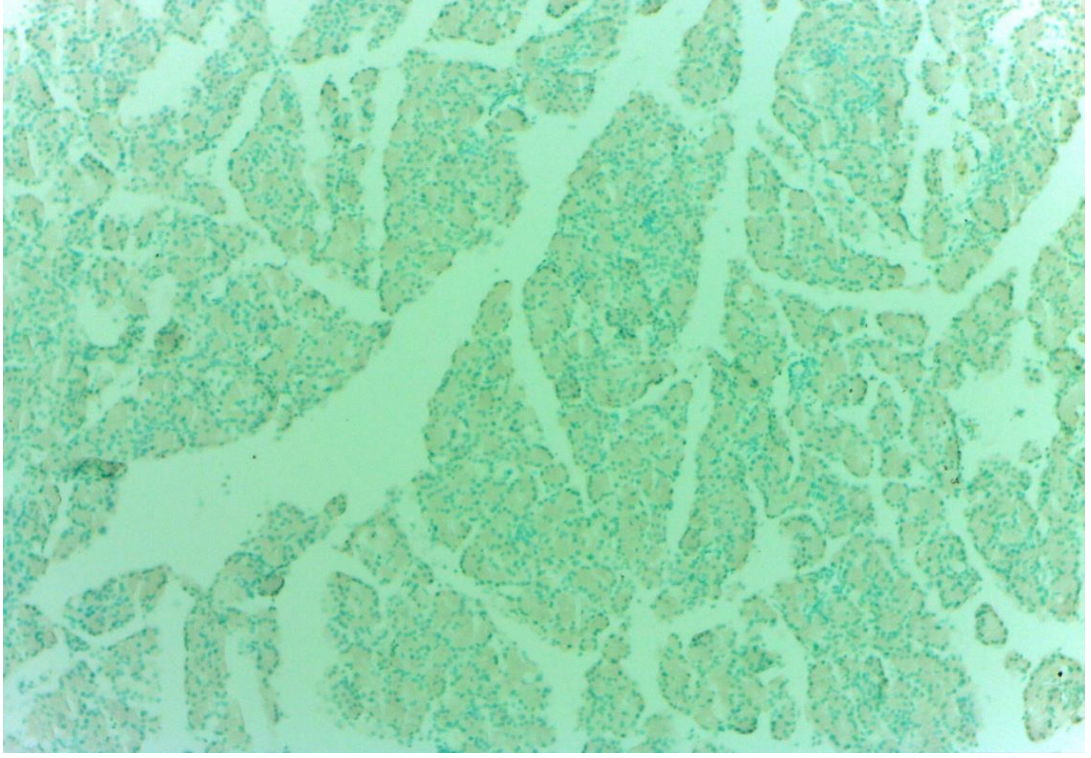
Tunnel metodu ile boyanan pankreas doku kesitlerindeki apopitotik hücre yoğunluklarının belirlenmesinde, yarı nitel değerlendirme yöntemi kullanıldı(69). Bunun için şu derecelendirme ölçütüne başvuruldu:

- (-): Boyanma yok
- (-/+): Çok hafif boyanma
- (+): Az boyanma
- (++): Orta derecede boyanma
- (+++): Yoğun şekilde boyanma

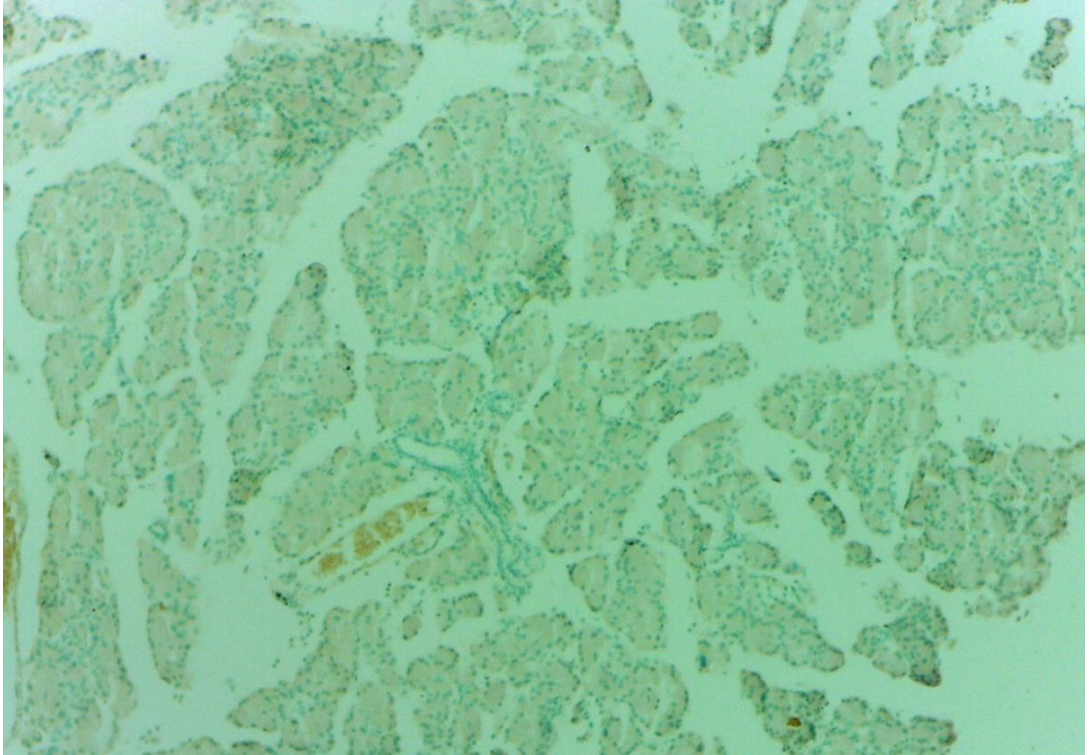
Tunnel metodu ile boyanan kesitlerde yapılan değerlendirmelerde kontrol 1 ve kontrol 2 grubuna ait ratların pankreas dokularında apopitotik hücre gözlenmedi (Resim 1,2,7; Tablo 7). Akut pankreatit grubunda boyanmanın yoğun olduğu gözlemlendi. Pretreatment grubunda orta derecede boyanma gözlenirken, posttreatment grubunda az boyanma gözlemlendi. (Resim 7,8,9,11; Tablo 14)

