

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ VE HEPATOLOJİ BİLİM DALI

DİKLOFENAK SODYUM VE OKTREOTİDİN
FARELERDE CAERULEİN İLE İNDÜKLENMİŞ
AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

DR. ÖZLEM ÖZER ÇAKIR
YANDAL UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ VE HEPATOLOJİ BİLİM DALI

DİKLOFENAK SODYUM VE OKTREOTİDİN
FARELERDE CAERULEİN İLE İNDÜKLENMİŞ
AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

DR. ÖZLEM ÖZER ÇAKIR
YANDAL UZMANLIK TEZİ
Danışman: PROF.DR. ALİ DEMİR

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bize her türlü imkanı sağlayan saygıdeğer hocam Prof.Dr. Ali Demir başta olmak üzere, Prof.Dr Hakkı Polat ve Doç.Dr. Hüseyin Ataseven' e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Tezimde büyük yardımları olan Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Hasan Esen ve Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Aysun Toker'e teőekkürü bir borç bilirim.

Tezimin gerçekteşmesinde büyük payı olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Deney Hayvanları Çalışma Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.Klinikte beraber çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemőirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Özlem Özer Çakır

ÖZET

Amaç:

Caerulin ile indüklenen deneysel akut pankreatit tedavisinde diklofenak sodyum, oktreotidin ve beraber kullanımının pankreatik enzimlere, pankreas myeloperoksidaz (MPO) aktivitesine, pankreas histopatolojisi ve apopitozis üzerine etkilerini göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Method:

Toplam 58 adet 25 gr ağırlığında BALB-C erkek cinsiyet fare kullanılarak caerulin ile indüklenmiş akut pankreatit modeli yapılmıştır. Deney grupları Grup 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 7 olup sırasıylaşöyledir: kontrol grubu (saline), akut pankreatit kontrol grubu, oktreotide kontrol grubu, diklofenak sodyum kontrol grubu, akut pankreatitte oktreotide tedavisi grubu, akut pankreatitte diklofenak sodyum tedavi grubu, akut pankreatitte oktreotide ve diklofenak sodyum tedavi grubudur. Gruplar arasında serum amilaz, lipaz, pankreas myeloperoksidaz aktivitesi ve TUNEL methodu ile pankreatik asiner hücrelerde apopitozis değerleri araştırıldı.

Histopatolojik olarak pankreatik dokuda ödem, kanama, parankim nekrozu, yağ nekrozu, lökosit infiltrasyonu ve fibrozis açısından değerlendirildi.

Bulgular:

Diklofenak sodyum grubunda pankreatik asiner hücrelerde apopitozis değerleri, histopatolojik olarak parankim nekrozu ve kanama skorları açısından akut pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha az bulunmuştur (sırasıyla p: 0,007; p: 0,002 ve p: 0,052). Oktreotid ve kombinasyon grubunda akut pankreatit grubuna göre serum amilaz, lipaz, pankreas myeloperoksidaz aktivitesi, pankreatik asiner hücrelerde apopitozis değerleri ve histopatolojik skorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Sonuçlar:

Diklofenak sodyum tek başına pankreas parankimal nekrozu ve kanamayı iyileştirir, pankreatik asiner hücrelerdeki apopitozisi azaltır. Sonuç olarak, diklofenak sodyumun akut pankreatit tedavisinde rutine girebilecek, yeni bir tedavi ajanı olabilir. Diklofenak sodyum ucuz ve yan etki profili düşük olduğu için de avantajlıdır. Oktreotidin tek başına ya da diklofenak sodyum ile kombinasyonunda ise akut pankreatitteki iyileşme üzerine etkisi gösterilemedi.

Anahtar kelimeler: Diklofenak sodyum, oktreotid, deneysel akut pankreatit

ABSTRACT

Aim:

We aimed to show that the effects of treatment with octreotide and diclofenac sodium of caerulein induced of acute pancreatitis in mice on the pancreatic enzymes, pancreatic myeloperoxidase activity, pancreatic histopathology and apoptosis.

Material and Methods:

Total 58 of male gender, 25 gramme weight BALB-C mice were used. There were seven groups: Group 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 respectively saline control, acute pancreatitis, octreotide control, diclofenac sodium control, octreotide+acute pancreatitis, diclofenac sodium+acute pancreatitis and octreotide+diclofenac sodium+acute pancreatitis. We detected serum amylase and lipase levels before and after the treatments in all groups. We also investigated pancreatic myeloperoxidase activity in all groups. Histopathological examinations were done and apoptosis in pancreatic acinar cells were investigated by TUNEL method.

Results:

Apoptosis counts in pancreatic acinar cells were lower and pancreatic paranchimal necrosis and pancreatic hemorrhage were lesser in diclofenac sodium+acute pancreatitis group than acute pancreatitis group, that was statistically significant (respectively $p: 0.007$; $p:0.002$ and $p:0.052$). There were any statistically significant difference in Octreotide+acute pancreatitis group and octreotide+diclofenac sodium+acute pancreatitis group compared with acute pancreatitis group ($p>0.05$).

Conclusions:

In conclusion, diclofenac sodium may a new routine treatment agent in treatment of acute pancreatitis. Diclofenac sodium is also advantageous due to diclofenac sodium is cheap and have low side-effect profile. Diclofenac sodium alone improves pancreatic paranchimal necrosis and hemorrhage, reduces pancreatic acinar cells apoptosis.

Key words: Diclofenac sodium, octreotide, experimental acute pancreatitis

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	x
İçindekiler.....	vi
Şekiller dizini.....	viii
Tablolar dizini.....	ix
Kısaltmalar dizini.....	x
	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pankreas Anatomisi.....	3
2.2. Pankreas Fizyolojisi.....	4
2.3. Akut Pankreatit.....	4
2.3.1. Etyoloji.....	5
2.3.2. Patogenez.....	7
2.3.3. Sınıflandırma.....	10
2.3.4. Klinik.....	12
2.3.5. Tanı.....	12
2.4. Diklofenak Sodyum.....	13
2.5. Oktreotid.....	14
2.6. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri.....	14
2.6.1. Caerulein ile indüklenmiş akut pankreatit modeli.....	15
3. MATERYAL ve METOD.....	17
4. BULGULAR.....	24

5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1. Deney modeli.....	18
Şekil 3.2. Farelerden retroorbital hemotokrit tüpü ile deney öncesi kan alınması.....	19
Şekil 3.3. Farelere intramuskuler anestezi madde enjeksiyonu.....	19
Şekil 3.4. Farelerden intrakardiyak kan alınması.....	19
Şekil 3.5. Kontrol grubu pankreas dokusu makroskopik görünümü.....	19
Şekil 3.6. Akut pankreatit grubu pankreas dokusu makroskopik görünümü.....	20
Şekil 4.1 Plazma Amilaz Seviyeleri (U/L).....	25
Şekil 4.2. Plazma Lipaz Seviyeleri (IU/L).....	27
Şekil 4.3. Pankreas MPO Aktivitesi değerleri (U/µg protein).....	28
Şekil 4.4. Gruplar Arasında Pankreas Dokusundaki Ödem Dağılımı.....	30
Şekil 4.5. Gruplar Arasında Pankreas Dokusundaki Kanamanın Dağılımı.....	31
Şekil 4.6. Gruplar Arasında Pankreas Parankim Nekrozunun Dağılımı.....	32
Şekil 4.7. Gruplar Arasında Pankreas Dokusundaki Yağ Nekrozu Dağılımı.....	33
Şekil 4.8. Gruplar Arasındaki Pankreas Dokusu Lökosit İnfiltrasyonu Dağılımı.....	34
Şekil 4.9. Gruplar Arasındaki Pankreas Dokusu Fibrozis Dağılımı.....	35
Şekil 4.10. Normal pankreasa ait ekzokrin ve endokrin yapılara ait görünüm.....	35
Şekil 4.11. Akut pankreatit grubu.....	36
Şekil 4.12. DS+AP (1), OKT+AP (2) ve OKT+DS+AP (3).....	37
Şekil 4.13. İmmunhistokimyasal Apoptozis resimleri.....	37

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Deneyde Kullanılacak İlaçlar ve Dozlar.....	18
Tablo 3.2. Histopatolojik Özellikleri Skorlama Kriterleri.....	22
Tablo 4.1. Tedavi Sonrası Amilaz Ortalama Değerleri.....	24
Tablo 4.2. Tedavi Sonrası Lipaz Ortalama Değerleri.....	26
Tablo 4.3. Pankreas MPO Aktivitesi Ortalama Değerleri.....	27
Tablo 4.4. Pankreas Apoptozis Ortalama Değerleri.....	29
Tablo 4.5. Histopatolojik Skorların Ortalama Değerleri.....	30

KISALTMALAR DİZİNİ

AP: Akut Pankreatit

APACHE-II: Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi

APS: Akut fizyolojik skorlama

BPK: Biliopankreatik kanal

BT: Bilgisayarlı tomografi

CER: Caerulein

DIC: Disemine intravasküler koagulasyon

DS: Diklofenak Sodyum

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

GDOK: Glikodeoksikolik asit

IL: İnterlökin

MODS: Çoklu organ yetmezlik sendromu

NO: Nitrik oksid

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç

OKT: Oktreotid

PEP: Post-Endoskopik Retrograd Kolanjiografi Pankreatiti

PMN: Polimorfonükleer lökosit

SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), klinik olarak karın ağrısı ve kanda pankreatik enzimlerin yükselmesiyle karakterize pankreas dokusunun inflamasyonudur. Bu durum; pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etiolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi (otodigesyon) ve buna karşı bakteriyel olmayan inflamasyonun gelişmesi ile karakterize olup; hafif ödematöz formdan ağır nekrotizan paterne kadar değişik şiddette seyredabilen klinik bir tablodur (1-9). Akut pankreatit, bölgesel organlarda ve/veya diğer organ sistemlerinde değişik derecelerde etkilenme ve klinik tablolara neden olabilmektedir (10).

Tanımlanmasının üzerinden bir asırdan daha fazla süre geçmiş olmasına ve bu süre içinde yapılmış olan oldukça fazla klinik ve deneysel çalışmalara rağmen, akut pankreatitin patogenezi, etiolojik faktörler ile patogenez arasındaki direkt ilişki ve tedavisi konusunda hala kesin görüşler yoktur. Ayrıca sahip olduğu yüksek morbidite ve mortalite ile akut pankreatit günümüzde tıbbın en önemli problemlerinden biridir (5-7).

Akut pankreatitte ortalama mortalite %2-10'dur (11-13). Akut pankreatitli vakaların %80'i hafif şiddette ve kendini sınırlayıcı olup, spontan olarak hızla iyileşme gösterirler (14-16).

Ağır AP, tüm vakaların %15-20'sini oluşturur. Son yıllarda, ağır akut pankreatitteki mortalite oranı %30-80'lerden %15-20'lere kadar düşmekle beraber, hala mortalitesi yüksek bir hastalık olmaya devam etmektedir (15-17).

Ağır akut pankreatit 2 safhalı sistemik bir hastalıktır. İlk safhada, atağın birinci haftasında yaygın pankreas inflamasyonu ve/veya nekroz oluşmakta ve sonrasında çoklu organ yetmezlik sendromuna (MODS) ilerleyebilen sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ile sonuçlanabilmektedir. Ölümün %50'si atağın ilk haftasında olmakta ve çoğunlukla MODS'dan kaynaklanmaktadır (18-23). Eğer ilk safha bireyin doğal savunma mekanizmasıyla veya terapötik müdahale ile geriye döndürülemezse, atağın ikinci haftasında ikinci safha başlar. Bu aşama sepsis, MODS ve ölümlü sonuçlanabilen infekte pankreas nekrozu ve sıvı kolleksiyon oluşumu ile karakterizedir (24-26).

Hafif akut pankreatit minimal organ disfonksiyonu ile karakterize olup sonuçta tamamen iyileşme görülmektedir. Ağır akut pankreatit durumunda ise organ yetmezliği veya lokal komplikasyon görülmektedir. Çoğunlukla sistemik komplikasyonlar ve lokal komplikasyonlar birlikte (27).

Akut pankreatitin fizyopatolojisini aydınlatmak üzere bir çok deneysel çalışma yapılmıştır. Deneysel modellerde safra taşları, iskemi, alkol, endotel travma ve artmış kapiller permeabilite gösterilmiş mekanizmalar arasındadır (8). İnsanlarda akut pankreatitin % 75 'inin nedeni safra taşı ve alkol kullanımı olup, fakat hiçbir hayvan modelinde bu iki neden bir arada kullanılmamıştır. Ek olarak, hayvan modellerinde akut pankreatit oluşturmak için en sık kullanılan yöntemler caerulein ile ve kolinden fakir etioninden zengin diyetle indüklenen yöntemlerdir. Buna rağmen, yapısal ve biyokimyasal değişiklikler farklı hayvan modellerinde akut pankreatitin erken fazlarında dikkat çekici bir şekilde aynı olarak görülmüş ve benzer değişiklikler insan akut pankreatitinde de gösterilmiştir. Ayrıca, insan akut pankreatitindeki klinik ve patolojik özellikler başlatıcı neden ne olursa olsun benzerdir. Bu nedenle, hayvan modellerinin sınırlılıklarına rağmen, akut pankreatiti başlatıcı nedenden bağımsız olarak, olayların benzer kaskadı olduğunu destekler (28). Hayvan çalışmaları göstermiştir ki; tedavi profilaktik ya da başlatıcı nedenden bir iki saat içerisinde başlanmazsa bu kaskad başarılı bir şekilde durdurulamaz. Neden bazı vakalarda sadece interstisiyel ya da ödematöz pankreatit olurken diğerlerinde nekrotizan form geliştiği ise açık değildir. Caerulein bir kolesistokinin analogudur. Caerulein ile indüklenen pankreatit, deneysel pankreatit modelleri arasında tekrar edilebilen bir metod olup, genelde en sık tercih edilen bir modeldir (12).

Caerulein asiner hücrelerde bir takım değişikliklere sebep olmakta ve bu da çok fazla miktarda serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır (13). Oksijen kaynaklı stabil olmayan reaktif toksik metabolitler, lipid peroksidasyonu ile enzimlerin ve proteinlerin denatürasyonuna sebep olurlar (14). Akut pankreatitin deneysel ve klinik formlarında fizyopatolojik olaylar henüz tam anlaşılmamış olup bu alanda tartışmalar ve geniş araştırmalar devam etmektedir. Biz, çalışmamızda caerulein ile indüklenen deneysel akut pankreatit modeli oluşturarak; akut pankreatit tedavisinde diklofenak sodyum ve oktrotidin ayrı ayrı ve beraber kullanımının pankreatik enzimlere, pankreas myeloperoksidaz (MPO) aktivitesine, pankreas histopatolojisi ve apoptozis üzerine etkilerini göstermeyi, böylelikle patogenezi henüz tam olarak anlaşılammış olan akut pankreatitin patogenezi ve tedavisine yeni ufuklar açmayı amaçladık. Ayrıca akut pankreatit ERCP sonrası olarak görüldüğünden diklofenak sodyum ve oktrotidin profilaktik etkisini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas sağda duodenum, solda dalak, üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkili olarak, retroperitonda tranvers uzanır. Erişkin bir insanda 75-100 gr olup ortalama 15-20 cm uzunluğundadır (10). Pankreas kabaca, uncinat prosesle birlikte olan baş, boyun, gövde ve kuyruk kısımlarına bölünür.

Baş orta hatta duodenum kavsi içinde 2. lomber vertebra hizasına kadar uzanır. Koledok kanalının son kısmı pankreas başının içinden geçer (10). Başın posterior yüzeyi sağ böbreğin medial kenarının yanında, sağ renal damarların ve inferior vena kavanın üzerinde bulunur. Uncinat proses, portal ven ve süperior mezenterik damarların arkasında posteriora ve bezin başının soluna uzanır. Bezin gövdesiyle başını birleştiren boyun süperior mezenterik damarlar ve portal venin önündedir. Pankreasın gövdesi 1. lomber vertebra hizasında uzanır ve süperior mezenterik venin sol sınırından baslar.

