



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE ADALİMUMABİN TEDAVİYE
OLAN ETKİNLİĞİ**

Dr. Fevzi Fırat YALNIZ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cengiz PATA

İSTANBUL

2011

TEŞEKKÜR

Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan başhekimimiz Sn. Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl'e, uzmanlık eğitimimiz süresi boyunca her zaman teorik ve pratik bilgi ile deneyimlerini bizlerle paylaşarak iyi bir hekim olmamız için üstün gayretler sarf eden iki kıymetli hocam, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Cengiz Pata'ya ve Doç. Dr. Yusuf Ziya Erzin'e, tezimdeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Baki Ekçi'ye, eğitimimde emeği olan diğer kıymetli hocalarım; Sn. Prof. Dr. Sami Kartı'ya, Sn. Prof. Dr. Gülçin Kantarcı'ya, Sn. Prof. Dr. Yaşar Küçükardalı'ya, Sn. Doç. Dr. Başak Oyan Uluç'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Hasan Aydın'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Müge Bıçakcıgil'e, Sn. Yrd. Doç. Dr. Zehra Eren'e ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Ümit Akyüz'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluk ve arkadaşlıklarını esirgemeyen, tez çalışmalarımnda desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin özveri ile çalışan tüm hemşire, laborant, teknisyen ve personeline içten teşekkürlerimi sunarım.

Zor zamanlarımda desteklerini esirgemeyen, bana olan inançlarını her zaman hissettiğim sevgili anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Fevzi Fırat Yalnız

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER	3
TABLO DİZİNİ	5
RESİM DİZİNİ	6
KISALTMALAR DİZİNİ.....	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1 Tarihsel Bilgi.....	11
2.2 Embriyoloji	11
2.3 Histoloji.....	12
2.4 Anatomi.....	13
2.5 Fizyoloji	14
2.6 Akut Pankreatit.....	16
2.6.1 Hastalığın İnsidansı	16
2.6.2 Tanım.....	16
2.6.4 Patofizyoloji	19
2.6.5 Akut Pankreatit Nedenleri	20
2.6.6 Akut Pankreatitte Klinik Bulgular.....	22
2.6.7 Ayırıcı Tanı	23
2.6.8 Laboratuar Bulguları	24
2.6.9 Tanıda Kullanılabilecek Görüntüleme Yöntemleri	26
2.6.10 Akut Pankreatit Şiddetinin Belirteçleri	29
2.6.11 Skorelama Sistemleri.....	29
2.6.11 Tedavi	33
2.6.12 Akut Pankreatit Komplikasyonları	35
2.7 Adalimumab.....	36
2.8 Deneysel Akut Pankreatit Modelleri.....	36
3. MATERYAL VE METOD.....	42
3.1 Grupların Oluşturulması.....	42
3.2 Mikroskopik Skorelama ve Histoloji	46
3.3 Biyokimyasal İnceleme.....	47

3.4 İstatistiksel Değerlendirme.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	58
7. ÖZET	62
8. SUMMARY	64
9. KAYNAKLAR	66

TABLO DİZİNİ

1. Akut Pankreatitte Atlanta Kriterleri
2. Akut Pankreatit Nedenleri
3. Pankreatite Sebep Olabilen İlaçlar
4. Akut Pankreatit Ayırıcı Tanılar
5. Akut Pankreatitte Balthazar Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
6. Ranson Prognostik Kriterleri
7. APACHE II Prognostik Kriterleri
8. Akut Pankreatitin Komplikasyonları
9. Çalışma Gruplarının Oluşturulması
10. Histopatolojik Skorlama
11. Grupların Biyokimyasal ve Histopatolojik Analizi
12. Gruplara Göre Değişkenlerin Grafiği
13. Karşılaştırmalı İstatistiksel Anlam Analizi
14. Karşılaştırmalı p Değer Analizi

RESİM DİZİNİ

1. Denek İnsizyon Bölgesi
2. Denekte Ortak Safra ve Pankreas Kanalı
3. Normal Pankreas Dokusu
4. Pankreas Dokusunda Nekroz
5. Pankreas Dokusunda Kanama ve İnflamasyon
6. Pankreas Dokusunda Ödem

KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
ADA	Adalimumab
AP	Akut Pankreatit
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Nitrojeni
C	Kompleman
CFTR	Cytic fibrosis transmembrane conductance regulator
CRP	C Reaktif Protein
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
GDOC	Glikodeoksikolik asit
GI	Gastrointestinal
IFX	İnfliksimab

IL	İnterlökün
İP	İntraperitoneal
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
MRI	Manyetik Rezonans İnceleme
MS	Modifiye SHOP
PAF	Platelet Aktive edici Faktör
PAP	Pankreas İlişkili Protein
PP	Pankreatik Polipeptid
PSP	Pankreas Spesifik Protein
SHOP	Şiddetli Hiperstimulasyon Obstruktif Pankreatit
SNP	Şiddetli Nekrotizan Pankreatit
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TNF- α	Tümör Nekroze edici Faktör alfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal şartlar altında pankreas dokusunda inaktif olarak bulunan enzimlerin, çeşitli nedenlerle pankreas dokusu içerisinde aktif hale geçerek, pankreas dokusunu sindirmesi ve yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize hastalığa akut pankreatit denilmektedir.

Pankreatit, klinik ve histolojik olarak süresi ve şiddeti açısından çeşitlilik gösterir. Akut pankreatitli hastaların büyük çoğunluğunda, pankreasın interstisyel ödemi ile karakterize hafif pankreatit mevcuttur. Bu hastalarda ödeme bağlı olarak pankreas boyutları artmış olarak görülür, nekroz ise sadece mikroskopik düzeyde ve hafiftir. Pankreatik veya peripankreatik dokuda belirgin nekroz gelişimi ile seyreden hastalar ise ağır hastalardır. Sıklıkla organ yetmezlikleri tabloya eşlik eder ki mortalite 2.1-7.8% arasında bildirilmektedir (1).

Sahip olduğu yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile akut pankreatit günümüzde halen önemli bir sağlık problemi olmakla birlikte, yapılmış olan klinik ve deneysel çalışmalarda akut pankreatitin patogenezi ve tedavisi konusunda hala kesin görüşler ortaya konamamıştır.

Önceleri hastalığın tamamen, proteazların aktifleşerek doku hasarı oluşturmaya sekonder geliştiği düşünülmeğeken daha sonra bunun sadece bir tetikleyici olduğu ve inflamatuvar cevabın hastalık tablosunda önemli rolü olduğu vurgulanmaya başlanmıştır.

Akut pankreatitteki kritik olay, tripsinojenin pankreas içinde aktive olmasıdır. Oluşan tripsin, kompleman sistemini ve kallikrein-kinin kaskadıyla birlikte koagülasyon ve fibrinolizisi de aktive eder. Olaya karışan inflamatuvar sitokinlerin; oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) sistemik manifestasyonları ve komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Ratlar üzerinde oluşturulan akut pankreatit modellerindeki çalışmalarda moleküler düzeyde etkili olabileceği düşünülen birçok ajan tedavide denenmiş olmakla beraber, elimizde pankreatit tedavisinde kesin kabul görmüş bir ajan halen mevcut değildir.

İnflamasyonun tanımlanmış en önemli mediatörlerinden olan TNF alfa, akut pankreatit ve komplikasyonlarının gelişiminde de önemli rol oynamaktadır. Son 15 yılda, insanlarda çeşitli otoimmün hastalıklarda yaygın kullanım alanı bulan tümör nekroze edici faktör- alfa (TNF- α) inhibitörü infliksimab (IFX), kısıtlı sayıda, farklı deneysel akut pankreatit modelinde kullanılmış ve tedavi açısından ümit veren sonuçlar elde edilmiştir. Biz de bu çalışmamızda ratlarda oluşturulmuş akut pankreatit modelinde daha yeni bir tümör nekroze edici faktör- alfa (TNF- α) inhibitörü olan adalimumabın (ADA) etkinliğini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihsel Bilgi