**Tablo 14.** Pankreas dokusunda gruplara göre Tunnel boyanma dereceleri

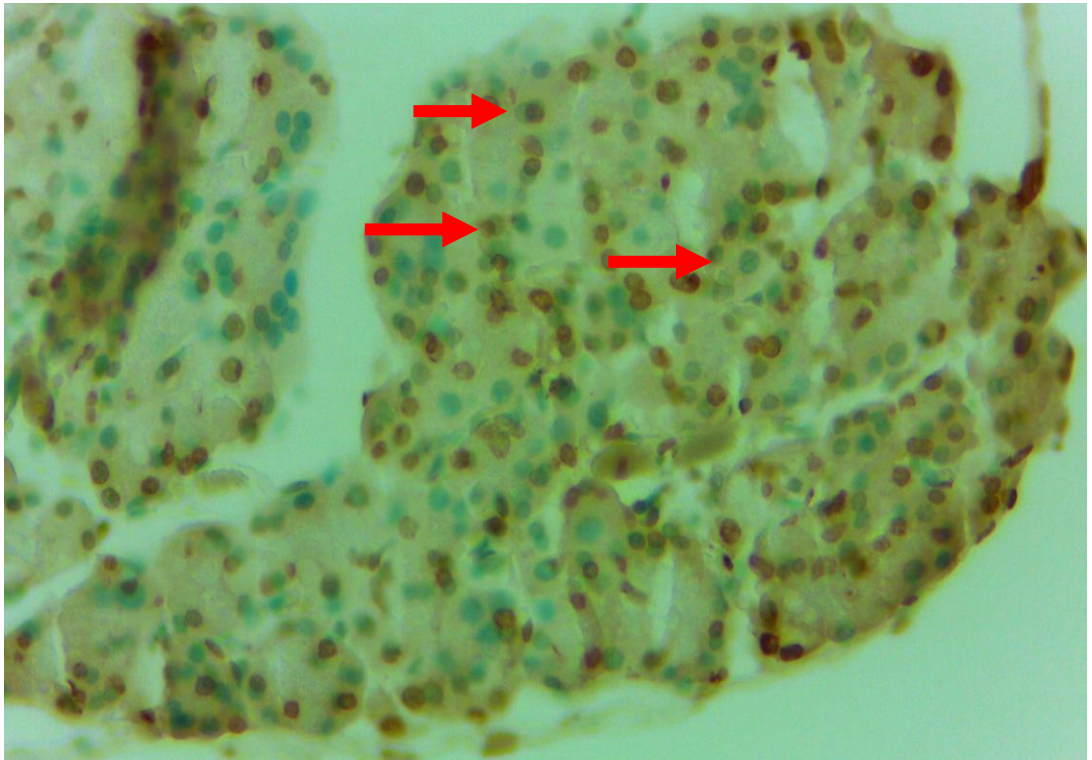
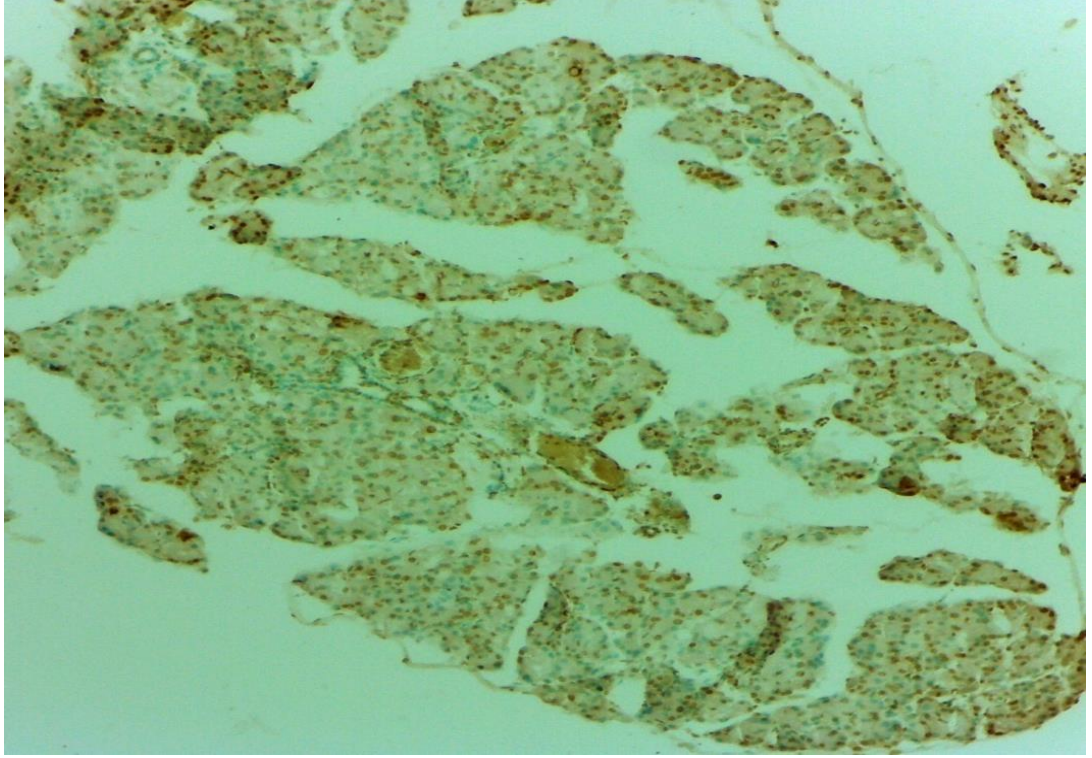
	<b>Kontrol 1</b>	<b>Kontrol 2</b>	<b>Akut Pankreatit</b>	<b>Pretreatment</b>	<b>Posttreatment</b>
<b>Boyanma Derecesi</b>	-	-	+++	++	+