Pankreas arteriyel kan akımını ana hepatic arter, superior mezenterik arter ve splenic arterden almaktadır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin bir dalıdır. Inferior pankreatikoduodenal arter superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenic arter pankreasın üst kenarı boyunca çok küçük dallar verir.

Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Üst pankreatikoduodenal ven vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür (29, 30). Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka 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. Sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir (29, 30).

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğrugövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda baş kısmında 3-3.5 mm, gövdede 2 mm ve kuyrukta da 1 mm çapındadır ve 15-20 kanalcık bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır (29, 30).

2.2. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

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

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

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir.

Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini sindirebilir. Tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Pankreas ağır bir şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup pankreası sindirebilir (otodigesyon), sonuçta akut pankreatit gelişir.

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

2.3. AKUT PANKREATİT

Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının %90'ından sorumludur. Tüm bu nedenler arasında kolelitiiazis en sık nedendir.

2.3.1. ETYOLOJİ (27, 33, 34)

1) Safra Taşları

2) Alkolizm

3) Travma : Eksternal; Abdominal künt ve delici travma

Cerrahi girişim, ERCP sonrası

4) Hiperparatiroidi/Hiperkalsemi

5) Hiperlipidemi

6) Herediter Pankreatit

7) Enfeksiyonlar

Viral: Kabakulak, Koksaki-B- virüsü, Mikoplasma pnömonia

Parazitik: Askaris, Klonorsis

Fungal

Bakteriyel

8) Mekanik obstrüksiyon

Tümör

Pankreas divisum

Duodenal obstrüksiyon

9) İlaçlar

Antibiyotikler: Sulfonamidler, Tetrasiklin

Kalsium

Kardiovaskuler: Klonidin, Kinidin, Warfarin

Diüretikler: Furosemid, Tiazid grubu, Etakrinik asit, Diazoxid

Steroidler: Östrojen, Glukokortikoidler

Diğerleri: Azathioprin, Simetidin, Metildopa, Valproik asit

10) Gebelik

- 11) Akrep (Tityus trinitatis) zehiri
- 12) Vasküler Nedenler (Vaskülitler, arterioembolizm vs.)
- 13) İdiopatik

1) SAFRA TAŞLARI

Safra kesesi taşı ve çamuru akut pankreatitli olguların %30-50'sinden sorumludur (13). Safra kesesi ile pankreatit arasındaki ilişki 1901'de Opie tarafından 'ortak kanal' teorisi ile tanımlanmış olmasına rağmen, safra taşının pankreatit inflamasyonu başlatma mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır (33, 35). AP patogenezi çeşitli teorilerle izah edilmeye çalışılmıştır.

Obstruksiyon-Sekresyon Teorisi

Hayvanlardaki pankreatit modellerinde pankreatik kanalın bağlanması insanlardaki ödematöz pankreatite benzer bir tablo oluşturmaktadır. Pankreas salgısının uyarılması ile beraber kısmi kanal tıkanıklığı yapıldığında daha şiddetli bir pankreas inflamasyonu olduğu gösterilmiştir. Bilier AP atağı geçiren hastaların dışkılarında safra taşlarının % 90 oranında saptanması nedeniyle, safra taşı migrasyonunun ve papillada geçici tıkanmanın önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olması, taşların boyutlarının küçük ve sistik kanalın geniş olması, koledokta taş bulunması, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olması ve müşterek kanalın en az 5 mm'den uzun olması akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu teori bilier pankreatiti açıklayabilir (27, 33, 36).

Ortak Kanal Teorisi

Safra taşı pankreatiti olan hastalarda ortak kanal insidansının %67 oranında bulunduğu bildirilmiştir. Bu teoriye göre taş nedeni ile biliopankreatik ortak kanalın tıkanması, pankreatik duktal kanal içerisine safra reflüsüne neden olmaktadır. Bunun sonucunda pankreatik kanal geçirgenliği artacak ve pankreatik enzimler pankreas parankimine sızarak pankreatite neden olacaktır. Ancak ortak kanal, insanların %90'ında reflüye izin vermeyecek kadar kısadır (33, 35).

Duodenal Reflü Teorisi

Taş, duodenal sıvının ampulla vateri içerisinden pankreatik duktal sisteme reflüsüne yol açar. Deneysel olarak bu durum hayvanlarda pankreatite neden olmaktadır. Ancak

insanlarda duodenum duvarı ve Oddi sfinkteri reflüyü önleyerek pankreatit gelişmesini engellemektedir (33).

Pankreatik Kanal Geçirgenliğinin Artması

Taş obstrüksiyonu, sfinkterik ödem ve spazm, pankreatik duktal obstrüksiyona ve duktal hipertansiyona neden olur. Yapılan hayvan deneylerinde bu mekanizma sonucunda pankreatik duktuslardaki pankreatik enzim artışına bağlı, pankreatik geçirgenliğin artırıldığı gösterilmiştir. Aynı 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 (33).

Enzim Otoaktivasyonu

Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda, caerulein ile intrapancreatik pankreas salgısının uyarılması ve enzim aktivasyonu sonucunda pankreatite neden olduğu saptanmıştır. Bununla beraber insanlardaki enzim aktivasyonu tam olarak açıklanamamıştır (33).

2.3.2. PATOGENEZ

Primer Olaylar

Pankreas asiner hücrelerinin major fonksiyonu inaktif halde bulunan sindirim enzim prekürsörlerinin (tripsinojen, kimotripsinojen, proelastaz, prokarboksipeptidaz A ve B, profosfolipaz A2) sentezi ve duodenuma sekresyonudur. Asiner hücre uyarılmasını takiben depolanmış halde bulunan granüller ekzositoz yoluyla asiner hücre lümenine boşaltılır ve buradan pankreas duktal sistem üzerinden duodenuma geçirilir. Burada enterokinaz ile tripsinojen tripsine katalize olur. Tripsin tüm proenzimlerin hızlı aktivasyonundan sorumlu anahtar rol oynayan bir enzimdir (37-40).

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

Sindirici ve lizozomal enzimler arasındaki reaksiyon sonucunda proteazların erken aktivasyonu asiner hücre hasarına yol açmaktadır. Sonuçta aktive olmuş proteazlar pankreas

ntertisyumuna sızar. Pankreas intertisyumuna, retroperitona, peritoneal kaviteye ve irkölasyona sızan enzimler otosindirim sonucunda nekrotizan hasar oluştururlar (39, 40).

Sekonder Olaylar

Pankreas sindirim enzimleri komplike akut pankreatit patogenezinin sadece bir kısmını açıklamaktadır. Diğer bir önemli mekanizma da birçok farklı inflamatuvar mediatörün salınımıdır. Gerçekte ağır akut pankreatitin patofizyolojisi pankreastan sindirim enzimlerinin salgılanması olmaksızın SIRS ile karakterize sepsis, multitravma, iskemi-reperfüzyon hasarı ve yanıklar gibi durumlarla benzerlik göstermektedir. Asiner hücre hasarını takiben, proinflamatuvar sitokin kaskadı oluşmaktadır. Lokalize inflamasyon vücutta oluşan ilk fizyolojik koruyucu cevaptır ve genellikle hasarın olduğu alanda sınırlı kalmaktadır. Lokal kontrolün kaybolması inflamatuvar hücrelerin aşırı kontrolsüz aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu durum klinik olarak sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) olarak saptanır. SIRS'dasık komplikasyon olarak da akut akciğer hasarı, şok, renal yetmezlik ve MODS gibi organ sistem disfonksiyonları oluşmaktadır. Lokalize pankreas nekrozu ve inflamasyonunun nasıl MODS ile seyreden SIRS' a ilerlediği hala tam olarak açıklanamamıştır (24, 41, 42).

Fagosit Aktivasyonunun Rolü

Monosit/makrofaj ve polimorfonükleer granulositlerin (PMN) aktivasyonunun ağır AP seyrinin erken evresinde olduğu son bir kaç yıldır tanımlanmıştır. Bu olay hastalığın lokal inflamatuvar nekrozdan SIRS'a progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Lökosit aktivasyonu mikrosirkölasyonda lökosit agregasyonu ve doku infiltrasyonu artmasına yol açmaktadır. Sonuçta dolaşımda lökositler (PMN hücreler ve makrofajlar) sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin (prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar, platelet aktive faktör, serbest radikaller, nitrik oksid ve proteazlar) üretimini artırırılar. Bu sebeple aktive olmuş lökositler tarafından salgılanan faktörler, hastalığın şiddetini yansıtmaktadır (43-46).

Monositler tipik fasulye şeklinde nukleusa sahiptir ve kemik iliğinde prekürsör stem hücrelerinden üretilmektedirler. Monositler farklı dokulara göç ederek bulunduğu dokuya özgül morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip doku makrofajlarına dönüşürler. Monositler/makrofajlar istila eden mikroorganizmaları alıp öldürerek esas koruyucu rol oynarlar. Makrofajlar spesifik immünite gelişimi sırasında lenfositlere antijenleri sunarak bağışıklık sisteminde merkezi rol oynamaktadırlar. Bakteriyel endotoksin mononükleer fagositlerin kuvvetli bir uyarıcısıdır ve ayrıca inflamasyon ve doğal savunma mekanizmasında rol oynayan sitokinlerin sekresyonunu tetikler. Bunlar TNF α , IL-1, IL-6 ve IL-8'dir. Monosit aktivasyonu ve artmış proinflamatuvar sitokin sekresyonu, akut pankreatitte sistemik

komplasyonların gelişimi ile ilişkili olup hastalığın erken evrelerinde olmaktadır. Bu birliktelik bize mononükleer fagosit aktivasyonunun AP'li hastalarda görülen organ yetmezliği patogenezini açıklamada yardımcı olmaktadır (44, 47).

Polimorfonükleer granüositlerin (PMN) aşırı uyarılması, akut pankreatitte lokal yıkımın artmasına ve sistemik komplasyonların oluşmasına yol açmaktadır. IL-8 gibi kemoatraktan fonksiyonu olan sitokinler PMN'lerin ekstrasvasküler alandan inflamasyonun olduğu alana doğru olan hareketlerini kontrol ederler. PMN'ler enfeksiyon bölgesinde mikroorganizmaları tanır ve içlerine alarak hücre içi yıkım işlemini gerçekleştirirler. Nötrofillerin dokulara hasar vermesi, aktivasyon sonrası serbest radikallerin oluşması ve proteolitik enzimlerin degranüle olmasına bağlanmaktadır. İnsan nötrofillerinde en sık bulunan proteolitik enzim, nötrofil aktivasyonunun spesifik bir göstergesi olan ve AP'in erken evresinde plazmada artanelastazdır. Nötrofiller birçok inflamatuvar hastalıklarda doku yıkım olaylarından sorumludur.

Bu özellikle akut akciğer hasarı patogenezinde gösterilmiştir. Deneysel akut pankreatit modelinde, nötrofillerin erken evrede akciğere yönelmesi ve damarlarında tutulması sırasında kompleman sistem aktivasyon ürünlerinin oluştuğu gösterilmiştir (48-50).

Lökositler kanda düşük metabolik aktivite ile istirahat durumunda olup, hasarsız damar endoteline tutunmaksızın dolaşımında bulunurlar. Lökosit migrasyonu, marjinasyonu ve adhezyonu, lökosit ve endotel yüzeylerindeki spesifik adhezyon molekülleri yardımıyla kolaylaşmaktadır. Adhezyon moleküllerine bağlanma lökosit degranülasyonunu ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasına sebep olur (50).

Pankreasa lökosit migrasyonu erken evrede olmaktadır ve ağır AP'de olası en kritik olaydır. Ağır AP'de inflame pankreasa olan lökosit akışı, lökosit sintigrafisi ile kanıtlanmıştır. Caerulein ile oluşturulmuş AP'de intertisyel alanda inflamatuvar hücrelerin (nötrofil, monosit/makrofaj) infiltrasyonu saptanmıştır (51).

AP'de etyolojisine bakılmaksızın inflamatuvar medyatörlerin yani sitokinlerin aşırı miktarda üretilmesi söz konusudur. AP'de erken dönemlerde serum ve intrapancreatik birçok sitokin miktarı artar. Sitokinler doku iyileşmesinde ve mikrobiyal invazyonlara karşı oluşan immün cevap için gereklidirler. Başlıca sitokinler TNF α , Interlökinler, PAF, ICAM-1'dir (10).

Sitokinler düşük ağırlıklı proteinler olup, genellikle 15-25 kD ağırlığındadırlar. Birçok farklı hücrelerden salgılanmasına rağmen, major sentez yeri makrofaj-monosit hücreleridir. Sitokinler spesifik hücre reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunu

düzenleyen intraselüler yolları aktive ederek, etkilerini gösterirler. Bu mekanizma ile immün sistemde rol alan hücrelerin üretimini ve proliferasyonunu etkilemektedirler (10).

Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınması septik şokun hemodinamik değişikliklerine ve devamı halinde çoklu organ yetmezliği ve geç mortalitenin oluşmasına neden olmaktadır (10).

Proinflamatuvar sitokinler açısından SIRS 3 kategoride incelenebilir.

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

Evre 2: Dolaşıma, koruyucu amaçlı az miktarda sitokin salınımı

Evre 3: Sitokinlerin koruyuculuktan ziyade yıkıcı role dönüşmesi ve yoğun sistemik reaksiyon sonucunda hemostazda başarısızlık olması (25).

Proinflamatuvar ajanlar nötrofil ve makrofajları etkileyerek daha fazla TNF α , IL-1, NO, PAF gibi sitokinleri intraparenkimal ve sistemik salınımını sağlayarak lokal ve sistemik inflamatuvar cevaba neden olur. Deneysel pankreatitlerde TNF α , IL-1, NO, PAF ilk saatlerde yükselir. Özellikle IL-1 tarafından üretimi indüklenen IL-6 başta olmak üzere birçok sitokin miktarındaki yükselmenin, hastalığın ciddiyeti ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (52, 53).

Akut pankreatitte multisistemik toksik bir tablo vardır. Hastaların %20'sinde pulmoner, kardiyovasküler ve renal disfonksiyon başta olmak üzere pankreatik komplikasyonlar gelişir. Sıvı elektrolit değişiklikleri, damar içi volümde azalmanın özellikle plazma kaybı nedeni ile olmasına bağlanmıştır (53).

2.3.3. SINIFLANDIRMA

İlk uluslararası pankreatit sınıflaması 1963 yılında Marseille Consensus Toplantısı'nda bildirilmiştir. Bunu 1984'de Cambridge, 1988'de Roma bildirimleri izlemiştir. 1992 yılında Atlanta Sempozyumu'nda yeni ve güvenilir akut pankreatit sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflamayla birlikte flegmon, enfekte psödokist, hemorajik pankreatit ve persistan akut pankreatit gibi karışıklığa yol açan tanımlamalar terkedilmiştir (37).

AKUT PANKREATİTİN ATLANTA SINIFLAMASI

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

Derecesi

Hafif akut pankreatit: Minimal organ disfonksiyonu gözükmesine rağmen sonuçta tam iyileşme olmaktadır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografide pankreas parenkimi normal kontrastlanma gösterir.

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

ORGAN YETMEZLİĞİ ve SİSTEMİK KOMPLİKASYONLAR

Sok: Sistolik kan basıncının <90 mmHg

Akciğer yetmezliği: $PaO_2 \leq 60$ mmHg

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

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

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. Akut pankreatit, pankreas travmaları veya kronik pankreatit sonrası oluşabilir. Semptomların başlangıcından en az 4 hafta sonra oluşmaktadır. Yuvarlak veya ovoid olup çoğunlukla sterilidir. 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. Akut pankreatit veya pankreatik travma sonrası gelişebilir (54).

2.3.4. KLİNİK

En sık görülen yakınma karın ağrısıdır. Ağrı epigastriumda hissedilir, daha çok künttür ve sırta vurur. Bulantı ve kusma, vakaların %80'inde vardır. Nazogastrik tüp takılması kusmanın devamını engeller. Olguların %60-90'ında orta derecede artmış ateş vardır. Periumbilikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber boşluklarda (Grey-Turner belirtisi), inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) ekimozlar retroperitoneal kanamanın göstergeleri olup, %1-3 oranında gözüken nadir lezyonlardır. Paralitik ileus, sarılık, iştahsızlık hastalığın klinik seyriinde yer alır. Hastaların fizik muayenelerinde lokalize ya da genel karın hassasiyeti, abdominal distansiyon, taşikardi, hipotansiyon, palpabl abdominal kitle ile konfüzyon, psikoz ve koma gibi psişik bulgular saptanabilir. Akut pankreatitte hastalığın şiddeti ile fizik muayene bulguları arasında her zaman paralellik yoktur ve şiddetli pankreatit atağı geçiren bir hastadaki fizik muayene bulguları, hafif pankreatit atağı geçiren bir diğere göre daha silik olabilir (10, 36, 53, 55).