İlk deneysel pankreatit modeli 1856 yılında Claude Bernard tarafından pankreas kanalına safra ve yağ asitleri enjekte edilmesi ile oluşturulmuştur (2). 1886'da Senn, pankreas absesi veya gangreninde cerrahi tedaviden bahsetmiştir (3). Akut pankreatitin doğru olarak ilk tanımlanması ve sınıflandırılması üç yıl sonra, 1889'da Fitz tarafından yapılmıştır (4). Hastalığı hemorajik, süpüratif ve gangrenöz olmak üzere üç tabloda sınıflandırmıştır. 1901'de Opie, akut pankreatitten ölmüş bir hastanın ampulla vaterisinde safra taşı bulunduğunu otopsi ile göstermiş dolayısı ile safra taşı pankreatiti hakkında ilk bilgileri vermiştir. Opie ve Halsted buradan yola çıkarak pankreatit etyopatogenezinde birleşik kanal teorisini ortaya atmışlardır. İlk defa Elman 1929'da serum amilaz düzeyi ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi göstermiştir (5). 1980 yılında bilgisayarlı tomografinin kullanılmaya başlanması ile nekrotizan pankreatit tanısında cerrahi eksplorasyon terk edilmiştir.

19. ve 20. yüzyılda etyopatogenezi aydınlatmayı amaçlayan çok sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmış, predispozan faktörler tanımlanmaya çalışılmıştır. Pankreatitin medikal tedavisinde birçok madde bu süre zarfında denenmiş, ancak bu tedaviler destek olmaktan ileri gidememişlerdir.

2.2 Embriyoloji

Pankreas gestasyonun dördüncü haftasında gelişmeye başlar. Dördüncü gestasyon haftasında embriyo yaklaşık 3-4 mm. boyutundadır. Pankreas bezi ön bağırsak olarak adlandırılan foreguttan, ventral ve dorsal iki ayrı tomurcuk halinde doğar. Ventral pankreas safra ağacı ile birlikte oluşur. Ventral pankreas kanalı Vaters papillası'ndan duodenuma ulaşmadan önce ana safra kanalı ile birleşir. Gelişimin ilerleyen dönemlerinde duodenum, uzun eksenini

etrafında saat yönünde döner, ventral pankreas ise dorsal pankreasla birleşmek üzere duodenumun arkasına geçer. İnsanların büyük çoğunluğunda dorsal ve ventral pankreas kanalı birleşerek Wirsung kanalı olarak adlandırılan ana pankreas kanalını teşkil eder. Dorsal pankreas kanalının arta kalan kısmı ise, Santorini kanalı olarak adlandırılan aksesuar pankreas kanalı olarak papilla vateri'nin 2,5 cm. proksimalinde duodenuma açılır. Pankreas divisum normal papulasyonun %5-11'inde görülür. Dorsal ve ventral pankreas kanalları arasında birleşme olmamasından kaynaklanan konjenital bir anomalidir. Akut pankreatit nedenleri arasında yer aldığı tartışmalı konjenital gelişim bozukluğudur (6).

2.3 Histoloji

Pankreas, sindirim enzimleri ve hormonları üreten ekzokrin ve endokrin fonksiyonları olan bir organdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Hormonlar ise Langerhans adacıkları olarak isimlendirilen endokrin doku hücreleri tarafından sentezlenir. Pankreasın baş, boyun ve korpus bölümlerinin salgılarını toplayan kanala Wirsung kanalı, başın bir bölümünün salgısını toplayan kanala ise Santorini kanalı adı verilir.

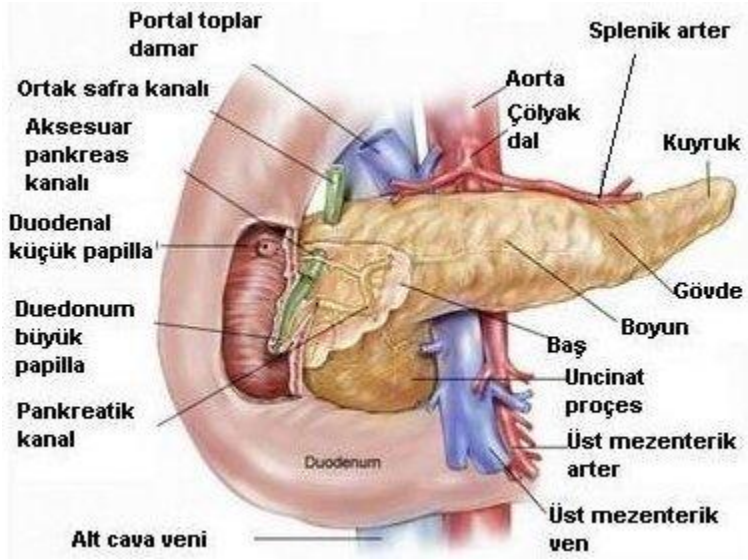
İnsan ekzokrin pankreası su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elaztaz ve amilaz'dır. Pankreas salgısı duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafında üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını düzenlerken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini düzenler (7).