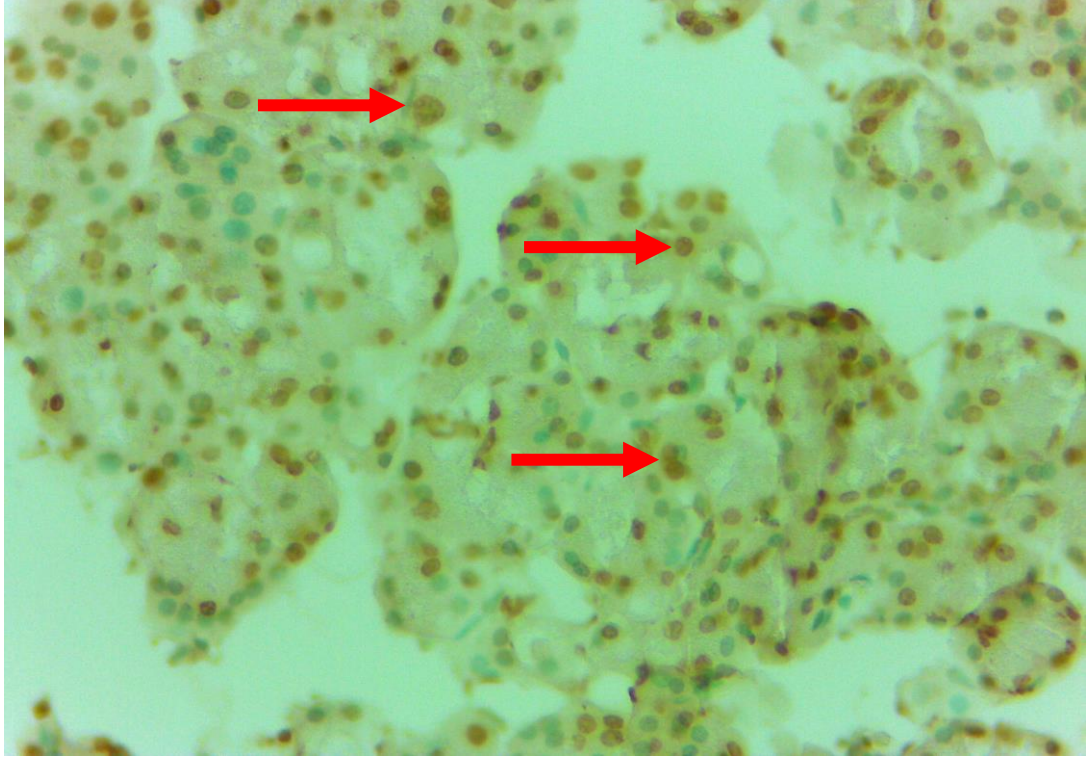
**Resim 7.** Kontrol 1 grubuna ait rat pankreas dokusu. Boyanma izlenmemekte. (TUNNEL metodu; x10).



**Resim 8.** Kontrol 2 grubuna ait rat pankreas dokusu. Çok hafif düzeyde boyanma izlenmemekte. (TUNNEL metodu; x10).



**Resim 9.** Akut pankreatit grubuna ait rat pankreas dokusu. Apoptotik hücrelerin çekirdekleri kahverengi renkte görülmektedir (TUNNEL metodu; x4, x40).



**Resim 10.** Pretreatment grubuna ait rat pankreas dokusu. Kahverengi çekirdekli apoptotik hücreler orta yoğunlukta gözlenmekte (TUNNEL metodu; x40).



**Resim 11.** Posttreatment grubuna ait rat pankreas dokusu. Kahverengi çekirdekli apoptotik hücreler hafif yoğunlukta gözlenmekte (TUNNEL metodu; x40)

## 6. TARTIŞMA

Akut pankreatit, klinik olarak karın ağrısı ve kanda pankreatik enzimlerin yükselmesiyle karakterize pankreas dokusunun inflamasyonudur. Dünyada AP insidansı 5–35/100.000dir(63). Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm AP vakalarının %90'ından sorumludur. Tüm nedenler arasında kolelitiazis en sık nedendir.

Akut Pankreatitlerin büyük bir kısmı hafif ödematöz pankreatit şeklinde seyretmektedir. Tüm pankreatitlerin sadece %15-20'sini şiddetli AP olarak seyreder. Son yıllarda, ağır AP'nin mortalite oranı %30-80'lerden %15-20'lere kadar düştüğü belirtilmektedir. Günümüzde uygulanan birçok tedavi seçeneklerine rağmen AP'nin mortalite ve morbitesi hala yüksektir(70). Ayrıca ERCP nin en sık komplikasyonu AP'dir. Bunu önlemeye yönelik bir çok farmakolojik tedavi ve endoskopik yaklaşımlar denenmiş olmasına rağmen tam netice alınamamıştır. Post ERCP AP profilaksisinde, somatostatin, oktrotit, allopurinol, antibiyotikler, nafamostat, nitrogliserin gibi çok sayıda ilaç denenmiştir, bunlardan biri de prostaglandin inhibisyonu yaparak inflamatuvar kaskatı inhibe eden NSAİİ İlaçlardır(71, 72). Andrade-Davila ve ark. 166 hasta ile yaptıkları klinik çalışmada hemen ERCP sonrası 100 mg rektal indometazin (82 hasta) grubunu plasebo (rektal gliserin)(84 hasta) ile karşılaştırmışlar, indometazine grubunda 4 hastada (%4,87), plasebo grubunda 17 hastada (%20,23) pankreatit geliştiği göstermişler ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişler (P=0,001)(73). Birçok farklı çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği metaanalizlerde özellikle rektal NSAİİ ilaçların Post ERCP AP insidansını azalttığı gösterilmiştir ve yüksek riskli hastalarda klinik kullanımı önerilmiştir(74). AP tedavisinde ve post ERCP pankreatitin profilaksisinde kullanılabilecek ajanların tespit edilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Deneyssel akut pankreatit modellerinde farklı modeller kullanılmıştır. İdeal pankreatit modeli, insanda oluşan pankreatitteki morfolojik bulgulara benzerlik göstermeli, tekrarlanabilmeli ve uygulanmak istenen tedavinin pankreatitin şiddeti üzerine etkilerini gösterilebilmelidir. Caerulein ile indüklenen akut pankreatit modellerinde ödematöz pankreatit oluşmaktadır. Pankreas dokusunda ödem, pankreatik enzimlerde artış görülmektedir. Hasarlanmış asinüs hücrelerinden serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar ve lökositleri inflamasyon sahasına çekerler.

Lökositlerden salınan medyatörler ve sitokinler özellikle tahribin oluşmasında önemli bir rol alır. Akut pankreatitte serbest oksijen radikalleri, lökosit aktivasyonu ile süperoksit anyonların açığa çıkmasına ve lipid peroksidasyonuna neden olarak, akut pankreatitin ilerlemesinde ve SIRS ve MODS gelişmesinde rol alırlar(75). Bu çalışmada deneysel AP modeli olarak caerulein ile indüklenen AP modelini uyguladık.