2.3.5. TANI

2.3.5.1. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Akut pankreatit tanısında kullanılan çok sayıda biyokimyasal parametre mevcuttur.

Serum Amilazı: Akut pankreatit tanısında en çok kullanılan testtir. Hassasiyeti %75-92 ve özgünlüğü %20-60'dır. Akut atağın başlamasıyla ilk 2-12 saat içerisinde hızla yükselir ve 3-5 gün içinde normal değerine döner (12).

Serum Lipazı: Pankreas vücuttaki lipazın ana kaynağı olması sebebiyle amilazdan daha güvenilirdir. Sensivitesi %85-100 oranındadır. Serum lipazı semptomların başlamasından 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 8-14 gün sonrasında normale döner. Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre yüksek kaldığı için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir (12).

CRP: İnflamatuvar olaylarda akut faz reaktanı olarak nonspesifik bir marker olarak yükselir. Hasarın oluşmasından 24-48 saat içerisinde yükselir. Ağır AP ataklarında 150 mg/l'in üzerine çıkar. Yüksek seviyede olması pankreas nekrozuna işaret edebilir (34).

Serum kalsiyum düzeyi: AP'li hastaların 1/3'ünde geçici hipokalsemi görülür. Ağır AP'de çok düşük seviyelerde de görülebilir (<7mg/dl). Tetani veya miyokard depresyonu nadiren görülür. Kalsiyumun düşmesi yağ nekrozu alanlarında sekestrasyonuna ya da gelişen hipoalbuminemiye bağlıdır. Ancak deiyonize kalsiyum da düşer. Bu nedenle yağ nekrozlarındaki sekestrasyon olayı tam olarak açıklayamaz (33).

Diğer laboratuvar tetkikleri: Akut pankreatitin gerek etyolojisinin araştırılmasında gerekse de seyrinin takibinde kullanılan bazı biyokimyasal parametreler vardır. Bunlar tam kan sayımı, AST ve ALT, alkalen fosfataz, bilirubinler, kan şekeri, kan üre ve kreatinini, serum elektrolitleri ve tanısal periton lavajı sıvısının incelenmesidir (55).

2.3.5.2. RADYOLOJİK TANI

Düz Grafiler: Akut pankreatitte toraks grafisinde solda bazal atelettazi, 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 (55).

Batın USG: Ucuz ve noninvazif olması, yatak başında her an yapılabilmesi nedeniyle özellikle takip açısından çok yararlıdır. USG'nin AP'deki tanı değeri %75-85'dir. USG özellikle pankreatite eşlik eden safra yolları hastalıklarının tanısında çok yardımcı olmaktadır (10).

Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans

Bilgisayarlı tomografi (BT), akut pankreatit tanısında ve özellikle nekrozun görüntülenmesinde en yararlı yöntemdir. Pankreatik ödem, peripankreatik sıvı kolleksiyonları, inflamasyon, safra yollarındaki taşlar, safra kanalı genişliği, pnömoperiton, abse, hemoraji saptanabilir (10).

2.4. DİKLOFENAK SODYUM

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili bir fenilasetik asit türevidir. Maksimum plazma düzeyine 1,5-2 saatte erişir. Plazma proteinlerine fazla bağlanır. Karaciğerde esas olarak hidrosillenmek ve konjugasyon suretiyle inaktive edilir. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1,2-1,8 saat kadardır. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi mide ve duodenum mukozasını bozucu etkisi diğer

nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara göre daha zayıftır. Tedavi edilen hastaların yaklaşık % 10'unda yan tesir oluşturur. Nadir de olsa aplastik anemi yapabilir (56).

2.5. OKTREETİD

Somatostatinin sentetik analogudur. Oktapeptid yapısındadır. Doğal hormona göre etki süresi daha uzun ve potansiyel etkisi daha yüksektir (57, 58). Etki süresi 8 saate kadar uzar. Endojen büyüme hormonu peptidlerini inhibe eder (59). Somatostatin ile oktreetidin büyüme hormonu salınımına eşit düzeyde etki ettiği tespit edilmiştir. Birçok büyüme faktörlerinin ve ara maddenin salınımında inhibe etmektedir (57).

Hormon, parakrin maddeler veya nörotransmitter gibi davranan oktreetid, beyin ve gastrointestinal sistemde de değişik fizyolojik fonksiyonlar üzerine etki ederek inhibitör etki gösterir (60). Karaciğerden atılır. Oktreetidin dolaşımdan uzaklaştırılma hızı 4,2 ml/dk iken somatostatinde bu hız 5 ml/dk'dır. Atılımı sınırlanmış permeabiliteye bağlıdır (61).Oktreetid farmakolojik etkilerini çeşitli hormonları (GH, TSH, insulin, glukagon, ve tüm gut hormonları), ekzokrin salgıları (gastrik asit, pankreatik enzim) ve bunların barsaktan geri emilimini inhibe ederek gösterir (57).

Oktreetid intravenöz ve subkutan olarak uygulanır. 5-50 µg/kg dozunda verildiğinde, gastrin, sekretin, kolesistokinin, nörotensin, motilin, pankreatik polipeptid, glukagon ve insulinin postprandiyal salınımını önemli ölçüde süprese etmektedir (62). Oktreetid ayrıca T hücre proliferasyonunu azaltarak mitozu inhibe etmekte ve immun sistemi baskılamaktadır (63).

2.6. DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELLERİ

Akut pankreatitin farklı özelliklerini araştırmak için farklı modeller kullanılabilir. Hangi model kullanılırsa kullanılsın etyoloji, morfoloji, fonksiyonlar, komplikasyonlar, mortalite ve tedaviye yanıtlar açısından insan pankreatitine benzer özellikte olmalıdır. Mevcut modeller şöyle sıralanabilir:

- 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)

Model seçimi etyoloji, morfoloji ve hayvan türü dikkate alınarak yapılmalıdır.

Genel olarak diyet veya sekresyon uyarıcı ile oluşturulmuş pankreatit, akut alkolik pankreatite benzerken, duktus ligasyon veya enjeksiyon modellerinin safra taşı pankreatitine benzer tablo oluşturduğu kabul edilir. Öte yandan caerulein stimülasyonu ve duktus ligasyon modellerinin bazıları ödematöz pankreatit için iyi bir model olurken, kolinden yoksun diyet ve duktal enjeksiyon nekrotizan pankreatit için uygundur (64, 65).

2.6.1. Sekretuar bir ajanla indüklenen pankreatit (30) :

Ratlarda pankreatit, SC veya IV olarak verilen ve pankreatik asiner otoliz yapacak seviyelere kadar proteolitik enzimleri arttıran ajanlarla indüklenebilir. Bu ajanların IV yolla verilmesisantral venöz kanülasyon gerektirmektedir. Caerulein saatte kg başına 5 ila 10 µgr dozunda 4 ila 24 saatlik periyotlarda salın solüsyonu içerisinde IV olarak verilebilir ya da saatte kg başına 50µgr kadar çıkan dozda 3 saat boyunca SC olarak verilebilir. Bu modelde progressif interstisyel ödem oluşmaktadır. Ödem infüzyondan 1 saat sonra başlamakta ve 12. saatte maksimum olmaktadır. Plazma amilaz seviyeleri 3,6 ve 12 saatlik infüzyonlarda kontrol değerlerine göre giderek artmakta ve 10 katına ulaşmaktadır. Ancak 24 saat sonra pankreatik lobüller caerulein'inin vitro etkisine total olarak duyarsız kalmaktadırlar. Ratlarda caerulein ile indüklenen pankreatit erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) benzeri akciğer injürisi oluştururlar. Burada artmış pulmoner mikrovasküler permeabilite vardır ve alveoler hücre injürisinin histolojik görüntüleri oluşur. Bu model bir takım avantajlar getirmektedir. Bir kere pankreatit derecesi kolaylıkla kontrol edilebilmektedir ve bu seviye sınırlandırılabilir. Bu model ratta, farede ve köpekte uygulanabilir. Bu model diyetle indüklenen bir model eşliğinde de uygulanabilir. Böyle bir modelde lizozomal hidrolazlar ile tripsinojen aktive edilmekte ve pankreatitte alternatif bir patogeneze ortaya çıkmaktadır. Cerrahi akut pankreatitteki asiner hücrelerin strüktürel değişiklikleri, ratlardaki hormon ile indüklenen pankreatitteki bir çok özelliği paylaşmaktadır. Bu model pankreatite bağlı gelişen pulmoner injürinin patogenezinin araştırılmasında da kullanılabilir. Pulmoner injürinin strüktürel görünüşü ARDS'nin erken evrelerinde görülen ile aynıdır. Özellikle polimorfonükleer lökositlerin pulmoner mikro damarlar

içerisinde kümelenmesi hormon ile indüklenen pankreatitlerin erken evresinde görülmektedir ve bu, pankreatite bağlı akciğer injürisinin patogenezinde önemli bir faktör olarak gösterilmektedir. Caerulein sağlıklı insanlarda supramaksimal dozlardaki infüzyonu serum amilaz seviyesindeki yükselmeyi de içeren pankreatitin işaretlerini ortaya çıkarmaktadır. Bu supramaksimal stimülasyon modelleri tedaviden ziyade asiner fonksiyonların selüler çalışmaları alanında uygundur.

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

3. MATERYAL ve METHOD

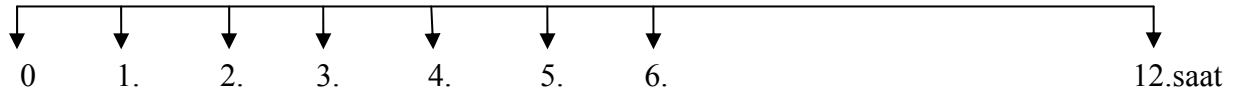
Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, toplam 58 adet 25 gr ağırlığında BALB-C erkek cinsiyet fare kullanılarak yapılmıştır. Deneysel grupları 7 adet olup şöyledir: 1.grup; kontrol grubu (saline), 2.grup; akut pankreatit kontrol grubu (ip caerulein ile), 3.grup; oktreotide kontrol grubu, 4.grup; diklofenak sodyum kontrol grubu, 5.grup; Akut pankreatitte oktreotide tedavisi grubu, 6.grup; Akut pankreatitte diklofenak sodyum tedavi grubu, 7.grup; Akut pankreatitte oktreotide ve diklofenak sodyum tedavi grubudur. Grup 1'de 6 , Grup 2'de 9, Grup 3'de 6, Grup 4'de 6, Grup 5'de 9, Grup 6'da 10 ve Grup 7'de 12 adet olmak üzere toplam 58 deneysel hayvanı kullanılmıştır. Deneysinden bir gün önce anestezi altında kan alma (Anestezi için 7,5 mg/ her 100 g vücut ağırlığına ketamin HCL ve 2,5 mg/ her 100 g vücut ağırlığına xylazine 200 µL saline içerisinde intramuskuler (im) enjekte edilerek ve farenin retroorbital kısmından hematokrit tüpü ile yaklaşık 0,2 ml kan alındı), deneysel günü anestezi altında (daha önceki anestezi ile aynı olarak) yedi gruba ayırdığımız farelerin akut pankreatit yapılacak olan gruplara 0-6. saatlerde bir saatlik arayla toplam 7 kez 50 µg/kg cerulein, 50µL % 0,9 NaCL içerisinde intraperitoneal enjeksiyonlar yapıldı, oktreotid grubundaki farelere 0-6. saatlerde bir saatlik arayla toplam 7 kez 250 µg/kg intraperitoneal enjeksiyonlar yapıldı, diklofenak sodyum grubundaki farelere ise 15 mg/kg intraperitoneal tek doz enjeksiyon yapıldı (caeruleinin ilk enjeksiyonundan 1 saat sonra olmak üzere) ve farelere son caerulein enjeksiyonundan 6 saat sonra ötanazi öncesi anestezi altında kalplerinden enjektör ile yaklaşık 1-2 ml kan alındıktan sonra yüksek doz anestezi altında kurban edildiler ve hızlıca farelerin batını açılıp pankreas dokusu çıkarıldı. Pankreas dokuları ikiye bölünüp biri %10'luk formole konuldu, diğer parçası ise aliminyum folyo içerisinde sarılıp -80 °C de myeloperoksidaz aktivitesi bakılmak için saklanarak deneysel sonlandırılmıştır.

Tablo 3.1. Deneyde Kullanılacak İlaçlar ve Dozları

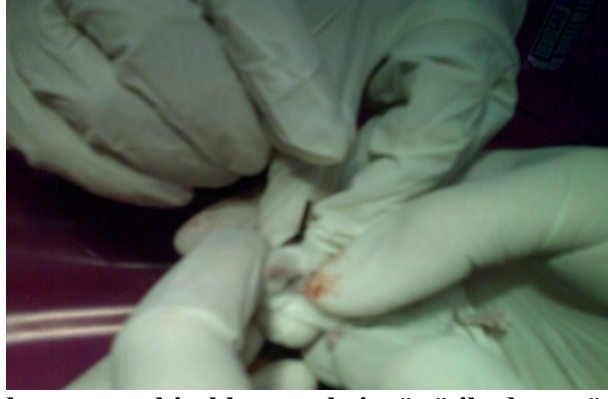
AJAN	TÜRÜ	DOZU	ETKİ SÜRESİ
Caerulein	Kolesistokinin Analoğu	50µg/kg	1 saat
Oktreotide	Somatostatin Analoğu	250 µg/kg	1 saat
Diklofenak sodyum	Non-steroid Antiinflamatuvar	15 mg/kg	12 saat
Ketamin HCL	Disosiyatif Anestetik	7,5 mg/ her 100g vücut ağırlığına	30 dakika
Xylazine	Sedatif, hipnotik, analjezik tiazin türevi	2,5 mg/ her 100g vücut ağırlığına	30 dakika

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. (Daha önce hiçbir deneyde kullanılmamış farelerin deneyden önce 2 günlük bakımı sağlanarak)Fareler deney başlamadan 12 saat önce su serbest olmak üzere aç bırakıldılar. Deneyin tamamı anestezi altında gerçekleştirilmiş olup, deney fareler yüksek doz anestezi altında sakrifiye edilerek sonlandırılmıştır.



Şekil 3.1. Deney modeli. 0-6. saatlerde saatlik 50µg/kg caerulein SF içerisinde intraperitoneal enjeksiyonlar, 0-6. Saatlerde saatlik 250µg/kg intraperitoneal enjeksiyonlar, 1.saatte 15 mg/kg diklofenak sodyum intraperitoneal enjeksiyonlar yapıldı. Fareler ilk enjeksiyondan 12 saat sonra yüksek doz anestezi altında sakrifiye edildiler.



Şekil 3.2. Farelerden retroorbital hemotokrit tüpü ile deney öncesi kan alınması



Şekil 3.3. Farelere intramuskuler anestezi madde enjeksiyonu



Şekil 3.4. Farelerden intrakardiyak kan alınması



Şekil 3.5. Kontrol grubu pankreas dokusu makroskopik görünümü



Şekil 3.6. Akut pankreatit grubu pankreas dokusu makroskopik görünümü

Amilaz Lipaz ölçümü

Farelerden, koruyucu içermeyen biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri, 3000xG'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum amilaz ve lipaz seviyeleri, orijinal Abbott marka kitler (Abbott Clinical Chemistry) kullanılarak Abbott C16.000 (IL, USA) cihazında U/L olarak ölçüldü.