2.4 Anatomi

Pankreas, birinci ve ikinci lomber vertebra hizasında, retroperitoneal yerleşimli bir salgı bezidir. Erişkin bireylerde ortalama olarak 70-110 gram ağırlığında, 12-20 cm. uzunluğunda, 3 cm. eninde ve 1-1.5 cm. kalınlığındadır. Pankreas bağ dokusu tarafından sıkıca sarılmış olmasına karşın gerçek bir kapsülü yoktur. Sağ yanında duodenum, sol yanında ise dalak olmak üzere retroperitoneal transvers yerleşimdedir. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir. Pankreas anatomik olarak baş, uncinate process, boyun, gövde ve kuyruk olarak beş kısma ayrılır. Arteriyel kan akımını ana hepatic arter, superior mezenterik arter ve splenic arterden almaktadır. Pankreasın venleri ise arterlere paralel olarak seyreder.

Innervasyonu sempatik ve parasempatik sistem tarafından gerçekleşir. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir.

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3.5 mm. çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır. %10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung küçüktür veya yoktur (8, 9)(Şekil-1).



Şekil-1: Pankreas Anatomisi

2.5 Fizyoloji

Ekzokrin Fonksiyon

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinistür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali ekzokrin salgı yapar. Bu salgının içinde 20'den çok sindirim enzimi vardır. Duodenumdaki asit özellikteki gastrik sıvı alkalen pankreas sıvısı ile nötralize olur. Böylece pankreas enzimlerinin aktive olacağı optimal pH sağlanır. Sindirim enzimlerinin sentezlendiği ve depolandığı yer pankreatik asiner hücrelerdir.

Pankreas enzimleri proteolitik (tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz ve elastaz), amilolitik (amilaz) ve lipolitikler (fosfolipaz A₂, kolipaz ve lipaz). Proteolitik enzimler ve fosfolipaz A₂ inaktif zimojenler olarak salgılanır. Zimojen granüllerinin asidik pH'ı ve düşük kalsiyum konsantrasyonu prematur aktivasyona engel olmaktadır. Bazı durumlarda bu koruyucu mekanizmalar hasar görür, intraselüler enzim aktivasyonu ve pankreas otodigesyonu dolayısı ile pankreatite sebebiyet verir.

Tripsin bu enzimlerin aktif formlarına dönüşmesinde anahtar rol oynar. Tripsinojen, duodenum fırçamsı kenar hücrelerinden salgılanan enterokinaz yardımı ile aktif form olan tripsine dönüşür. Tripsin, zincirleme olarak diğer proteolitik enzimlerin aktivasyonunu sağlar. Lipaz ve amilaz aktif enzimler olarak salgılanır. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde diğer vücut sistemlerinde olduğu gibi hormonal ve sinirsel olmak üzere iki ana mekanizma söz konusudur.

Hormonal kontrolün temel elemanları sekretin ve kolesistokinindir. Sekretin duodenumun asidifikasyonu sonucu ince bağırsaktaki yüzey epitel hücrelerinden salınmaktadır. Sekretin, bikarbonat salınımını kuvvetli biçimde uyarırken zayıf olarak enzim salınımını uyarılmaktadır. Kolesistokinin bir yandan pankreas enzimlerinin sekresyonunu diğer yandan oddi sfinkter relaksasyonu ve safra kesesi kontraksiyonunu uyarır.

Pankreatik enzimlerin sekresyonu feedback inhibisyon altındadır. Yüksek miktardaki tripsin düzeyleri kolesistokinin ve sekretin salınımını inhibe etmek sureti ile pankreatik sekresyonu sınırlar. Ekzokrin salgıda ikinci önemli, mekanizma ise vagal uyarıdır.