Çörek otu etken bileşiklerinden biri olan TQ'in antioksidan, antiinflamatuvar özelliğinden dolayı çok çeşitli deneysel çalışmalarda araştırılmıştır. Halk arasında astım, HT, DM, öksürük, bronşit, ekzema gibi rahatsızlıklarda kullanımı yaygındır(65). Suboh ve ark., farklı bitki özütleri kullanarak yaptıkları bir çalışmada eritrositleri bu bitki özütleri ile inkübe ettiklerinde, N. Sativa özütü ile preinkübasyonun eritrositleri Hidrojen peroksitin(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) neden olduğu protein degranüasyonu, artmış osmotik fajiliteden ve şekil bozukluğundan korudukları göstermişler(76). Houghton ve ark. hücre kültürlerinde yaptıkları çalışmada TQ nonenzimatik lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(77). Meral I. ve ark tarafından Diyabet oluşturulmuş tavşanlarda antioksidan glutatyon düzeyi kontrol grubunda 42.25±5.26 nmol/ml, diyabetik grupta 11.85±2,4 nmol/ml bulunmuş, N. Sativa ekstresinin uygulandığı grupta ise kontrol grubuna yakın sonuçlar (1,96±0,22 nmol/ml) bulunmuş ve sonuçların anlamlı olduğu belirtilmiş (P<0,05)(78). Attia A ve ark. yüksek kolesterolü diyet ile oksidatif stresi indükledikleri deneysel çalışmada TQ nin oksidatif stres parametrelerini azalttığını göstermişlerdir(17). Işık F. ve ark. 2010 yılında yaptıkları, TNBS ile indükledikleri deneysel kolit modelinde TQ nin TNF alfa, IL 1B ve IL6 gibi proinflamatuvar sitokinleri azalttığını göstermişlerdir(15). Mahgoub AA' nın asetik asit ile oluşturduğu kolit modelinde, 3 gün öncesinden TQ ile proflaktik tedavi ile asetik asite bağlı kolite karşı koruma sağladığını göstermiş ve bu etkinin İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde kullanılan sulfasalazinin etkisinden daha fazla olduğunu belirtmiştir(79). El Dakhakhyn ve ark, etanol ile oluşturdukları gastrik ülser modelinde öncesinde nigella sativa verilmesinin glutatyon düzeylerini artırarak gastroprotektif etki gösterdiğini belirtmişler(80). Yine iskemi reperfüzyon modeli ile gastrik hasar oluşturulan başka bir çalışmada Nigella sativa ve TQ nin oksidatif stres parametrelerini azaltarak gastroprotektif etki gösterdiği belirtilmiş(81). Türkdöğün ve ark., CCI4 ile indükledikleri Karaciğer fibrozis modelinde N. Sativa ile tedavinin hepatoselüler nekrozu, dejenerasyonu ve fibrozisi azalttığını göstermişler(82). Nagi ve

ark., kardiyotoksik bir ajan olan doksorubisin uygulanması öncesinde 5 gün süre ile ratlara TQ verilmiş ve lipit peroksidasyonunun ve kardiyotoksik etkilerinin anlamlı ölçüde azaldığını belirtmişler bu etkiyi TQ' nin güçlü bir süperoksit radikal temizleyicisi olduğuna bağlamışlar(83). Literatürü taradığımızda Thymoquinonin (TQ) AP tedavisinde ve AP profilaksisinde araştırılmamış olduğunu gördük. Abukhader yaptığı çalışma ve diğer çalışmalarda TQ nin tolere edilebilen en uygun dozunun intraperitoneal(İP) erkek ratlarda 22.5 mg/kg, dişi ratlarda ise 15 mg/kg, oral kullanımda ise erkek ve dişi ratlarda 250 mg/kg olması gerektiğini belirtmiş. TQ nin kendisinde yüksek dozlarda AP indüklediğini göstermiş, ama düşük dozlarda bu etki belirtilmemiştir(84).

Çalışmamızda caerulein verdiğimiz akut pankreatit, pretreatment, posttreatment gruplarının her üçünde de amilaz lipaz seviyeleri kontrol 1 ve kontrol 2 gruplarına çok yüksek bulundu, bu yükseklik istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı. Ama Akut pankreatit grubu ile TQ verdiğimiz pretreatment ve posttreatment gruplarının serum amilaz lipaz seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum amilaz ve lipazın yarı ömrünün uzun olması ve serum amilaz lipaz değerlerinin AP'de inflamasyonun şiddetini göstermede iyi bir belirteç olmaması ile ilgili olabilir.

AP oluşumunda ve şiddetli seyretmesinden sorumlu mekanizmalardan biri de proinflamatuvar sitokinlerdir. Dokuda oluşan inflamatuvar yanıtta proinflamatuvar sitokin döngüsünün başlamasına neden olan TNF- $\alpha$  monositler, makrofajlar, T hücreleri, PMNL'ler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve endotelyal hücrelerinden salınır. Sitokinler arasında TNF- $\alpha$ , konakçı yanıtının oluşmasında en etkili mediatörlerden birisidir(85). Proinflamatuvar yanıtın baskılanması ve sitokin paterin düzeltilmesi sonucunda AP de düzelme sağlanabileceği düşüncesinden Tekin ve ark. %3 lük taurocholate ile oluşturdukları deneysel nekrotizan AP modelinde bir anti TNF alfa inhibitörü olan infliximab'ın histopatolojik ve biyokimyasal olarak düzelme sağladığı belirtilmiştir(86). Çalışmamızda; TNF Alfa düzeyleri tüm grublarda benzer değerler bulundu. Hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Akay C ve ark. yaptıkları deneysel AP çalışmasında pankreatik dokuda TNF Alfa düzeylerini yüksek saptamalarına rağmen serumda bu yüksekliği tespit edememişler. TNF Alfa'nın AP de geçici olarak yüksek seyretmesi ve yüksek hepatik klirens nedeniyle, serumdaki



yüksek TNF-a düzeylerini belirlemek her zaman mümkün olmayacağı belirtmişler(87). Literatürde çalışmalarda sadece ağır AP lerde serum TNF-alfa düzeyleri belirgin artışlar gösterdiği belirtilmektedir. Ama deneysel pankreatit modelinde serumda TNF Alfa düzeyleri yüksek saptanan çalışmalarda bildirilmiştir(88-90). Nitekim bizde çalışmamızda gruplar arası serum TNF alfa düzeyleri arasında farklılık saptamadık.