Myeloperoksidaz Seviye Tayini

Deney gününe kadar -20°C 'de saklanan doku örnekleri, 0.5 mL soğuk fosfat tamponu (100 mM KH_2PO_4 - K_2HPO_4 , pH: 7.4) içinde homojenizatör (İka T10 basic ultraturrax) kullanılarak homojenize edildi. Homojenatlar 13000 x g ve $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra, elde edilen berrak süpernatantlarda analiz gerçekleştirildi. ELİZA yöntemi ile çalışan EastBiopharm marka kit kullanılarak (kat no: CK-E20262) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir:

Standartlar, doku homojenatları ve biotin ile işaretli myeloperoksidaz antikoru fare myeloperoksidaz antikoru ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. Yıkamanın ardından, chromogen solüsyonu A ve B ile 37°C 'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon ardından reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Böylece, meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar myeloperoksidaz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart myeloperoksidaz konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak doku homojenatlarındaki myeloperoksidaz konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı. Sonuçlar, ng/mg protein olarak ifade edildi.

Myeloperoksidaz Aktivite Tayini

Deney gününe kadar -20°C 'de saklanan doku örnekleri, 1 g yaş doku başına 9 mL fosfat tamponu (50 mM KH_2PO_4 - K_2HPO_4 , pH: 6, % 0.5 hexadecyltrimethylammonium bromide (Sigma, USA)) içinde homojenizatör (İka T10 basic ultra-turrax) kullanılarak 30 saniye boyunca buzlu suda homojenize edildi. Homojenatlar 10 saniye boyunca buzlu suda sonikasyon işlemi uygulandı. Homojenatlar $13000 \times g$ ve $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra, elde edilen berrak süpernatantlarda analiz gerçekleştirildi. H_2O_2 varlığında MPO ile o-dianisidine'nin oksidasyonu sonucu oluşan sarımsı-turuncu renkli kompleksin 460 nm dalga boyunda absorbansının kinetik olarak ölçümü esasına dayanır (66). Ölçüm reaktifi; 0.167 mg/mL o-dianisidine dihydrochloride, %0.0005 H_2O_2 (%30'luk) içeren fosfat tamponu (50 mM, pH: 6.0) hazırlandı. 15 μl numune, 285 μl ölçüm reaktifi ile karıştırıldı. Kör okuması ise 15 μl distile su ile yapıldı. Mikropileyte pipetlemeler yapıldıktan sonra ELİZA mikropileyt okuyucusunda 460 nm dalga boyunda köre karşı 5 dakika boyunca absorbans artışı ölçüldü. Lineer aktivite artışının gözlemlendiği reaksiyon grafiğinde hesaplamalar yapıldı. 1 ünite MPO aktivitesi 25°C 'de 1 μmol H_2O_2 'yi parçalayan enzim olarak belirlendi. U/L olarak ölçülen MPO değerleri g/mL protein değerlerine bölünerek spesifik MPO doku aktivitesi hesaplandı. Sonuçlar, U/ μg protein olarak ifade edildi.

Örneklerdeki protein miktarı BCA protein assay (Boster Biological Technology, kat no: AR0146) kit ile tayin edildi. Standard olarak sığır serum albumini kullanıldı. Homojenatlardaki protein miktarı mg/L olarak hesaplandı.

Histopatolojik İnceleme

A) Dokuların Hazırlanışı

Tüm dokular %10 luk formalin solusyonu içerisinde 24 saat fiske edildi, bu işlemden sonra ototeknikon cihazında (Leica ASP300) doku takip işlemine alındı. Yaklaşık olarak 16 saatte doku takip işlemi tamamlanan dokular parafin bloklara gömüldü. Bu parafin bloklardan mikrotom cihazı ile 5 μm kalınlığında lizinli lamlara ikişer adet kesit alındı. Kesitlerden bir tanesi Hematoksilen&Eozin boyası, diğeri ise immunhistokimyasal Apoptozis boyası (Tunnel metod) uygulanmak üzere ayrıldı.

B) Histopatolojik Değerlendirme

Boyama işlemleri tamamlanan preparatlar tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Preparatlar Olympus BX51 model ışık mikroskopunda değerlendirildi. Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlarda dokularda şu parametrelere bakıldı:

Tablo 3.2. Histopatolojik Özellikleri Skorlama Kriterleri (67)

SKOR	0	1	2	3
ÖDEM	Yok	İnterlobular septumda	Hafif ya da İnterglandüler	Diffüz
KANAMA	Yok	İnterlobular septumda	Hafif ya da İnterglandüler	Diffüz
PARANKİM NEKROZU	Yok	1-2 Lobülde	3-4 Lobülde	5 Lobülden daha fazla
YAĞ NEKROZU	Yok	Hafif	Orta	Ciddi
LÖKOSİT İNFİLTRASYONU	Yok	1-2 Lobülde intralobüler veya perivasküler/HPF	3-4 Lobülde intralobüler veya perivasküler/HPF	5 Lobülden daha fazla
FİBROZİS	Yok	1-2 Lobülde	3-4 Lobülde	5'den fazla

HPF, büyütme alanında, x40

Apoptozis

İmmunhistokimyasal Apoptozis boyası (Tunnel metod) uygulanan preparatlarda boyanan hücre sayısı tespit edildi. Sayım işlemi şöyle yapıldı; Mikroskopun X20 lik objektif büyütmesinde boyanmanın olduğu 3 farklı alandaki toplam hücre sayılarının ortalaması alındı. Her bir denek için çıkan değerler not edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel verilerin analizi için SPSS 19.0 paket programı kullanıldı ve p anlamlılık değeri $p < 0,05$ kabul edildi. Numerik verilerin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Numerik verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann-whitney U testleri kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık ve yüzdeleri hesaplandı ve istatistiksel analizlerde

Pearson Ki-Kare testi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonrası ikili karşılaştırmalarda Mann-whitney U testi kullanıldı ve istatistiksel olarak p anlamlılık değeri $p < 0,01$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Grup 1; salin kontrol grubu, Grup 2; akut pankreatit grubu (AP), Grup 3; oktreetid kontrol grubu (OKT), Grup 4; diklofenak sodyum kontrol grubu (DS), Grup 5; oktreetid+akut pankreatit grubu(AP+OKT), Grup 6; diklofenak sodyum+akut pankreatit grubu(AP+DS) ve Grup 7; oktreetid+diklofenak sodyum+akut pankreatit (AP+OKT+DS) grubudur.

Amilaz Değerlerinin Sonuçları

Grupların bazal amilaz ortalama değerleri Grup 1 den 7 ye ardışık olarak 2465+-865, 2711+-1063, 2865+-837, 2986+-775, 3089+-1024, 3386+-823 ve 3318+-1165 U/L idi. Bazal amilaz ortalama değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p: 0,811).

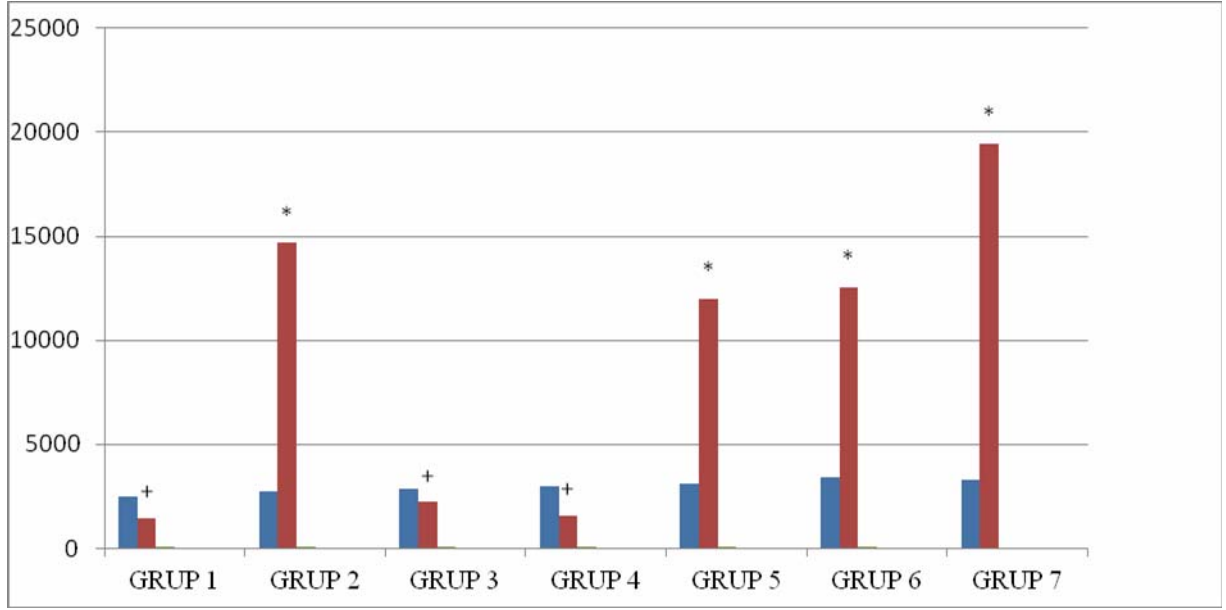
Tablo 4.1. Tedavi Sonrası Amilaz Ortalama Değerleri

GRUPLAR	BAZAL AMİLAZ ORTALAMA	P	TEDAVİ SONRASI AMİLAZ ORTALAMA	P
GRUP 1	2465+-865	P: 0,811	1456+- 200	p:0,001**
GRUP 2	2711+-1063		14671+-6883	
GRUP 3	2865+-837		2212 +-1177	
GRUP 4	2986+-775		1563+-483	
GRUP 5	3089+-1024		12009+-7945	
GRUP 6	3386+-823		12521+-4934	
GRUP 7	3318+-1165		19455+-8487	

Pearson Ki-Kare Test; **p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Grupların serumdaki tedavi sonrası amilaz ortalama değerlerine göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına bakabilmek için uygulanan çoklu karşılaştırmalarda, Kruskal Wallis testi sonrası Mann-Whitney U testi uygulandığında ise Grup 1'in tedavi sonrası amilaz değerleri ortalaması Grup 2, 5, 6 ve 7'ye göre ileri düzeyde düşük saptanmıştır (sırasıyla p:0,001; p: 0,004; p:0,002; p:0,001), Grup 3 ve 4'e göre ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p:0,360 ve p:0,583). Grup 2'nin tedavi sonrası amilaz değerleri ortalaması, diğer gruplarla yapılan karşılaştırmasında Grup 1, 3 ve 4'e göre ileri düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla p:0,001; p:0,003; p:0,003), Grup 5, 6 ve 7'ye göre ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p:0,556; p:0,501 ve p:0,210). Bu sonuçlar ışığında tedavi sonrası amilaz değerleri ortalamasının tedavi kollarında;

en iyi düşüşün oktreatid grubunda olduğu, en kötü ise oktreatid+diklofenak sodyum grubunda olduğu söylenebilir. Fakat bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil 4.1. Plazma Amilaz Seviyeleri (U/L). Akut pankreatit ile indüklenmiş hiperamilazemi üzerine oktreatid ve diklofenak sodyumun etkileri. ■; her grup için bazal amilaz seviyelerini gösterir, ■; tedavi sonrası amilaz seviyelerini gösterir. * $p<0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; † $p<0,05$ akut pankreatit grubuyla karşılaştırıldığında.

Lipaz Değerlerinin Sonuçları

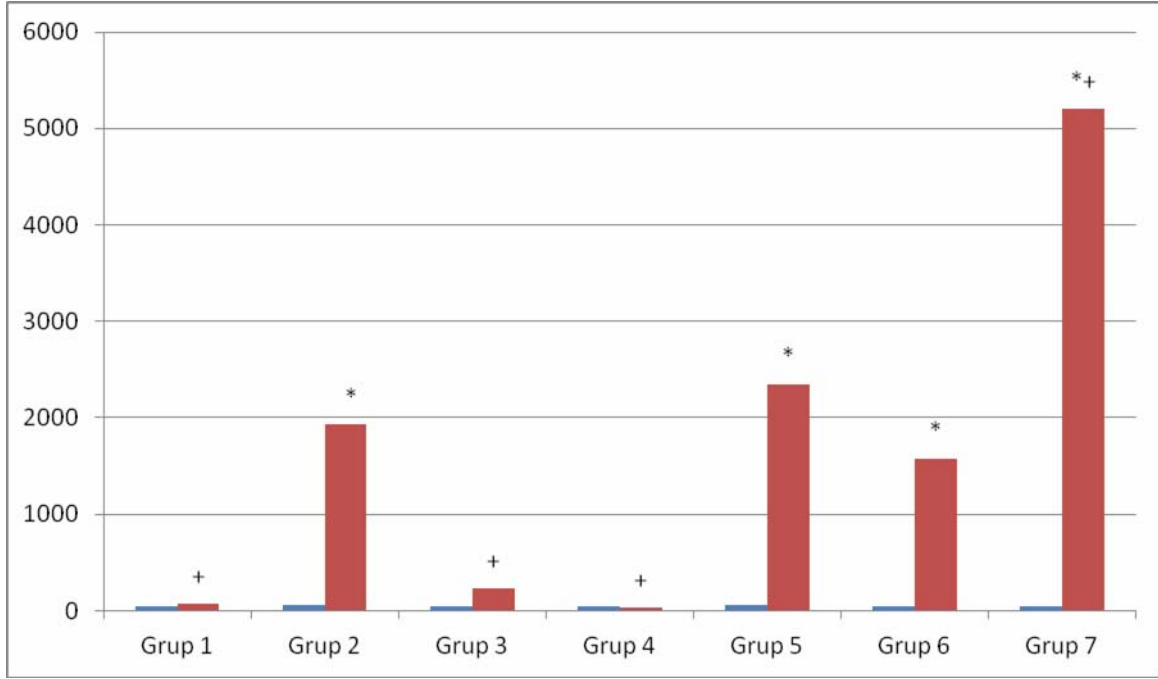
Grupların bazal lipaz ortalama değerleri Grup 1'den 7'ye ardışık olarak 46 ± 14 , 55 ± 4 , 51 ± 10 , 45 ± 12 , 56 ± 13 , 48 ± 12 ve 48 ± 16 U/L idi. Bazal lipaz değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p: 0,907$).

Tablo 4.2. Tedavi Sonrası Lipaz Ortalama Değerleri

GRUPLAR	BAZAL LİPAZ ORTALAMA	P	TEDAVİ SONRASI LİPAZ ORTALAMA	P
GRUP 1	46+-14	p:0,907	69+-23	p: 0,001**
GRUP 2	55+-4		1928+-932	
GRUP 3	51+-10		237+-245	
GRUP 4	45+-12		33+-4	
GRUP 5	56+-13		2350+-2402	
GRUP 6	48+-12		1578+-1649	
GRUP 7	48+-16		5210+-2892	

Pearson Ki-Kare Test; **p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Grupların serumdaki tedavi sonrası lipaz ortalama değerlerine göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına bakabilmek için uygulanan çoklu karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi sonrası Mann-Whitney U testi uygulandığında ise Grup 1'in tedavi sonrası lipaz değerleri ortalaması Grup 2, 5, 6 ve 7'ye göre ileri düzeyde düşük saptanmıştır (sırasıyla p:0,001; p:0,004; p:0,002 ve p:0,001), Grup 3 ve 4'e göre ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p:0,357 ve p:0,129). Grup 2'nin tedavi sonrası lipaz ortalama değerleri, diğer gruplarla yapılan karşılaştırmasında Grup 1, 3 ve 4'e göre ileri düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla p:0,001; p:0,003; p:0,003), Grup 5 ve 6'ya göre ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p:0,814 ve p:0,178). Grup 7'nin tedavi sonrası lipaz ortalama değerleri Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,003). Bu sonuçlar ışığında; tedavi sonrası lipaz seviyelerinin ortalama değerleri açısından tedavi grupları arasında en iyi düşüş diklofenak sodyum grubunda izlenmiş, en kötü ise oktreatid+diklofenak sodyum grubunda izlenmiştir.



Şekil 4.2. Plazma Lipaz Seviyeleri (IU/L). Akut pankreatit ile indüklenmiş hiperamilazemi üzerine oktreotid ve diklofenak sodyumun etkileri. ■; her grup için bazal lipaz seviyelerini gösterir, ■; tedavi sonrası lipaz seviyelerini gösterir. *p<0,05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; † p<0,05 akut pankreatit grubuyla karşılaştırıldığında.