Endokrin fonksiyonu

Langerhans adacıkları pankreas içinde dağılmış halde bulunurlar. Glandın ağırlığının sadece 2% kadarını oluşturmalarına karşın toplam kan akımının 20%'sini alırlar. Adacıklarda 4 tip hücre vardır. A hücreleri glukagon, B hücreleri insülin, D hücreleri somatostatin, PP hücreleri ise pankreatik polipeptit salgılar. Hücrelerin 60%'ını insülin salgılayan, 20%'sini ise glukagon salgılayan hücreler oluşturmaktadır (10,11).

2.6 Akut Pankreatit

Akut pankreatit, karın ağrısı ve kanda yüksek pankreas enzimleri ile karakterize, pankreasın inflamatuvar hastalığıdır. Bu duruma sebep olan birkaç durum tanımlanmış olmasına karşın hastalığın patogenezi net değildir.

2.6.1 Hastalığın İnsidansı

Akut pankreatit insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalarda her 100.000 kişide 4.8-38 arasında değişkenlik göstermektedir (12-14). Bunun nedeni hafif vakaların gözden kaçırılması, ağır vakaların ise 10% kadarının tanı almadan şiddetli pankreatit dolayısı ile kaybedilmesidir (15).

2.6.2 Tanım

Birçok uzman 1992 yılında Atlanta Sempozyumunda tarif edilen akut pankreatit tanısını kullanmaktadır (Tablo-1) (16). Bu tanıma göre pankreasın ve sınırlı bölgesel dokuların veya uzak organ sistemlerinin akut inflamasyonuna akut pankreatit denilmektedir.

Klinik olarak 3 kriterin 2'sinin bulunması pankreatit tanısını koydurur (17). Bu kriterler 1) hastada tipik sırta kuşak tarzında yayılabilen epigastrik ağrı varlığı, 2) serum amilaz veya lipaz değerlerinin normalin üç kat üzerine çıkması, 3) Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile tariflenmiş tipik görünümüdür. Pankreatitler akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır.

Akut pankreatit hastaları ise hafif ve şiddetli pankreatit olmak üzere ikiye ayrılır. Hafif akut pankreatitte görüntüleme interstisyel (ödematöz) pankreatit görünümü mevcuttur. Bu grupta ekstrapankreatik organ tutulumu olmaz, hastalar sorunsuz olarak iyileşir. Şiddetli pankreatitte ise organ yetmezliği ve/veya nekroz, apse veya psödokist gibi lokal komplikasyonlar

mevcuttur. Atlanta kriterlerinde şiddetli pankreatit; organ yetmezliğinin mevcudiyeti veya kontrastlı BT’de pankreas nekrozunun varlığı olarak tanımlanmaktadır (Tablo-1).

Tablo-1 Şiddetli Akut Pankreatitte Atlanta Kriterleri

Şiddetli Akut Pankreatitte Atlanta Kriterleri	
<i>Organ Yetmezliği</i>	
a.	Şok: Sistolik kan basıncı <90 mm Hg
b.	Pulmoner Yetmezlik: PaO ₂ ≤60 mm Hg
c.	Renal Yetmezlik: Serum Kreatinin >2 mm/dL
d.	Gastrointestinal Kanama: >500 mL/24 saat
<i>Lokal Komplikasyonlar</i>	
a.	Nekroz
b.	Abse
c.	Psodokist
<i>Erken Prognostik Göstergeler</i>	
a.	Ranson Kriterleri
b.	APACHE-II skoru

Akut pankreatit gidişatını iki farklı safhaya ayırabiliriz. Birinci safhada inflamatuvar bir süreç söz konusudur. Genellikle 1 hafta kadar sürer. Bu safhada hastalığın şiddetini belirlemede ekstrapankreatik organ yetmezliği belirleyicidir. Bu zaman zarfında infeksiyöz komplikasyonlar beklenmez. Ateş, taşikardi, hipotansiyon, respiratuvar distres ve lökositoz tipik olarak SIRS ile ilintilidir. Bu sürece birçok sitokin katkıda bulunur. Bunlar platelet aktive edici faktör, TNF- α ve çeşitli interlekinlerdir. İnflamasyon neticesinde değişik derecelerde pankreatik ve peripankreatik iskemi veya ödem gelişir. Bunlar resorbe olabilir veya geri dönüşümsüz nekroz ve likefaksiyona veya parankim içi veya peripankreatik dokuda sıvı koleksiyonlarına sebep olur. Pankreatik veya peripankreatik hasar ekstrapankreatik organ yetmezliği ile koreledir. Ancak bazen pankreatik nekrozdaki bağımsız organ yetmezliği gelişebilir (18,19).