NF-k $\beta$  immün ve enflamatuar sistem patogenezinden sorumlu, akut faz proteinleri, adezyon molekülleri, TNF alfa, IL-1 gibi çok sayıda geni düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Pankreasın asiner hücrelerdeki NF-k $\beta$  aktivitesinin AP de inflamasyonda önemli bir rol aldığı çalışmalarda belirtilmiştir(91). Bazı araştırmacılar, serbest oksijen radikallerinin artışının NF-k $\beta$ 'yi uyardığı, NF-k $\beta$  uyarılmasının da TNF-alfa üretimini artırarak, inflamasyon sürecine katkıda bulunduğunu belirtmektedir(92) Ethridge RT ve ark yaptıkları caerulein ile indükledikleri deneysel AP modelinde NF-k $\beta$  selektif inhibisyonu ile AP ve AP e bağlı Akciğer hasarı skorlarında iyileşme olduğunu belirtmişler(93). Chen X ve ark. adenoviral aracılı transversin intraduktal injeksiyonu ile pankreas dokusunda NF-k $\beta$  aktivasyonu ile pankreatit ve SIRS oluşturmuşlar(94). AP patogenezinde ve komplikasyonların oluşumunda SIRS önemli bir role sahip olması nedeni pankreatitte inflamasyonunda ve SIRS'e ilerlemesinde anahtar bir rol alan NF-k $\beta$  düzeylerinin baskılanması önemlidir. AP ile ilgili yapılan başka bir deneysel çalışmada NF-k $\beta$  inhibisyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin baskılandığını tespit edilmiş(95).

Çalışmamızda TQ'nin NF-k $\beta$  düzeylerini TQ verdiğimiz posttreatment ve pretreatment grubunda, akut pankreatit grubuna göre azalttığını gördük ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı(P<0,01). TQ nin AP de NF-k $\beta$  düzeylerini azaltarak inflamasyonu azalttığını söyleyebiliriz.

MDA lipid peroksidasyonunu önemli bir göstergesidir ve oksidan stresi seğertirmek için kullanılır. Literatürde deneysel pankreatit modellerinde MDA düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir(88, 95). Mansour ve ark, CCI4 ile oluşturdukları hepatotoksite sonrası farelere farklı dozlarda TQ verilmesinin lipid peroksidasyonunu etkilemediğini ve fareleri hepatotoksiteden korumadığını, ancak CCI4 verilmeden bir saat önce farelere verilen TQ'nin MDA düzeylerini düşürerek lipid

peroksidasyonundan ve hepatotoksiteden koruduğunu göstermişler(96). Biz çalışmamızda AP oluşturduktan sonra TQ verdiğimiz posttreatment ve öncesinde TQ verdiğimiz sonrasında AP oluşturduğumuz pretreatment grubunda AP grubuna göre MDA değerlerinin düştüğünü gördük, bu düşüş posttreatment grubunda daha belirgindi. Posttreatment grubunda Akut pankreatit grubuna göre MDA düşük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi(P=0,01), Pretreatment grubunda MDA değerleri Akut pankreatit grubuna göre daha düşük saptanmasına rağmen bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi(p=0,094).

Çalışmamızda Akut pankreatit grubunda histopatolojik incelemede asiner hücrelerde apipitozisin arttığını, TQ verdiğimiz Pretreatment grubunda ve posttreatment grubunda apipitozisin azaldığını saptadık. Chehl N ve ark. Pankreas duktal adenokarsinomlu hücre kültüründe yaptıkları çalışmada TQ'nin antiinflamatuvar ve proapipitok etki gösterdiğini belirtmişler(97). Çalışmamızda TQ nin apipitozisi azaltmada etkisi ve histopatolojik olarak alveolar dejenerasyon, yağ nekrozu, parankim nekrozu, vasküler konjesyon ve pankreas dokudaki mononükleer hücre infiltrasyonunu iyileştirmedeki etkisi Akut pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu iyileşme posttreatment grubunda pretreatment grubuna göre daha belirgindi.

Sonuç olarak, çalışmamızda TQ'nin caerulein ile indüklenen AP de histolojik olarak inflamasyon değerlerini ve apipitozisi azalttığını gösterdik. TQ'nin olumlu etkilerinde proinflamatuvar sitokin salınımında anahtar rol alan NF-k $\beta$  ve lipit peroksidasyon ürünü olan ve oksidan stresin indirekt belirteci olan MDA düzeylerini düşürmenin etkisi olabilir. Bu çalışmanın bulguları TQ'nin AP tedavisinde ve proflaksisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

## ÖZET

### **Deneyisel Akut Pankreatitte Thymoquinonin Koruyucu etkisi**

**Amaç:** Caerulein ile indüklenen deneyisel akut pankreatitte Thymoquinonin (TQ) proflaktik ve tedavi edici etkisinin araştırılması

**Materyal ve Metod:** Toplamda 42 adet wistar albino cinsi erkek rat kullanılarak caerulein ile indüklenmiş akut pankreatit modeli yapılmıştır. Ratlar rastgele 5 gruba ayrıldı, gruplar şöyledir. Kontrol grubu 1 (6 rat), Kontrol grubu 2 (6 rat), Akut pankreatit grubu (10 rat), pretreatment grubu (10 rat), posttreatment grubu (10 rat) olarak ayrıldı. Akut Pankreatit 50 mcg/kg İntraperitoneal (İP) caerulein ile oluşturuldu. Pretreatment grubuna iki doz 20 mg/kg/ip TQ uygulandıktan sonra caerulein ile AP indüklenmiştir, Posttreatment grubuna ise caerulein ile AP indükledikten sonra 2 doz 20 mg/kg/ip TQ uygulandı. Gruplar arasında serum amilaz, lipaz, TNF alfa, NF- $\kappa$ B düzeyleri ve pankreas dokusunda MDA düzeyleri ve TUNEL methodu ile pankreatik asiner hücrelerde apipitozis değerleri çalışıldı.

Pankreas dokusunda histopatolojik olarak alveolar dejenerasyon, yağ nekrozu, parankim nekrozu, vasküler konjesyon ve pankreas dokudaki mononükleer hücre infiltrasyonunu açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Akut Pankreatit, Pretreatment ve posttreatment grubunda amilaz lipaz düzeyleri kontrol gruplarına göre yüksekti ve bu yükseklik ileri derecede anlamlıydı. Gruplar arası TNF alfa düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Pretreatment ve posttreatment grubunda serum NF- $\kappa$ B düzeyleri ve pankreatik dokuda MDA düzeyleri Akut Pankreatit grubuna göre azalmıştı ve bu fark posttreatment grubunda daha belirgindi, istatistiksel olarak anlamlıydı.