Myeloperoksidaz Aktivitesi Değerlerinin Sonuçları

Gruplar arasında pankreas dokusu Myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ortalama değerlerine göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p:0,029).

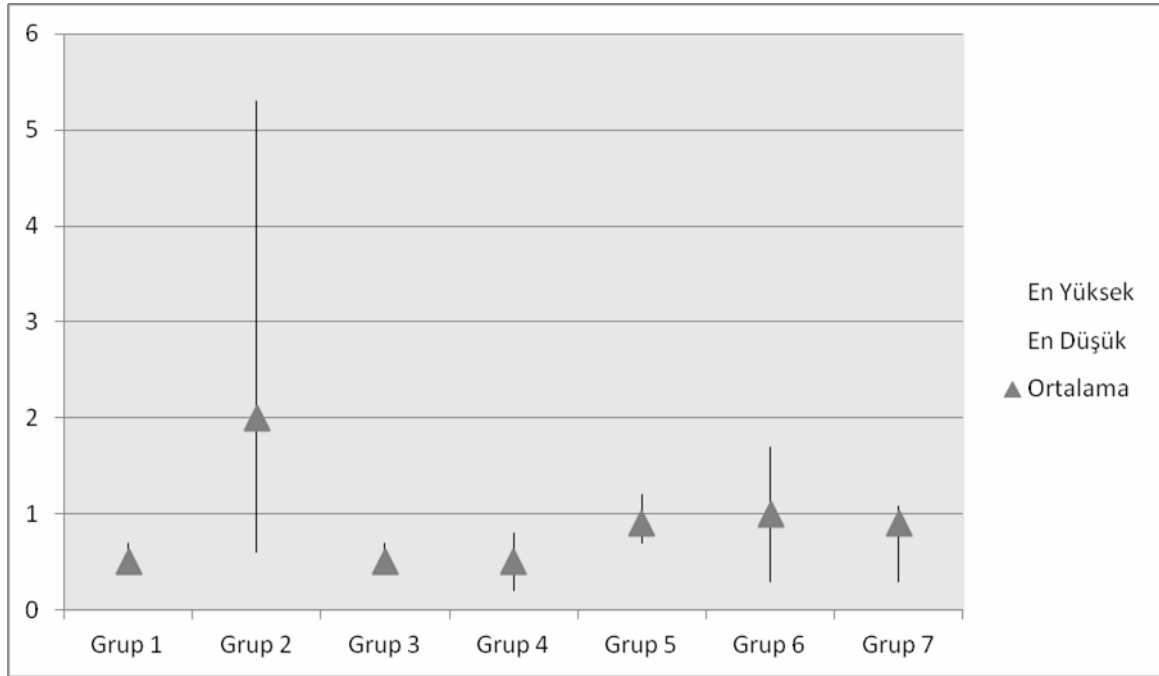
Tablo 4.3. Pankreas MPO Aktivitesi Ortalama Değerleri

GRUPLAR	PANKREAS MPO AKTİVİTESİ ORTALAMA	SD	P
GRUP 1	0,5	0,1	p: 0,029*
GRUP 2	2	1,7	
GRUP 3	0,5	0,1	
GRUP 4	0,5	0,2	
GRUP 5	0,9	0,2	
GRUP 6	1	0,4	
GRUP 7	0,9	0,4	

Pearson Ki-Kare Test;

*p<0,05 anlamlı

Tedavi gruplarının (Grup 5, 6 ve 7) pankreas MPO aktivitesi ortalama değerleri akut pankreatit grubundaki (Grup 2) değerden daha düşük seviyededir. Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına bakabilmek için uygulanan çoklu karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi sonrası Mann-Whitney U testi uygulandığında ise, Grup 1 pankreas MPO aktivitesi ortalama değerleri ile diğer gruplar karşılaştırıldığında Grup 2 ve 5'ten istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük izlendi (sırasıyla $p:0,019$ ve $p:0,014$), Grup 3, 4, 6 ve 7 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p:1,000$; $p:0,773$; $p:0,062$ ve $p:0,217$). Grup 2 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında Grup 1, 3 ve 4'ten istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek (sırasıyla $p: 0,019$; $p:0,019$ ve $p:0,019$), Grup 5, 6 ve 7 ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p:0,361$; $p:0,366$ ve $p:0,126$).



Şekil 4.3. Pankreas MPO Aktivitesi değerleri (U/µg protein).

Pankreas Dokusu Apoptozis Değerleri Sonuçları

Grupların pankreas dokusu apoptozis ortalama değerlerine göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$).

Tablo 4.4. Pankreas Apopitozis Ortalama Değerleri

GRUPLAR	PANKREAS APOPİTOZİS ORTALAMA	SD	P
GRUP 1	1,00	0,75	p: 0,001**
GRUP 2	8,00	2,47	
GRUP 3	1,00	0,75	
GRUP 4	1,50	0,81	
GRUP 5	4,00	2,28	
GRUP 6	2,50	1,58	
GRUP 7	4,00	1,91	

Pearson Ki-Kare Test; **p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına bakabilmek için uygulanan çoklu karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi sonrası Mann-Whitney U testi uygulandığında ise Grup 1 ile Grup 2, 5, 6 ve 7 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p:0,001; p:0,003; p:0,003 ve p:0,001), Grup 3 ve 4 ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:1,000 ve p:0,268). Grup 2'nin pankreas apopitozis ortalama değerleri ile diğer gruplarla yapılan karşılaştırmalarda Grup 1, 3, 4 ve 6'dan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p:0,001; p:0,001; p:0,001 ve p:0,007), Grup 5 ve 7 ile yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla p:0,078 ve p:0,045).

Histopatoloji Skorlarının Sonuçları

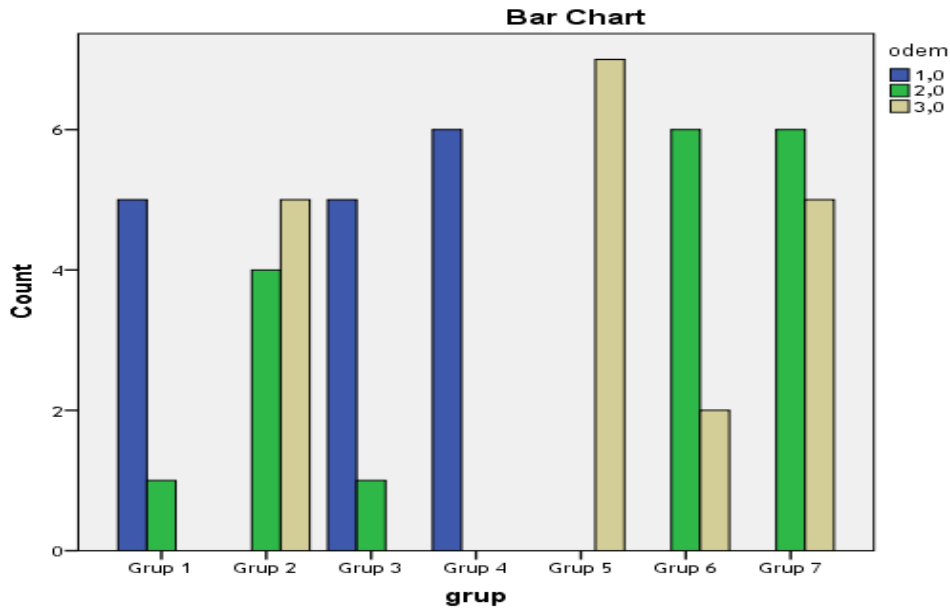
Gruplar arasında pankreas dokusu histopatolojik olarak ödem, kanama, parankim nekrozu, yağ nekrozu, lökosit infiltrasyonu ve fibrozis ortalama skorları Tablo 7'dedir, gruplar arasında ayrı ayrı bu skorların ortalama değerlerine göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,01).

Grupların pankreas dokusundaki ödem skorları ortalama değerlerine göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına bakıldığı zaman Kruskal Wallis testi sonrası Mann-Whitney U testi uygulandığında ise Grup 1 ile Grup 2, 5, 6 ve 7 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p: 0,001; p:0,001; p:0,003 ve p:0,001), diğer gruplarla arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05). Grup 2 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında Grup 1, 3 ve 4'teki ödem istatistiksel olarak anlamlı olarak daha azdı (p:0,001; p:0,002 ve p:0,001), Grup 6'da ise istatistiksel olarak anlamlı olmayarak, ödem daha azdı (p:0,215), Grup 7'deki ödem ile arasında fark yoktu (p:0,661), Grup 2 ile karşılaştırıldığında, Grup 5'de ise istatistiksel olarak anlamlı olarak ödemin daha fazla olduğu izlendi (p:0,049).

Tablo 4.5. Histopatolojik Skorların Ortalama Değerleri

	Grup 1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6	Grup7	P
Ödem	1,00+- 0,40	3,00+- 0,52	1,00+- 0,40	1,00+- 0,00	3,00+- 0,00	2,00+- 0,46	2,00+- 0,52	p:0,001**
Kanama	0,00+- 0,000	1,00+- 0,72	0,00+- 0,00	0,00+- 0,40	1,00+- 0,53	1,00+- 0,35	1,00+- 0,68	p:0,001**
Parankim Nekrozu	0,00+- 0,00	2,00+- 0,78	0,00+- 0,00	0,00+- 0,00	1,00+- 0,78	1,00+- 0,51	1,00+- 0,90	p:0,001**
Yağ Nekrozu	0,00+- 0,00	1,00+- 0,70	0,00+- 0,00	0,00+- 0,00	1,00+- 0,75	1,00+- 0,51	1,00+- 1,00	p:0,001**
Lökosit İnfiltrasyonu	0,00+- 0,51	2,00+- 0,66	0,00+- 0,51	0,00+- 0,51	2,00+- 0,75	2,00+- 0,51	2,00+- 0,83	p:0,002**
Fibrozis	0,00+- 0,00	1,00+- 0,60	0,00+- 0,00	0,00+- 0,00	1,00+- 0,48	1,00+- 0,51	1,00+- 0,83	p:0,002**

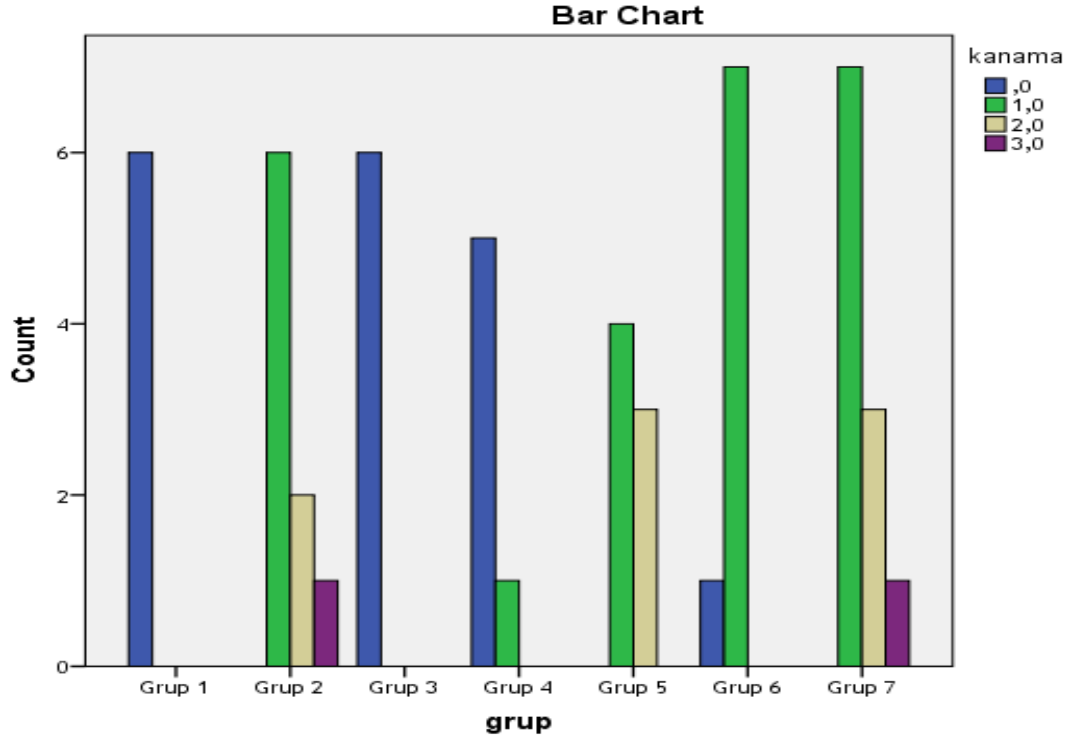
Pearson Ki-Kare Test; **p<0,01 ileri düzeyde anlamlı



Şekil 4.4. Gruplar Arasında Pankreas Dokusundaki Ödem Dağılımı

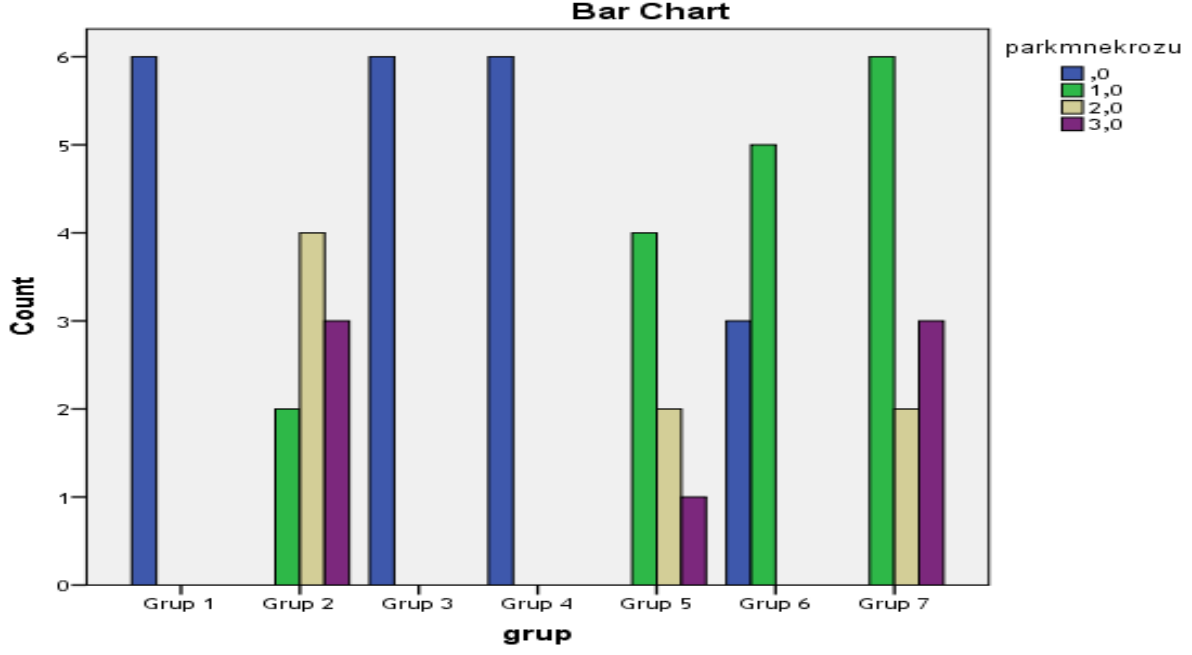
Grupların pankreas dokusundaki kanama skorlarına göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,01). Grup 1, 3 ve 4'te kanama izlenmemekte olup, Grup 2, 5, 6 ve 7 de birinci dereceden daha fazla olmak üzere birinci ve ikinci dereceden kanama izlenmiştir. Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına bakmak için Grup 1 ile diğer gruplar kıyaslandığında Grup 2, 5, 6 ve 7 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,001; p:0,001; p:0,002 ve p:0,001), diğer gruplarla arasında anlamlı fark saptanmadı(p>0,05). Grup 2 ile diğer gruplar kanama açısından karşılaştırıldığında, Grup

1, 3, 4 ve 6'da istatistiksel anlamlı olarak kanama daha azdı (p: 0,001; p:0,001; p:0,002 ve p: 0,052), diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0,05).