Hastaların %75-80’inde hastalık bu safhada (interstisyel pankreatit) rezolüsyona gider. %25’inde ise hastalık haftalar-aylar sürecek olan nekrotizan pankreatit safhasına ilerler. Steril

nekroza sekonder organ yetmezliği, infekte nekroz gelişimi veya cerrahi müdahaleye bağlı komplikasyonlar mevcudiyetinde mortalite belirgin olarak artar (20,21,22). Mortalitede iki tepe nokta mevcuttur. ABD ve Avrupa'da yapılan birçok çalışmada ölümlerin yarısının ilk iki hafta içinde olduğu belirlenmiştir. Yaşlı ve komorbid hastalıkları olan bireyler genç bireylere kıyasla daha yüksek mortaliteye sahiptir. Şiddetli nekrotizan pankreatit sonrası hayatta kalan bireylerde ana pankreas kanalında striktür ve dolayısı ile obstruktif kronik pankreatit gelişebilmektedir (23).

2.6.3 Patogenez

Hastalıkta başlangıç aşaması, asiner hücrelerde tripsinojenin aktif hale geçmesidir. Sonrasında tripsin, proenzimlerin aktif formlarına dönüşü katalizler. Bu proenzimler tripsinojen, elastaz, fosfolipaz A2 ve karboksipeptidazdır. Bunun yanında tripsin kompleman ve kinin sistemlerini de aktive eder. Aktif hale geçmiş enzimler pankreas otodijesyonuna sebebiyet verir ve daha fazla proenzimin aktif forma geçişini katalizler. Normal şartlarda az miktarda tripsinojen pankreas içinde spontan olarak aktif hale gelebilir ancak intrapankreatik mekanizmalar hızlıca aktif haldeki tripsini ortadan kaldırır.

Hereditör pankreatite sebep olan genetik mutasyonların tanımlanması, akut pankreatit patogenezinde intrapankreatik zimogen aktivasyonu hipotezine destek vermiştir (24,25). Hereditör pankreatitteki mutant tripsin (genellikle R122H veya N29I mutasyonu) lizise karşı direnç veya prematur aktivasyona sebep olmaktadır. Bunların sonucunda pankreatik otodijesyon ve akut pankreatit atakları gelişmektedir (26,27). CFTR (Cytic fibrosis transmembrane conductance regulator) gen mutasyonu pankreatit gelişiminde sorgulanmaktadır. Bu gende meydana gelen homozigot mutasyonlar konsantre, yapışkan asidik salgının pankreas duktal obstruksiyonuna ve infantil dönemde pankreas yetmezliğine sebebiyet vermektedir. Pankreatite

sebeplerden üçüncü genetik bozukluk ise SPINK1 gen mutasyonudur (28). SPINK1, prematür olarak aktive olmuş tripsini inhibe ederek pankreatik asiner hücreleri korur.

Safra taşı ilişkili pankreatit patogenezi ise net değildir. Safra taşı ilişkili pankreatiti başlatan mekanizmalar safra kanalının pankreas kanalına reflüsü (29, 30) veya ampullanın taş veya taşın geçişi sonrasında ödem dolayısıyla ile obstrüksiyonudur (31).

2.6.4 Patofizyoloji

Akut pankreatit patofizyolojisi lokal asiner hasar ile başlamaktadır. Eğer kontrol altına alınamazsa lokal inflamatuvar komplikasyona, sistemik cevap ve sepsise kadar ilerleyebilir. Patofizyolojik mekanizmalar, mikrosirkülatuar hasar, lökosit kemoatraksiyonu, pro ve anti-inflamatuvar sitokin salınımı, oksidatif stres, pankreas salgısının sızması, pankreas ve sistemik dolaşıma bakterial translokasyon olarak sayılabilir.