Pretreatment ve posttreatment grubunda alveolar dejenerasyon, yağ nekrozu, parankim nekrozu, vasküler konjesyon ve pankreas dokudaki mononükleer hücre infiltrasyonunu ve asiner hücrelerdeki apipitozis skorları Akut Pankreatit grubuna göre azalmıştı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

**Sonuç:** Sonuç olarak, çalışmamızda TQ'nin caerulein ile indüklenen AP de histolojik olarak inflamasyon değerlerini ve asiner hücrelerde apipitozisi azalttığını gösterdik. TQ'nin AP tedavisinde ve proflaksisinde yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Deneyisel Akut Pankreatit, Caerulein, Thymoquinon

## ABSTRACT

### Protective Effect Of Thymoquinonin On Acute Pancreatitis In An Experimental Model

**Aims:** It was aimed that prophylactic and therapeutic effects of thymoquinone (TQ) in caerulein induced experimental acute pancreatitis.

**Materials and Methods:** The model of caerulein induced acute pancreatitis was created by using 42 wistar albino male rats in total. The rats were randomly divided into 5 groups. These groups are control group 1 (6 rats), control groups 2 (6 rats), acute pancreatitis groups (10 rats), pretreatment group (10 rats) and posttreatment group (10 rats). Acute pancreatitis was created with 50 mcg/kg intraperitoneal (ip) caerulein. In pretreatment group, acute pancreatitis was induced with caerulein after applied two doses 20 mg/kg/ip TQ, but in post-treatment group two doses TQ 20 mg/kg/ip TQ were applied after induced acute pancreatitis with caerulein. Serum amylase, lipase, TNF alpha, NF-k $\beta$  levels, MDA levels in pancreatic tissue and apoptosis values in pancreatic acinar cells were studied in between groups.

The pancreatic tissue was evaluated as histopathological in terms of alveolar degeneration, fat necrosis, parenchymal necrosis, vascular congestion and mononuclear cells infiltration in pancreatic tissue.

**Findings:** Amylase and lipase levels in acute pancreatitis, pretreatment and post-treatment groups were higher than control groups and this was statistically significant. TNF alpha levels in between the groups were no significant.

Serum NF-k $\beta$  levels and MDA levels in pancreatic tissue in the pretreatment and post-treatment groups decreased compared to acute pancreatitis group. This difference was more apparent in post-treatment group and statistically significant.

Alveolar degeneration, fat necrosis, parenchymal necrosis, vascular congestion, mononuclear cells infiltration in pancreatic tissue and apoptosis scores in acinar cells in the pretreatment and post-treatment groups decreased compared to acute pancreatitis group and this difference was statistically significant.

**Results:** As a result, in this study we showed that TQ reduced inflammation values in caerulein induced acute pancreatitis and apoptosis in acinar cells. We think that TQ may be useful in treatment and prophylaxis of acute pancreatitis.

**Key words:** Experimental Acute Pancreatitis, Caerulein, Thymoquinon

## KAYNAKLAR

1. AL. ADW. Acute Pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. 1985. p.3993-7
2. Beger HG WA, Büchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russell, C S, MG. Acute Pancreatitis. *The Pancreas* ; 4: 275-661. 1998.
3. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology*. 2005;5(2-3):132-44. PubMed PMID: 15849484.
4. Leach SD GF, Modlin JM. Acute pancreatitis at its centenary The contribution of Reginald Fitz *Ann Surg* 19. 1990: 779-86.
5. Poch B, Gansauge F, Rau B, Wittel U, Gansauge S, Nussler AK, et al. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation. *FEBS letters*. 1999 Nov 19;461(3):268-72. PubMed PMID: 10567709.
6. Singh VK BT, Wu BU, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1098–103.
7. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2002 Mar;89(3):298-302. PubMed PMID: 11872053.
8. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1340-4. PubMed PMID: 15306596. Pubmed Central PMCID: 1774183.
9. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Critical care medicine*. 1997 Nov;25(11):1789-95. PubMed PMID: 9366759.
10. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2006 Jun;93(6):738-44. PubMed PMID: 16671062.
11. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;7(11):1247-51. PubMed PMID: 19686869.
12. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, et al. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas*. 2008 Apr;36(3):249-54. PubMed PMID: 18362837.
13. Sweiry JH MG. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996; (219:)

14. Gorelick FS AG, Kern HF, Di Mango EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds.,. Cerulein-induced pancreatitis. In: Go VLW. The pancreas, biology, pathobiology, and disease 2nd ed New York: Raven. 1993; (46):501-26.
15. Isik F, Tunali Akbay T, Yarat A, Genc Z, Pisiriciler R, Caliskan-Ak E, et al. Protective effects of black cumin (*Nigella sativa*) oil on TNBS-induced experimental colitis in rats. *Digestive diseases and sciences*. 2011 Mar;56(3):721-30. PubMed PMID: 20658190.
16. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy research : PTR*. 2003 Apr;17(4):299-305. PubMed PMID: 12722128.
17. Attia A, Ragheb A, Sylwestrowicz T, Shoker A. Attenuation of high cholesterol-induced oxidative stress in rabbit liver by thymoquinone. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010 Jul;22(7):826-34. PubMed PMID: 20173644.
18. ML S. Exocrine pancreas ed. Townsend CM. Sabiston Textbook of Surgery. 2004;17.th (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2004, S. 1643-78
19. Guyton AC, HJ. Textbook of medical physiology 2006;11.th Elsevier, Philadelphia:799-802.
20. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996 Feb;110(2):639-42. PubMed PMID: 8566616.
21. Sayek İ. Pankreatit. *Temel Cerrahi* 3rd echapter 145, s.1409-16.
22. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *American family physician*. 2007 May 15;75(10):1513-20. PubMed PMID: 17555143.
23. Federico RD, Ballinas-Bustamante JR, Bernal-Reyes D, Bielsa-Fernandez M, de Arino-Suarez M, Garrido-Palma J, et al. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Prognosis]. *Revista de gastroenterologia de Mexico*. 2007 Oct-Dec;72(4):390-2. PubMed PMID: 18595333. Guia clinica de diagnostico y tratamnio de pancreatitis aguda. Pronostico.
24. Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Spitalny KC, Marchetti CM, et al. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *The Journal of infectious diseases*. 1995 Feb;171(2):356-61. PubMed PMID: 7844372.
25. Maccherini M, Borlini G, Branchi M, Barbonetti C, Moretti P, Bonora G. [Ceftriaxone-induced cholelithiasis]. *La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics*. 1998 Sep-Oct;20(5):341-3. PubMed PMID: 10068984. Colelitiassi da ceftriaxone.
26. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvari B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nature genetics*. 2008 Jan;40(1):78-82. PubMed PMID: 18059268. Pubmed Central PMCID: 2650829.
27. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clinic proceedings*. 1988 May;63(5):466-73. PubMed PMID: 3361956.

28. Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*. 1993 Mar;104(3):853-61. PubMed PMID: 7680018.
29. Leslie H, Blumgart JB, William R, Jarnagin, Ronald P, Dematteo. Biliary tract and Pancreas. *Surgery of the Liver*. 2007:685-712.
30. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Archives of internal medicine*. 2008 Mar 24;168(6):649-56. PubMed PMID: 18362258.
31. Apte MV, Wilson JS, McCaughan GW, Korsten MA, Haber PS, Norton ID, et al. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1995 May;125(5):634-40. PubMed PMID: 7738427.
32. Tiscornia OM, Celener D, Perek CJ, De Lehmann ES, Cresta M, Dreiling DA. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased "pancreon" ecbolic response to CCK-PZ. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1983 Sep-Oct;50(5):369-87. PubMed PMID: 6361529.
33. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterology clinics of North America*. 1990 Dec;19(4):783-91. PubMed PMID: 2269517.
34. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 1995 Dec;90(12):2134-9. PubMed PMID: 8540502.
35. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 1996 Apr;6(2):379-407. PubMed PMID: 8673333.
36. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterology clinics of North America*. 1990 Dec;19(4):793-810. PubMed PMID: 1702756.
37. Kerr SE, Kahaleh M, LeGallo RD, Stelow EB. Death after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: findings at autopsy. *Human pathology*. 2010 Aug;41(8):1138-44. PubMed PMID: 20381117.
38. Cotton PB. Analysis of 59 ERCP lawsuits; mainly about indications. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006 Mar;63(3):378-82; quiz 464. PubMed PMID: 16500382.
39. Ratani RS, Mills TN, Ainley CC, Swain CP. Electrophysical factors influencing endoscopic sphincterotomy. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999 Jan;49(1):43-52. PubMed PMID: 9869722.
40. Sherman S, Hawes RH, Troiano FP, Lehman GA. Pancreatitis following bile duct sphincter of Oddi manometry: utility of the aspirating catheter. *Gastrointestinal endoscopy*. 1992 May-Jun;38(3):347-50. PubMed PMID: 1376705.

41. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Jun;94(6):2115-8. PubMed PMID: 19318456. Pubmed Central PMCID: 2730346.
42. Brandwein SL, Sigman KM. Case report: milk-alkali syndrome and pancreatitis. *The American journal of the medical sciences*. 1994 Sep;308(3):173-6. PubMed PMID: 8074135.
43. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology*. 1995 Jul;109(1):239-46. PubMed PMID: 7540999.
44. Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, Sutton R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet*. 1995 Oct 14;346(8981):1016-9. PubMed PMID: 7475553.
45. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Annals of human genetics*. 2003 Sep;67(Pt 5):471-85. PubMed PMID: 12940920.
46. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2006 Dec 21;355(25):2670-6. PubMed PMID: 17182992.
47. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *The American journal of gastroenterology*. 2003 Dec;98(12):2811-2. PubMed PMID: 14687846.
48. Steer M, Büchler M UW, Friess, H MPe. Primary intracellular events in pancreatitis. In: *Acute pancreatitis, novel concepts in biology and treatment*. Berlin-Vienna, Blackwell Wissenschafts-Verlag: 4-12. 1999.
49. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002 Jun;97(6):1309-18. PubMed PMID: 12094843.
50. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *The American journal of gastroenterology*. 1999 Feb;94(2):463-9. PubMed PMID: 10022647.
51. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *International journal of pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology*. 1997 Apr;21(2):105-10. PubMed PMID: 9209951.
52. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002 Feb;17 Suppl:S15-39. PubMed PMID: 12000591.
53. Leese T, Shaw D, Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1988 Jul;70(4):227-32. PubMed PMID: 2458063. Pubmed Central PMCID: 2498776.



54. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Annals of surgery*. 1974 May;179(5):557-66. PubMed PMID: 4823837. Pubmed Central PMCID: 1356020.
55. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinosian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Archives of internal medicine*. 1994 Nov 28;154(22):2573-81. PubMed PMID: 7979854.
56. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013 Sep;108(9):1400-15; 16. PubMed PMID: 23896955.
57. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1974 Jul;139(1):69-81. PubMed PMID: 4834279.
58. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985 Oct;13(10):818-29. PubMed PMID: 3928249.
59. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of G. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Oct;101(10):2379-400. PubMed PMID: 17032204.
60. Annane D BE, Cavaillon JM. Septic shock *Lancet* 2005; 365:63.
61. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11. PubMed PMID: 23100216.
62. Balthazar EJ. Prognostic value of CT in acute pancreatitis: is the early CT examination indicated? *Radiology*. 1987 Mar;162(3):876-8. PubMed PMID: 3809511.
63. İnce AT, Yıldız, K. Baysal, B. Akut Pankreatit, Derleme. *Medical journal of Kocaeli*. 2012 (3):50-8.
64. Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2006;8(4):264-86. PubMed PMID: 18333137. Pubmed Central PMCID: 2023897.
65. Nergiz CÖ, S. Chemical composition of *Nigella sativa* L. seeds. *Food Chemistry*. 1993;48(3):p.259-61.
66. Oguz S, Kanter M, Erboga M, Erenoglu C. Protective effects of thymoquinone against cholestatic oxidative stress and hepatic damage after biliary obstruction in rats. *Journal of molecular histology*. 2012 Apr;43(2):151-9. PubMed PMID: 22270828.