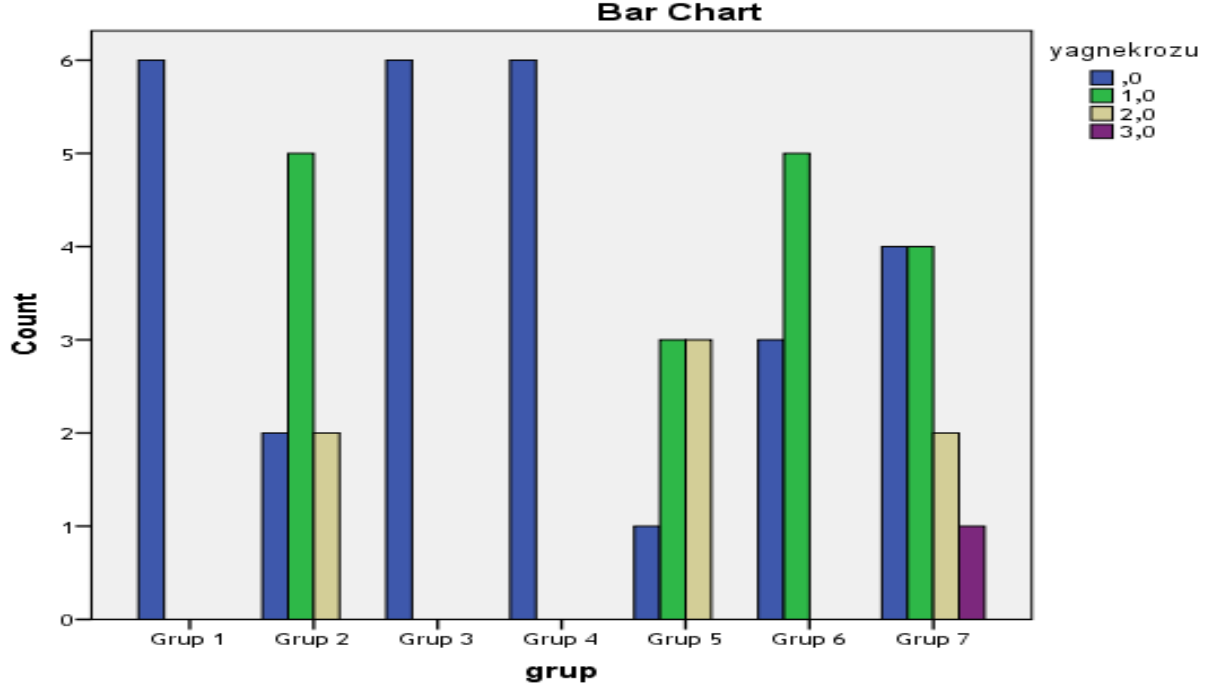
Şekil 4.5. Gruplar Arasında Pankreas Dokusundaki Kanamanın Dağılımı

Grupların pankreas dokusundaki parankim nekrozu skorlarına göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (p:0,001). Grup 1, 3 ve 4'te parankim nekrozu görülmemiştir, Grup 6'da daha az olmak üzere Grup 2, 5, 6 ve 7'de parankim nekrozu izlenmiştir. Anlamlığın hangi gruptan kaynaklandığına bakmak için Grup 1 ile diğer gruplar kıyaslandığında Grup 2, 5, 6 ve 7 ile arasında istatistiksel olarak fark izlendi (p: 0,001; p:0,001; p:0,02 ve p:0,001), diğer gruplarla arasında fark saptanmadı (p>0,05). Grup 2 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında, Grup 1, 3, 4 ve 6'da istatistiksel olarak anlamlı olarak parankim nekrozu daha azdı (p:0,001; p:0,001; p:0,001 ve p:0,002), diğer gruplar ile arasında fark saptanmadı (p>0,05).



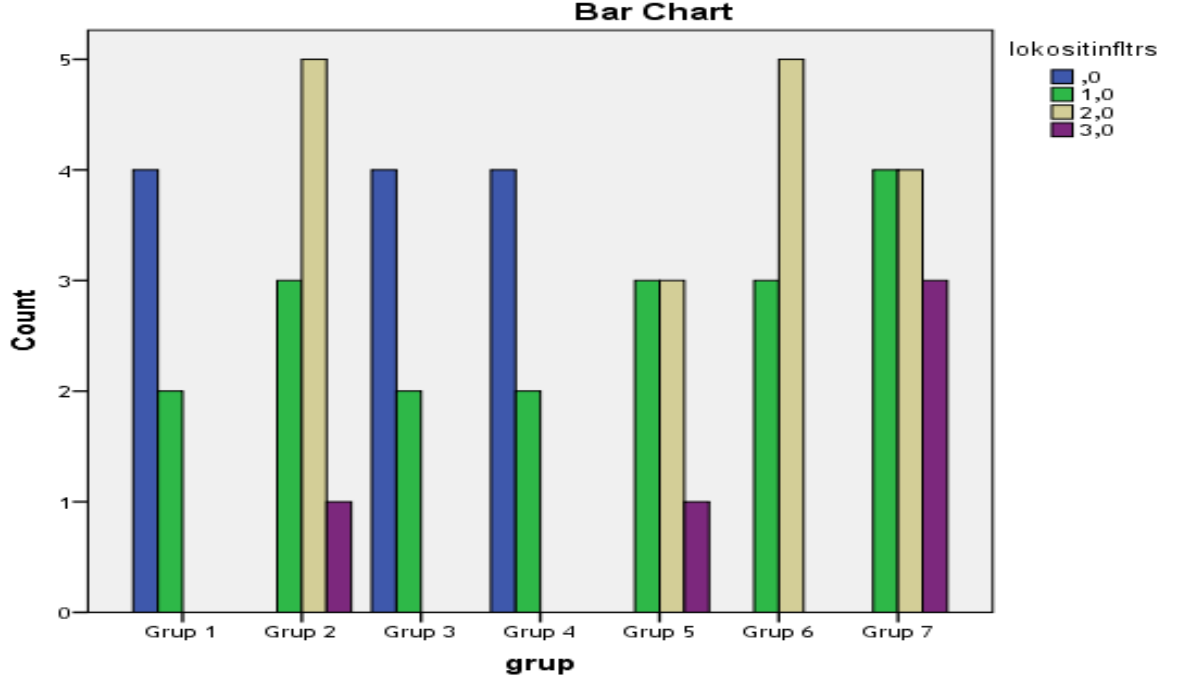
Şekil 4.6. Gruplar Arasında Pankreas Parankim Nekrozunun Dağılımı

Grupların pankreas dokusundaki yağ nekrozu skorlarına göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0,001$). Grup 1, 3 ve 4'te yağ nekrozu görülmemiştir, Grup 6'da daha az olmak üzere Grup 2, 5, 6 ve 7'de yağ nekrozu izlenmiştir. Anlamlığın hangi gruptan kaynaklandığına bakmak için Grup 1 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında, Grup 2, 5, 6 ve 7 ile arasında anlamlı fark izlendi ($p: 0,006$; $p:0,005$; $p:0,02$ ve $p:0,017$), diğer gruplarla ise arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 2 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında Grup 1, 3, 4 ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p: 0,006$; $p:0,006$; $p:0,006$), diğer gruplar ile arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).



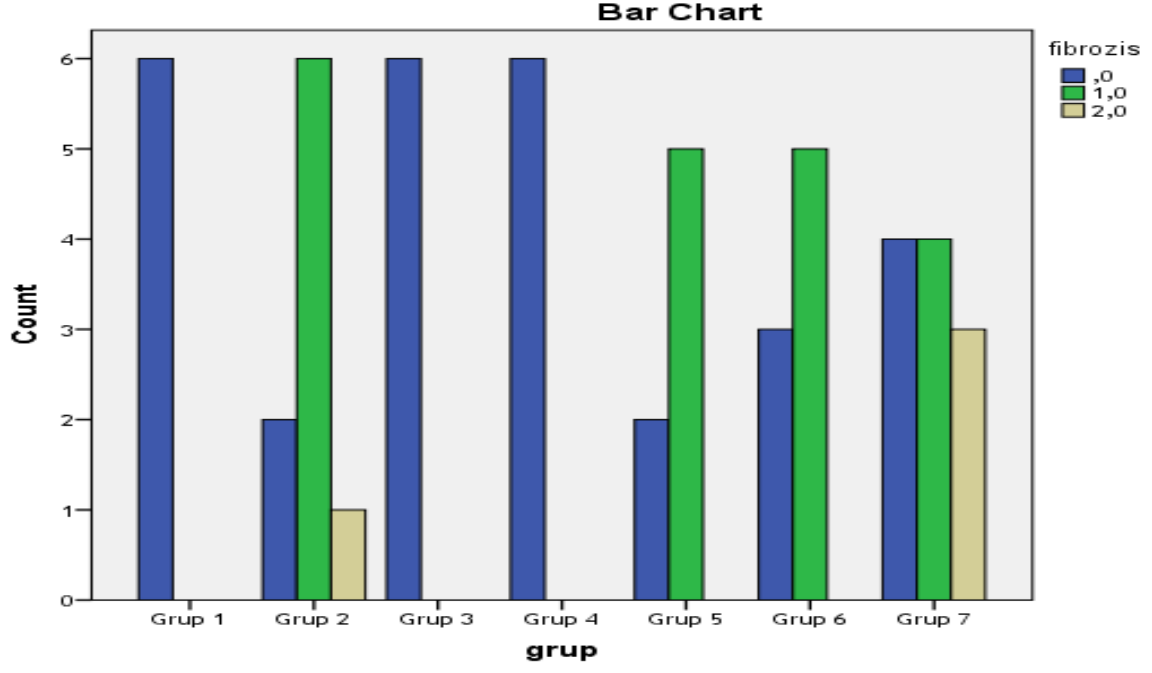
Şekil 4.7. Gruplar Arasında Pankreas Dokusundaki Yağ Nekrozu Dağılımı

Grupların pankreas dokusundaki lökosit infiltrasyonu skorlarına göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0,002$). Grup 1, 3 ve 4'te lökosit infiltrasyonu ya hiç görülmemiştir ya da birinci dereceden lökosit infiltrasyonu izlenmiştir, Grup 2, 5, 6 ve 7'de ikinci ve üçüncü dereceden lökosit infiltrasyonu izlenmiştir. Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına bakmak için, Grup 1 ile diğer gruplar kıyaslandığında Grup 2, 5, 6 ve 7 ile arasında istiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,003$; $p:0,007$; $p:0,004$ ve $p:0,002$), diğer gruplarla arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 2 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında Grup 1, 3 ve 4 ile arasında anlamlı fark saptandı ($p:0,003$; $p:0,003$ ve $p:0,003$), diğer gruplarla arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

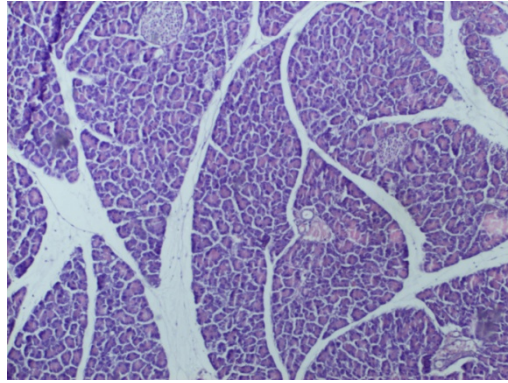


Şekil 4.8. Gruplar Arasındaki Pankreas Dokusu Lökosit İnfiltrasyonu Dağılımı

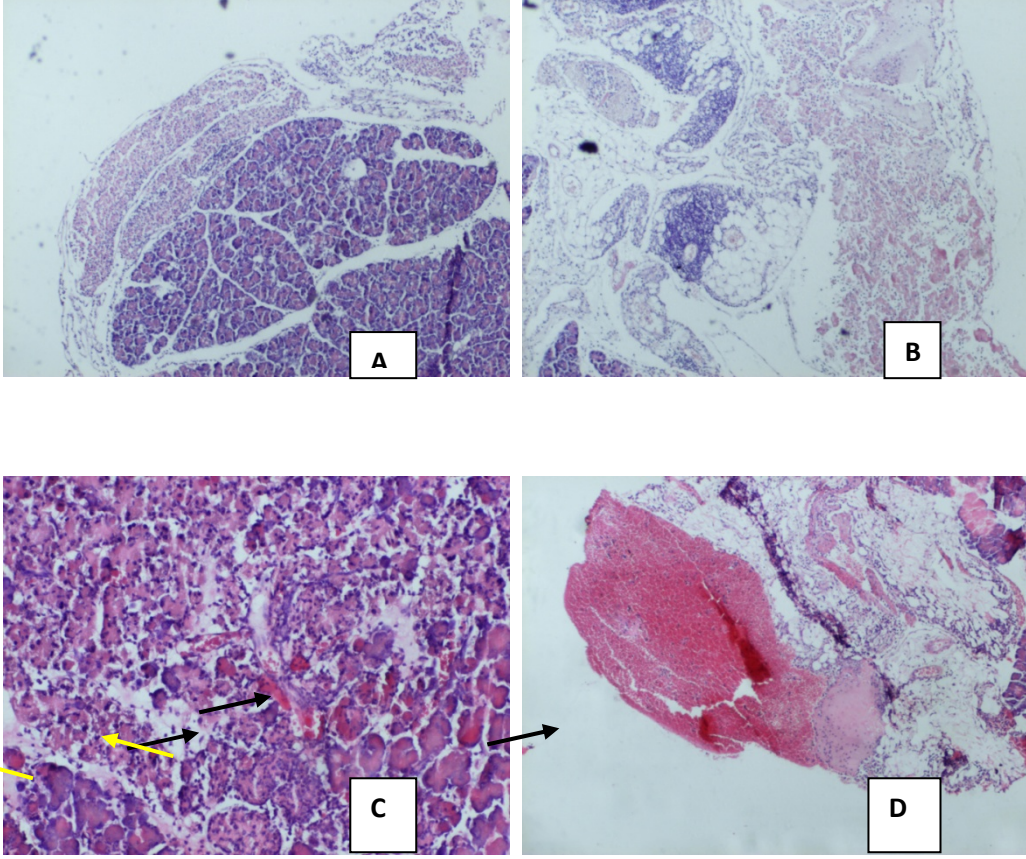
Grupların pankreas dokusundaki fibrozis skorlarına göre dağılımları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0,002$). Grup 1, 3 ve 4'te fibrozis izlenmemiştir, Grup 2, 5, 6 ve 7'de daha çok birinci dereceden fibrozis izlenmiştir. Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına bakmak için, Grup 1 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında Grup 2, 5, 6 ve 7 ile arasında anlamlı fark saptandı ($p:0,005$; $p:0,011$; $p:0,020$ ve $p:0,017$), diğer gruplarla arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 2 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında Grup 1, 3, 4 ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p:0,005$; $p:0,005$ ve $p:0,005$), diğer gruplarla arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).