67. Suguna P, Geetha A, Aruna R, Siva GV. Effect of thymoquinone on ethanol and high fat diet induced chronic pancreatitis--a dose response study in rats. *Indian journal of experimental biology*. 2013 Apr;51(4):292-302. PubMed PMID: 24195349.
68. Abdel-Wahhab MA, Nada SA, Arbid MS. Ochratoxicosis: prevention of developmental toxicity by L-methionine in rats. *Journal of applied toxicology : JAT*. 1999 Jan-Feb;19(1):7-12. PubMed PMID: 9989471.
69. McNaughton L, Puttagunta L, Martinez-Cuesta MA, Kneteman N, Mayers I, Moqbel R, et al. Distribution of nitric oxide synthase in normal and cirrhotic human liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002 Dec 24;99(26):17161-6. PubMed PMID: 12482944. Pubmed Central PMCID: 139286.
70. Bank S, Büchler M UW, Friess H, Malfertheimer. Clinical course of acute pancreatitis: what has changed in recent years? *Acute pancreatitis, novel concepts in biology and treatment*. Blackwell Wissenschafts-Verlag P(eds)Berlin Vienna, 163-9. 1999.
71. Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, Conte ML, Cote GA, Cotton PB, et al. Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;13(7):1231-9; quiz e70-1. PubMed PMID: 25579870.
72. Hauser G, Milosevic M, Stimac D, Zerem E, Jovanovic P, Blazevic I. Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: what can be done? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015 Jan 28;21(4):1069-80. PubMed PMID: 25632179. Pubmed Central PMCID: 4306150.
73. Andrade-Davila VF, Chavez-Tostado M, Davalos-Cobian C, Garcia-Correa J, Montano-Loza A, Fuentes-Orozco C, et al. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. *BMC gastroenterology*. 2015;15:85. PubMed PMID: 26195123. Pubmed Central PMCID: 4508969.
74. Puig I, Calvet X, Baylina M, Isava A, Sort P, Llao J, et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(3):e92922. PubMed PMID: 24675922. Pubmed Central PMCID: 3968039.
75. Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, Muia C, Britti D, et al. Reduction in the development of cerulein-induced acute pancreatitis by treatment with M40401, a new selective superoxide dismutase mimetic. *Shock*. 2004 Sep;22(3):254-61. PubMed PMID: 15316396.
76. Suboh SM, Bilto YY, Aburjai TA. Protective effects of selected medicinal plants against protein degradation, lipid peroxidation and deformability loss of oxidatively stressed human erythrocytes. *Phytotherapy research: PTR*. 2004 Apr;18(4):280-4. PubMed PMID: 15162361.

77. Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hoult JR. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta medica*. 1995 Feb;61(1):33-6. PubMed PMID: 7700988.
78. Meral I, Yener Z, Kahraman T, Mert N. Effect of *Nigella sativa* on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits. *Journal of veterinary medicine A, Physiology, pathology, clinical medicine*. 2001 Dec;48(10):593-9. PubMed PMID: 11848252.
79. Mahgoub AA. Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicology letters*. 2003 Jul 20;143(2):133-43. PubMed PMID: 12749817.
80. El-Dakhakhny M, Barakat M, El-Halim MA, Aly SM. Effects of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2000 Sep;72(1-2):299-304. PubMed PMID: 10967486.
81. El-Abhar HS, Abdallah DM, Saleh S. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2003 Feb;84(2-3):251-8. PubMed PMID: 12648823.
82. Turkdogan MK, Agaoglu Z, Yener Z, Sekeroglu R, Akkan HA, Avci ME. The role of antioxidant vitamins (C and E), selenium and *Nigella sativa* in the prevention of liver fibrosis and cirrhosis in rabbits: new hopes. *DTW Deutsche tierarztliche Wochenschrift*. 2001 Feb;108(2):71-3. PubMed PMID: 11367885.
83. Nagi MN, Mansour MA. Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: a possible mechanism of protection. *Pharmacological research*. 2000 Mar;41(3):283-9. PubMed PMID: 10675279.
84. Abukhader MM. The effect of route of administration in thymoquinone toxicity in male and female rats. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2012 May;74(3):195-200. PubMed PMID: 23440704. Pubmed Central PMCID: 3574528.
85. Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflammatory bowel diseases*. 1999 May;5(2):119-33. PubMed PMID: 10338381.
86. Tekin SO, Teksoz S, Terzioglu D, Arikan AE, Ozcevik H, Uslu E. Use of infliximab in treatment of acute pancreatitis. *Bratislavske lekarske listy*. 2015;116(3):167-72. PubMed PMID: 25869565.
87. Akay C, Yaman H, Oztosun M, Cakir E, Yildirim AO, Eyi YE, et al. The protective effects of taurine on experimental acute pancreatitis in a rat model. *Human & experimental toxicology*. 2013 May;32(5):522-9. PubMed PMID: 23536517.
88. Huang L, Cao J. The protective effects of Shen-Fu injection on experimental acute pancreatitis in a rat model. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014:248786. PubMed PMID: 24738018. Pubmed Central PMCID: 3964904.

89. Kaplan M, Yazgan Y, Tanoglu A, Berber U, Oncu K, Kara M, et al. Effectiveness of interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra) on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014 Sep;49(9):1124-30. PubMed PMID: 24912987.
90. Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003 Sep;37(3):263-6. PubMed PMID: 12960727.
91. Puel A, Picard C, Ku CL, Smahi A, Casanova JL. Inherited disorders of NF-kappaB-mediated immunity in man. *Current opinion in immunology*. 2004 Feb;16(1):34-41. PubMed PMID: 14734108.
92. Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*. 2003 Aug;8(3):247-83. PubMed PMID: 12946238.
93. Ethridge RT, Hashimoto K, Chung DH, Ehlers RA, Rajaraman S, Evers BM. Selective inhibition of NF-kappaB attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002 Oct;195(4):497-505. PubMed PMID: 12375755.
94. Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*. 2002 Feb;122(2):448-57. PubMed PMID: 11832459.
95. Alhan E, Usta A, Turkyilmaz S, Kural BV, Ercin C. Effects of glutamine alone on the acute necrotizing pancreatitis in rats. *The Journal of surgical research*. 2015 Jan;193(1):161-7. PubMed PMID: 25145902.
96. Mansour MA, Ginawi OT, El-Hadiyah T, El-Khatib AS, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA. Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone. *Research communications in molecular pathology and pharmacology*. 2001;110(3-4):239-51. PubMed PMID: 12760491.
97. Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA. Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2009 Aug;11(5):373-81. PubMed PMID: 19768141. Pubmed Central PMCID: 2742606.