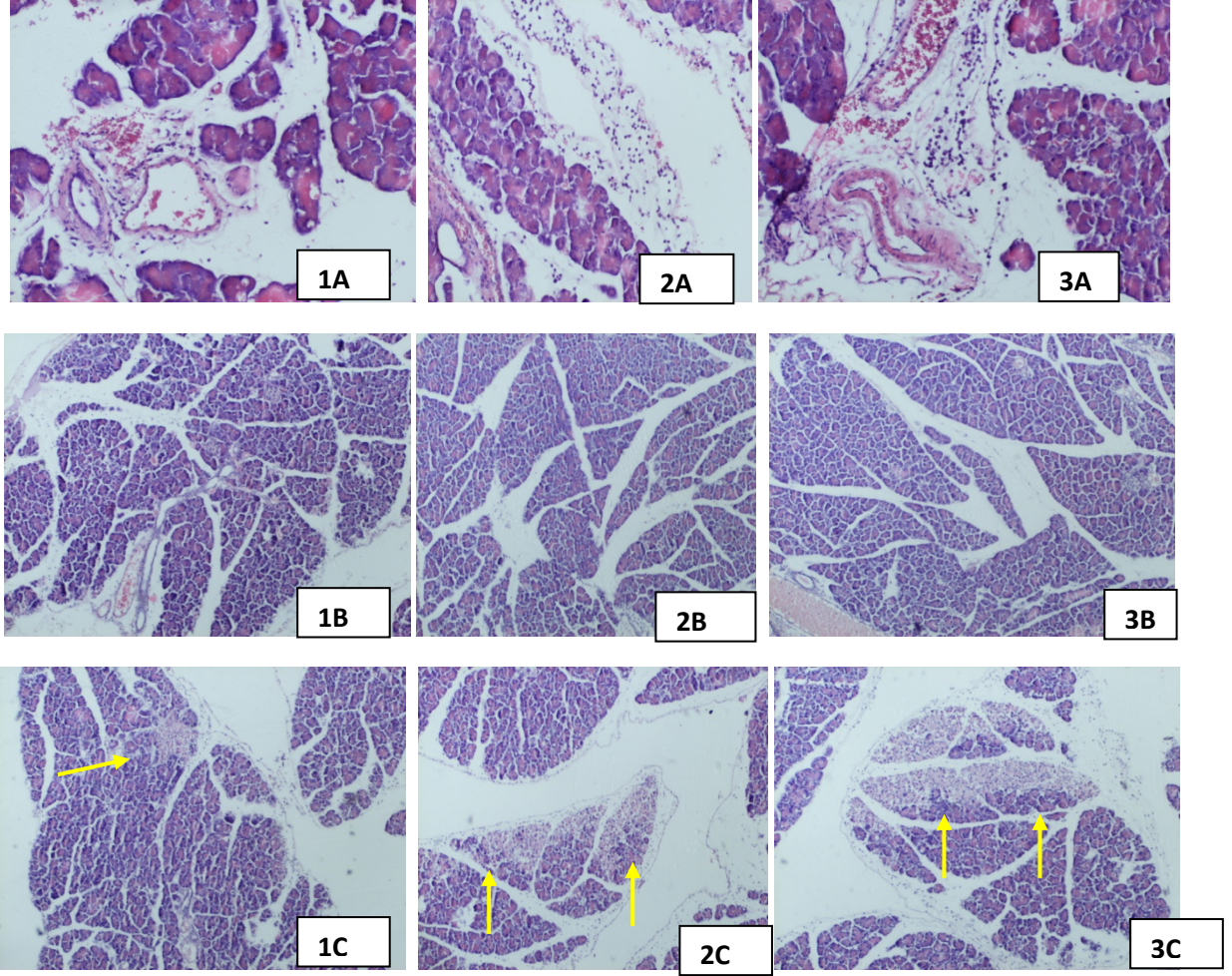
Şekil 4.9. Gruplar Arasındaki Pankreas Dokusu Fibrozis Dağılımı



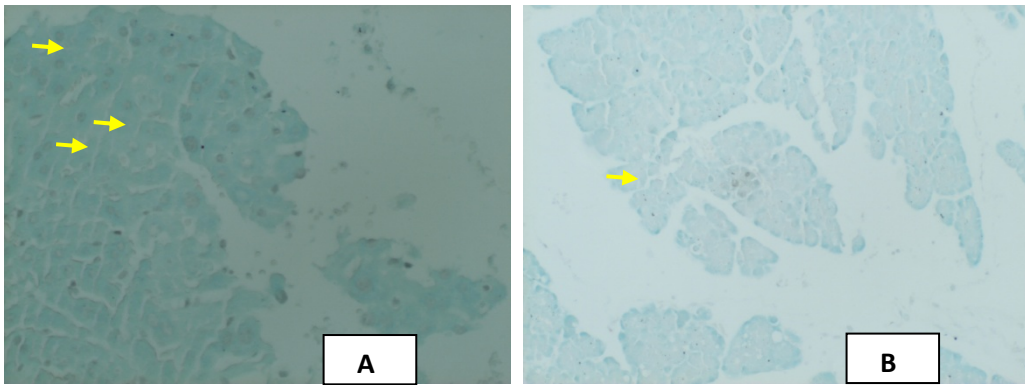
Şekil 4.10. Normal pankreasa ait ekzokrin ve endokrin yapılara ait (sarı ok) görünüm. Olguda Grade 1 ödem (interlobüler alan-kırmızı ok) mevcuttur (Hematoksilen&Eozin x40)



Şekil 4.11. Akut pankreatit grubu. A: geniş parankim nekrozu (ok), B: yağ nekrozu alanı (ok), C: nekroze alanda iltihabi hücreler (sarı ok) ve kanama sahaları (siyah ok), D: geniş kanama alanı (ok) görülmektedir. (resim A,B,D: Hematoksilen&Eozin x40, resim C: Hematoksilen&Eozin x100)



Şekil 4.12. DS+AP (1), OKT+AP (2) ve OKT+DS+AP (3) gruplara ait kanama ve enflamasyon (A), ödem (B) ve parankim nekrozuna (C-sarı oklar) ait resimler görülmektedir (A: Hematoksilen&Eozin x100, resim B-C: Hematoksilen&Eozin x40).



Şekil 4.13. İmmunhistokimyasal Apoptozis resimleri. A: AP grubuna ait, B: DS+AP grubuna ait. Apoptotik pozitif hücrelerin nüveleri kahverengi renkte görülmektedir. (TUNNEL metodu x100)

5. TARTIŞMA

Akut pankreatitin spesifik bir tedavisi yoktur. Bu durum, çok sayıda faktörün işine girdiği kompleks bir patofizyolojiyi düşündürür. Hastalığın patogenezindeki multiple basamakları hedef alan bir veya birden fazla teröpatik ajanın tek başına ya da kombinasyonunu içeren alternatif tedavi stratejileri araştırılmalıdır. Bu tedavi stratejilerini araştırma ve geliştirmekte caerulein ile indüklenmiş akut pankreatit modeli yaygın olarak kullanılan bir modeldir (68). Oktreotid, uzun etkili bir somatostatin analogudur, AP ile ilişkili çok sayıda çalışmada çalışılmıştır. Oktreotidin akut pankreatit tedavisinde kullanılmasındaki mantık çeşitli gözlemlere dayanır, bu gözlemler sonucunda deneysel indüklenen akut pankreatitte fokal pankreas doku nekrozunun ve lökosit infiltrasyonun derecesini azaltma yeteneğinden ve pankreatik egzokrin sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir (69, 70). Oktreotid, sfinkter Oddinin tonüsünü artırarak, duodenal içeriğin pankreatik kanala reflüsünü azaltarak post-ERCP pankreatitinin (PEP) tedavisi ve önlenmesinde de kullanılmıştır (71). Akut pankreatitte terapötik ajan açısından, insanlarda ve hayvanlarda oktreatidin pankreatik egzokrin sekresyon üzerindeki etkisi çok sayıda çalışmada çalışılmıştır (70, 72-79). Oktreatidin, bazal ve stimule egzokrin pankreatik sekresyonunun inhibisyonu ile akut pankreatiti iyileştirdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (80). Deneysel olarak indüklenmiş akut pankreatitte oktreatidin pankreası istirahette tutarak, lökosit infiltrasyonunun derecesini azaltarak ve fokal pankreatik doku nekrozunu sınırlayarak, akut pankreatit oluşturulan vakalarda, akut pankreatiti iyileştirdiği gösterilmiştir (70, 81). Fakat, somatostatin ve oktreatidin pankreatik egzokrin sekresyon üzerine etkisi ile ilgili yayınlar tutarsızdır ve çalışmalar sistemin kompleksliğini ve farklı türler ile konsantrasyonların kullanımını ve tedaviye başlama zamanının tedavi sonucunu etkilediğini vurgulamışlardır (70, 72, 82-86).

Bizim çalışmamızda, oktreatid+akut pankreatit grubunun, akut pankreatit grubu ile karşılaştırıldığında amilaz seviyesinde düşüş sağladığı, fakat bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözledik. Bu oktreatidin plazma enzim seviyelerini düşürme etkisindeki yetersizlik, benzer modeller kullanılan önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (75, 82, 83).

Fakat sorumlu mekanizmalar açık değildir. Jenkins ve arkadaşları tarafından mümkün olabilecek bir mekanizma önerilmiştir (87). Bu yazarlar oktreatid tarafından pankreatik enzim ve diğer bütün sıvıların başlangıç inhibisyonunu takiben, ilacın devam eden kullanımında, 4-5 saat içerisinde bütün sıvı sekresyonunun inhibisyonunun devam etmesine

rağmen, enzim seviyesinin ‘*kaçış fenomeni*’ ile sonuçlandığını öne sürmüşlerdir. Bu ‘*kaçış fenomeni*’ pankreatik amilaz sekresyonunun regulasyonunu içeren somatostatin reseptörlerinin desensitizasyonunu yansıtabileceğini söylemişlerdir. Bundan dolayı caerulein ile indüklenmiş endojen somatostatin salınımı, asiner hücre sekresyonunu regüle eden somatostatin reseptörlerini meşgul eder ve böylelikle oktreotidin bağlanmasını önleyerek akut pankreatit ile indüklenen enzim yüksekliğinde oktreotid tedavisi ile değişiklik gözlenmeyeceğini savunmuşlardır. Garvin ve arkadaşları tarafından diğer açıklanan mekanizma ise, oktreotidin kolesistokininin indüklediği amilaz sekresyonunu düşürmedeki yetersizlikten kaynaklanıyor olabileceğini öne sürmüşlerdir (88).

Oktreotidin safra yolu ligasyonu ile yapılan akut pankreatit modelinde pankreatik enzim yüksekliğini azalttığı gösterilmiştir (72). Sodyum taurokolat injeksiyonu ile yapılan deneysel çalışmalarda da serum biyokimyasal parametreleri, akut nekrotizan pankreatit grubuna göre anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir (83, 89, 90), bir başka çalışmada da oktreotidin biyokimyasal ve morfometrik değerlere etkisinin minimal olduğu gösterilmiştir (76). İskemi-reperfüzyonla yapılan deneysel akut pankreatitte oktreotidin lipaz seviyelerini anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir (91, 92).

Bir çalışmada oktreotidin, pankreatik asiner hücrelerdeki apoptozisi indüklediği ve böylelikle de inflamatuvar reaksiyonu azaltarak akut pankreatiti iyileştirdiği öne sürülmüştür, aynı çalışmada plazma amilaz seviyelerini düşürmede akut pankreatit grubu ile fark saptanmamıştır (93, 94). Bizim çalışmamızda, apoptozis akut pankreatit grubuna göre oktreotid+akut pankreatit grubunda daha düşük izlenmiş olup, ancak iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Sodyum taurokolat ile indüklenen akut pankreatitte pankreas enzimlerini düşürmede, pankreas dokusundaki ödemi azaltmada oktreotidin yararlı etkisi izlenmemiştir (95).

Oktreotid grubunda ödem akut pankreatit grubuna göre minimal daha hafif (93, 96), plazma amilaz seviyelerinde de minimal düşüş izlenmiştir (97). Bir başka çalışmada da oktreotidin plazma amilaz ve lipaz seviyeleri üzerine etkisinin olmadığı, pankreas myeloperoksidaz aktivitesi ve pankreas histopatolojisi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir

(68). Bizim çalışmamızda oktreotid+akut pankreatit grubunda akut pankreatit grubuna kıyasla ödemin daha fazla olduğu izlenmiş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,049).

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), araşidonik asitten prostaglandinler ve tromboksanların üretimini katalizleyen COX enziminin inhibitörüdürler. NSAİİ'nin deneysel akut pankreatit üzerine etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalar çelişkilidir ve bu çalışmalarda mortalite üzerine herhangi bir etkisi ortaya konulmamıştır (98-101). İnsanlarda akut pankreatit üzerine NSAİİ 'in terapötik etkisinin araştırıldığı çalışmada, indometazin ile plasebo grubu arasında serum amilaz ve kalsiyum değerleri açısından fark saptanmamış, indometazin grubunda analjezik ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiştir (102).

Deneysel akut pankreatit modelinde H₂S-salınımı diklofenak sodyum ile diklofenak sodyumun caerulein ile indüklenmiş akut pankreatit ve pankreatit ilişkili akciğer hasarı üzerine etkisi araştırıldığında; her iki ilaçta pankreatik hasara etkisinin olmadığı, H₂S-salınımı diklofenak sodyumun ise akciğer inflamasyonunu anlamlı olarak azalttığı, pankreatik hasara herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (103).

Şimdiye kadar birçok çalışmada, diklofenak sodyumun Post-ERCP pankreatitini azalttığı gösterilmiştir.(104-108), fakat oral diklofenak sodyumun PEP üzerine etkisi gösterilememiştir (109).

Bizim çalışmamızda diklofenak sodyumun apoptozisi azaltmada, histopatolojik olarak kanama ve parankim nekrozunu iyileştirmedeki etkisi akut pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi. Oktreotid ve kombinasyon grubunda ise apoptozis ortalama değerleri açısından akut pankreatit grubuyla herhangi bir fark saptanmadı. Diklofenak sodyum, oktreotid ve kombinasyon gruplarının serum amilaz, lipaz seviyelerini ve pankreas MPO aktivitesini azaltmada akut pankreatit grubuna göre fark saptanmadı. Oktreotid grubunda plazma amilaz seviyelerinde, diklofenak sodyum grubunda ise plazma lipaz seviyelerinde akut pankreatit grubuna göre düşüklük izlendi. Fakat bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Oktreotid, diklofenak sodyum ve kombinasyon grubunda pankreas MPO aktivitesi ortalama değerleri akut pankreatit grubundan düşüktü, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Anlamlılığın olmaması akut pankreatit grubundaki pankreas MPO aktivitesi değerlerindeki homojenizasyonun olmaması olabilir. Oktreotid ve kombinasyon grubunda histopatolojik iyileşme açısından akut pankreatit grubuna göre fark saptanmadı.

SONUÇLAR

Sonuç olarak, ucuz ve yan etki profili düşük olan diklofenak sodyumun akut pankreatit tedavisinde rutine girebilecek, yeni bir tedavi ajanı olabilir. Diklofenak sodyumun tek başına kullanımının, oktreotidin tek başına ya da diklofenak sodyum ile birlikte kullanımından, apoptozis değerlerini azaltmada ve histopatolojik skorları iyileştirmede daha iyi olduğunu gözledik. Oktreotidin tek başına ya da diklofenak sodyum ile kombinasyonunda ise akut pankreatitteki iyileşme üzerine etkisi gösterilememiştir. Oktreotid diklofenak sodyum ile kombine kullanıldığında, oktreotidin diklofenak sodyumun iyileştirici etkilerini ortadan kaldırdığı izlendi. Bu durum, ilaçların etki mekanizmalarındaki etkileşmeden kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle, özellikle ERCP öncesi hastalara profilaktik olarak diklofenak sodyumun verilmesinin faydalı olduğu ve bu amaçla kullanılabilceği sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

- 1- Ammann D, Warshaw AL. Acute Pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. Bockus Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia:W.B Saunders;1985.p.3993-7.
- 2- Leach SD, Gorelick FS, Modlin IM. Acute pancreatitis at its centenary: The contribution of Reginald Fitz. *Ann Surg* 1990; 212(1): 109-13.
- 3- Yeo CJ, Cameron JL. Exocrine pancreas. Ed: Townsend CM. Sabiston Textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice, 16th ed. W.B. Saunders Company 2001, 1112-43.
- 4- Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russell C, Sarr MG. Acute Pancreatitis. *The Pancreas* 1998; 4: 275-661.
- 5- Poch B, Gansauge F, Rau b, Wittel U, Gansauge S, Nüssler AK, Schoenberg M, Beger G: the role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: Mediators of local destruction and activators of inflammation. *FEBS Lett* 1999; 461: 268-72.
- 6- James R.A. Skipworth and Stephen P. Pereira. Acute Pancreatitis. Lippincott Williams & Wilkins 2008; 14(1): 172-8.
- 7- Küçüktülü U, Alhan E, Erçin C, Çinel A, Çalik A. Effects of octreotide on acute pancreatitis of varying severity in rats. *Eur J Surg* 1999; 165: 891-6.
- 8- Steer M. Primary intracellular events in pancreatitis. In: Büchler M, Uhl W, Friess H, Malfertheimer P. (eds). Acute pancreatitis, novel concepts in biology and treatment. Berlin-Vienna, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1999: 4-12.
- 9- Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis . *Lancet* 2003; 361: 1447-55.
- 10- William E. Fisher, Dana K. Andersen, Richard H. Bell, Ashok K. Saluja. Pancreas. In: F. Charles Brunicaardi, ed. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. 2005:p.1221-96.
- 11- Mann D, Hershman M, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81: 890-3.
- 12- Banerjee A, Kaul A, Bache E, Parberry A, Doran J, Nicholson M. An audit of fatal acute pankreatitis. *Postgrad Med J* 1995; 71: 472-5.
- 13- Grönroos J, Nylamo E. Mortality in acute pancreatitis in Turku University central Hospital 1971-1995. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46: 2572-4.

- 14- Zara Cooper, Stanley W. Ashley. The Pancreas. In: John L. Cameron, ed. Current Surgical Therapy 9th ed. 2008: p.473-80.
- 15- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med 1994; 330: 1198-210.
- 16- Barie P. A critical review of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Am J Surg 1996; 172(6): 38-43.
- 17- Bank S. Clinical course of acute pancreatitis: what has changed in recent years? In: Büchler M, Uhl W, Friess H, Malfertheimer P.(eds). Acute pancreatitis, novel concepts in biology and treatment. Berlin. Vienna, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1999: 163-9.
- 18- Deitch E, Goodman ER, Davies M. Multiple organ failure. Ann Surg 1992; 216: 117-34.
- 19- Heath D, Alexander D, Wilson C, Larvin M, Imrie C, McMahon M. Which complications of acute pancreatitis are most lethal? A prospective multicentre clinical study of 719 episodes. Gut 1995; 36: 470-8.
- 20- Gullo A, Berlot G. Ingredients of organ dysfunction or failure .World J Surg 1996; 20: 430-6.
- 21- Nathens A, Marshall J. Sepsis, SIRS, and MODS: What's in a name? World J Surg 1996 ; 20: 386-91.
- 22- Balakrishnan V, Philip M. Cytokines as predictors of severity in acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 1177-9.
- 23- McKay C, Evans S, Sinclair M, Carter C, Imrie C. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. Br J Surg 1999; 86:1302-6.
- 24- American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
- 25- Deitch EA, Goodman ER. Prevention of multiple organ failure. Surg Clin North Am 1999; 79: 1471-88.
- 26- Osman M, Jensen S. Acute pancreatitis: The pathophysiological role of cytokines and integrins. Dig Surg 1999; 16: 347-62.
- 27- Scott F, Gallagher, Colleen E, Jaffray, Michel M, Murr. In: Charles J. Yeo, ed. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 6th ed. 2007: 1296-309.
- 28- Rattner DW. Experimental models of acute pancreatitis and their relevance to human disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 219: 6.
- 29- Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R, editor. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; 1992. p.254-55.

- 30- John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitapevleri: 2000.
- 31- Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology 6th ed.London: W.B.Saunderscompany; 1981.
- 32- Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surgery 1995; 82; 6-13.
- 33- İskender Sayek. Pankreatit. In:İskender Sayek, ed. Temel Cerrahi. 3rd ed.chapter 145, p.1409-16.
- 34- Jennifer K.Carroll, Brian Herrick, Teresa Gipson. Journal of American Family Physician, Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and Treatment, May 15, 2007, vol 75/ No.10.
- 35- Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, Ashley SW, MC Fadden DW(Eds): Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton & Lange A Simon & Schuster Company, 1997. p.1899-915.
- 36- Leslie H. Blumgart, Jacques Belghiti, William R. Jarnagin, Ronald P. Dematteo. Surgery of the Liver, Biliary tract and Pancreas; 2007. pp.685-712.
- 37- Clavien P-A, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. Br J Surg 1989a; 76: 1234-43.
- 38- Neoptolemos J, Kemppainen E, Mayer J, Fitzpatrick J, Raraty M, Slavin J, Beger H-C, Hietaranta A, Puolakkainen P. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: multicentre study. Lancet 2000; 355: 1955-60.
- 39- Lerch M, Saluja A, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer M. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. Gastroenterology 1992; 103: 205-13.
- 40- Steer M. The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis Pancreas 1998; 17: 31-7.
- 41- Giroir B, Pancreatitis, cytokines, and SIRS: De Ja vu all over again? Crit Care Med 1999; 27: 680-1.
- 42- Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J Surg 1998; 175: 76-83.
- 43- Gross V, Leser H, Heinisch. İnflammatory mediators and cytokines- New aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis. Hepato-Gastroenterol 1993; 40: 522-30.
- 44- McKay C, Imrie C, Baxter J. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1996; 31(219): 32-6.

- 45- Widdison A, Cunningham S. Immune function early in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 633-6.
- 46- Ikei S, Ogawa M, Yamaguchi Y. Blood concentrations of polymorphonuclear leukocyte elastase and IL-6 are indicators for the occurrence of multiple organ failures at the early stage of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1274-83.
- 47- Lasser A. The mononuclear phagocytic system: a review. *Human Pathol* 1983; 14: 108-126.
- 48- Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988; 3: 105-12.
- 49- Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. *Temel Histoloji, İmmün Sistemin İşlev ve Bozuklukları*, 2007, 1st ed.p.21-62.
- 50- Acioli J, Isobe M, Kawasaki S. Early complement system activation and neutrophil priming in acute pancreatitis: Participation of trypsin. *Surgery* 1997;122: 909-17.
- 51- Davies M, Hagen P. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84: 920-35.
- 52- Schölmerich J, Schumichen C, Lausen M, Gross V, Leser H, Lay L, Farthmann E, Gerok W. Scintigraphic assessment of leukocyte infiltration in acute pancreatitis using technetium-99m-hexamethyl propylene amine oxine as leukocyte label. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 65-70.
- 53- Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. In: Zuiderma GD, ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 4th ed. W.B.Saunders Company 1996.p.18-37.
- 54- T.L.Bollen, H.C.Van Santvoort. M.G.Besselink. The Atlanta Classification of Acute Pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2008; 95: 6-21.
- 55- Pekmezci S, Sarıbeyoğlu K. Akut Pankreatit. In: Şirin F, ed. *Türkiye Klinikleri, Acil Cerrahi Özel Sayısı*, Vol 1, no:4.2005, s, 37-44.
- 56- Melli M, Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Kayaalp SO (ed), *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Hacettepe Taş Kitabevi Ankara*, 2005, 11. Baskı, 66. Konu 837-61.
- 57- Marbach P, Briner U, Lemaire M, Schweitzer A, Terasaki T. From somatostatin to sandostatin: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Metabolism* 1992 41: 2; 7-10.
- 58- Prelevic GM. Klinicka primena oktreetida (sandostatin) u endokrinologiji. *Med Pregl* 1993, 46: 9-10; 343-8.

- 59- Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC. Depot long-acting somatostatin analog (sandostatin-LAR) is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80:11; 3267-72.
- 60- Gyr KE, Meier R. Pharmacodynamics effect of sandostatin in the gastrointestinal tract. *Metabolism* 1992, 41: 9; 17-21.
- 61- Lemaire M, Azria M, Dannecker R, Marbach P, Schweitzer A, Maurer G. Disposition of octreotide a new synthetic somatostatin analogues in rats. *Drug Metab Dispos* 1989,17: 6; 699-703.
- 62- Kitano T, Zerwekh JE, Edwards ML, Usui Y, MD. Viscous carboxymethylcellulose in the prevention of epidural scar formation. *Spine* 1991, 16: 5; 820-3.
- 63- Chen F, O'Dorisio MS, Herman G, Hayes J, Malarkey WB, O'Dorisio TM. Mechanisms of acting of long-acting analogs of somatostatin. *Regul Pept* 1993, 44:3; 285-95.
- 64- Akut pankreatit modelleri, Pratik Uygulama, 4.Ulusal Deneysel Cerrahi Kongresi, Türk Cerrahi Derneği, 2007, GATA, Ankara. s.112-5.
- 65- Kim Hue Su, Christine Cuthbertson, And Prof Christopher Christophi. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB(Oxford)* 2006; 8(4): 264-86.
- 66- Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, G R. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 1982, 78: 206-9.
- 67- Mustafa Y, Senay T, Ozkan H, Ozlem O, Sima S, Tulay B, Nadir Y. Effects of etanercept on sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats. *Transtational Research* 2009; 154(5): 241-5.
- 68- Savio GB, Colin JC, Ann CS, James T, Gino TPS. Octreotide negates the benefit of galantide when used in the treatment of caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *HBP* 2010; 12: 403-11.
- 69- Uhl W, Anghelacopoulos SE, Friess H, Buchler MW. The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion*. 1999; 60: 23-31.
- 70- Zhu ZH, Holt S, el-Lbishi MS, Grady T, Taylor TV, Powers RE. A somatostatin analogue is protective against retrograde bile salt-induced pancreatitis in the rat. *Pancreas*. 1991; 6: 609-13.
- 71- Di Francesco V, Angelini G, Bovo P, Casarini MB, Filippini M, Vaona B, et al. Effect of octreotide on sphincter of Oddi motility in patients with acute recurrent pancreatitis: a manometric study. *Dig Dis Sci*. 1996; 41: 2392-6.
- 72- Baxter JN, Jenkins SA, Day DW, Roberts NB, Cowell DC, Mackie CR, et al. Effects of somatostatin and a long-acting somatostatin analogue on the prevention and

treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg.* 1985; 72: 382–5.

73- Chen CC, Wang SS, Tsay SH, Lee FY, Wu SL, Lu RH, et al. Effects of high dose octreotide on retrograde bile salt-induced pancreatitis in rats. *Peptides.* 1998; 19: 543–7.

74- Marton J, Szasz Z, Nagy Z, Jarmay K, Takacs T, Lonovics J, et al. Beneficial effect of octreotide treatment in acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol.* 1998; 24: 203–10.

75- Salem MZ, Cunha JE, Coelho AM, Sampietri SN, Machado MC, Penteado S, et al. Effects of octreotide pretreatment in experimental acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2003; 3: 164–8.

76- Sanchez J, Garcia JL, Gil JS, Oses AV, Coma del Corral MJ, Puerta CV, et al. Octreotide: effects in experimental severe acute pancreatitis. Analysis of survival, biochemical findings and histomorphometry. *Rev Esp Enferm Dig.* 1997; 89: 101–15.

77- Tulassay Z, Kisfalvi K, Papp M. The effect of the long-acting somatostatin analogue octreotide on caerulein-induced pancreatic injuries in rats. *Z Gastroenterol.* 1995; 33: 99–102.

78- Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12: 237–45.

79- Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51: 1–7.

80- Guan D, Maouyo D, Sarfati P, Morisset J. Effects of SMS 201-995 on basal and stimulated pancreatic secretion in rats. *Endocrinology.* 1990; 127: 298–304.

81- Gong Z, Yuan Y, Lou K, Tu S, Zhai Z, Xu J. Mechanisms of chinese herb emodin and somatostatin analogs on pancreatic regeneration in acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 2002; 25: 154-60.

82- Cindoruk M, Kayhan B, Gorgul A, Kandilci U. Comparison of the efficacy of the somatostatin analogue SMS 201-995 and electromagnetic fields in caerulein-induced pancreatitis in rats. *Curr Ther Res.* 2001; 62: 254–60.

83- Paran H, Klausner J, Siegal A, Graff E, Freund U, Kaplan O. Effect of the somatostatin analogue octreotide on experimental pancreatitis in rats. *J Surg Res.* 1996; 62: 201–6.

84- Ertuğrul K, Mehmet G, Husnu A, Mustafa S, Hatice T, Mehmet A. Is there a relationship between beginning time and efficiency of octreotide in the treatment of experimental acute pancreatitis. *J Korean Surg Soc.* 2012 ; 82(5): 296-301.

- 85- Li J, Wang R, Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis- basic and clinical studies for three decades. *Curr Pharm des.* 2011; 17: 1594-601.
- 86- Wenfer FA, Kilian M, Heukamp I, Foitzik T, Jacobi CA, Guski H, Schimke I, Müller JM. Effects of octreotide in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 1872-6.
- 87- Jenkins SA, Nott DM, Baxter JN. Fluctuations in the secretion of pancreatic enzymes between consecutive doses of octreotide: implications for the management of fistulae. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7: 255–8.
- 88- Garvin PJ, Burton FR, Reese JC, Dysarz FA, III, Lingle D, Niehoff ML, et al. Effect of somatostatin and octreotide acetate on OP-CCK-stimulated exocrine secretion in the denervated canine pancreas. *Pancreas* 1996; 13: 304–10.
- 89- Huang YX, Li WD, Jia L, Qiu JH, Jiang SM, Qu Y, Du H. Infliximab enhances the therapeutic effectiveness of octreotide on acute necrotizing pancreatitis in rat model. *Pancreas* 2012; 41: 849-54.
- 90- Meng TZ, Bi CC, Hong WS, Yue PJ, Fa JY, Xing Z, Roland A, Qi YZ. Continuous regional arterial infusion with fluorouracil and octreotide attenuates severe acute pancreatitis in a canine model. *PLoS One.* 2012; 7(5): e37347.
- 91- Woeste G, Wullstein C, Meyer S, Usadel KH, Hopt UT, Bechstein WO, von Dobschuetz E. Octreotide attenuates impaired microcirculation in postischemic pancreatitis when administered before induction of ischemia. *Transplantation.* 2008; 86: 961-7.
- 92- Hoffmann TF, Uhl E, Messmer K. Protective effect of the somatostatin analogue octreotide in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas.* 1996; 12: 286-93.
- 93- Yuan Y, Gong Z, Lou K, Tu S, Di Z, Xu J. Effects and mechanisms of somatostatin analogs on apoptosis of pancreatic acinar cells in acute pancreatitis in mice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16: 683-8.
- 94- Zhang X, Tian H, Chen H, Chen L, Yu B, Ma J. Effects of baicalin on inflammatory mediators and pancreatic acinar cell apoptosis in rats with severe acute pancreatitis. *J ResMed Sci* 2009; 14: 19-27.
- 95- Czakó L, Hegyi P, Takács T, Góg C, Farkas A, Mándy Y, Varga IS, Tiszlavicz L, Lonovics J. Effects of octreotide on acute necrotizing pancreatitis in rabbits. *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 2082-6.
- 96- You N, Tao K, Zhao W, Bao P, Li R, You H, Zhamg M, Gao Z, Gao Z, Dou K. Diphenhydramine modulates cytokines and induces apoptosis in experimental acute pancreatitis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2010; 32: 311-8.

- 97- Murayama KM, Drew JB, Joehl RJ. Does somatostatin analogue prevent experimental acute pancreatitis. *Arch Surg* 1990; 125: 1570-2.
- 98- Alhan E, Kalyoncu NI, Ercin C, Kural BV. Effects of the celecoxib on the acute necrotizing pancreatitis in rats. *Inflammation* 2004; 28: 303-9.
- 99- Coelle EF, Adham N, Elashoff J, Lewin K, Taylor IL. Effects of prostaglandin and indomethacin on diet-induced acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 1983; 85: 1307-12.
- 100- deAlmeida JL, Jukemura J, Coelha AM, Patzina RA, Machado MC, da Cunha JE. Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis. *Clinics* 2006; 61: 301-6.
- 101- Foitzik T, Hotz HG, Hotz B, Witting F, Buhr HJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2(COX-2) reduces prostaglandin E2 production and attenuates systemic disease sequelae in experimental pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1159-62.
- 102- Ebbelohj N, Friss J, Svendsen LB, Bulow S, Madsen P. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 798-800.
- 103- Bhatia M, Sidhapuriwala JN, Sparatore A, Moore PK. Treatment with H₂S-releasing diclofenac protects mice against acute pancreatitis-associated lung injury. *Shock* 2008; 29: 84-8.
- 104- Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003; 124: 1789-91.
- 105- Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 11-6.
- 106- Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3999-4004.
- 107- Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Beltsis A, Terzoudis S, Katsinelos T, Dimou E, Zavos C, Kaltsa A, Kountouras J. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy* 2012; 44: 53-9.
- 108- Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S, Oeda S, Sumida C, Akiyama T, Ario K, Fujimoto M, Tabuchi M, Noda T. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2012; 47: 912-7.

109- Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, Mc Henry L, Fogel EL, Sherman S, Schmidt S, Lazzall-Pannell L, Lehman GA. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 1126-32.