Pankreas enzimlerinin salınması, vasküler endotel, interstisyum ve asiner hücre hasarına sebep olur (32-34). Asiner hasar, ilerleyen dönemlerde inflamatuvar cevabın artışına katkıda bulunacak endotelial adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış yapar (örn:VCAM1) (35). Deneysel akut pankreatit erken dönemlerinde vazokonstriksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma ve progresif iskemi gözlenir. Bütün bu değişiklikler vasküler permeabiliteyi artırarak pankreas bezinde ödeme sebep olurlar (ödematoz veya interstisyel pankreatit). Vasküler hasar lokal mikrosirkülasyonda bozulma ve pankreatik hasar artışına katkıda bulunur. İnsan ve hayvanlarda akut pankreatit erken dönemlerinde kompleman aktivasyonunu takiben salınan C5a, makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonuna neden olur (36-38). Aktive olmuş granulosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinler salgılanır. Bunlar TNF- α , IL1, IL6 ve IL8 ile platelet aktive edici faktördür (PAF).

Proinflamatuvar sitokin salınımını inflamasyonu önlemeye yönelik IL-2, IL-10, IL-11 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı takip eder (37).

Bazı şiddetli pankreatit vakalarında sistemik komplikasyonlar gelişir. Bunlar ateş, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), plevral efüzyon, renal yetmezlik, şok, myokard depresyonu ve metabolik komplikasyonlardır. SIRS akut pankreatit vakalarında sıktır. SIRS'ın mediatörleri muhtemelen portal dolaşıma salınan aktive pankreas enzimleri (fosfolipaz, elastaz, tripsin) ve sitokinlerdir (TNF, PAF). Karaciğere ulaşan sitokinler Kupffer hücrelerini aktive ederler ki sonrasında sitokinlerin hepatik ekspresyonu ve sistemik dolaşıma sekresyonu tetiklenir. Bu sitokinlerin dolaşımda artması akut faz proteinleri olan IL-6 ve C reaktif protein (CRP) artışına ve muhtemelen de SIRS'a neden olmaktadır.

ARDS ise büyük olasılıkla aktive fosfolipaz A (lesitinaz) ile oluşmaktadır. Bu madde akciğerde surfaktanın ana komponentlerinden olan lesitini sindirir. Akut pankreatitte görülen hipovolemi ve hipotansiyon ise akut renal yetmezliği açıklar. Myokard depresyonu ve şok, dolaşımdaki yüksek vazoaktif peptidler ve myokard depresan faktöre sekonder gelişmektedir. Metabolik komplikasyonlar olarak hipokalsemi, hiperlipidemi, ketoasidozun eşlik ettiği veya etmediği hiperglisemi ve hipoglisemidir. Oluşan hipokalsemi birçok nedene bağlıdır. Bunlardan en önemlisi ise hipoalbumemidir.

2.6.5 Akut Pankreatit Nedenleri

Birçok durum değişik derecelerde akut pankreatitte sebebiyet verebilir (Tablo-2 ve Tablo 3). Yapılan çalışmalarda safra kesesi taşları ve alkol kullanımının akut pankreatit nedenlerinin %70'ine sebep olduğu görülmüştür.

Tablo-2 Akut Pankreatit Nedenleri

Akut Pankreatit Nedenleri	
<i>Obstruktif</i>	<i>Metabolik</i>
Safra taşları	Hipertrigliseridemi
Tümörler	Hiperkalsemi
Parazitler	<i>Enfeksiyonla ilişkili Nedenler</i>
Duodenal divertikül	<i>Vasküler</i>
Annular pankreas	Vaskülit
Koledokosel	Pankreas damarlarına emboli
Diğer	Hipotansiyon
<i>Alkol/Diğer toksinler/ilaçlar</i>	<i>Travma</i>
Etil alkol	<i>Post-ERCP</i>
Akrep zehiri	<i>Heredite/Genetik</i>
Metil alkol	<i>Tartışmalı</i>
Organofosfor insektisitler	Pankreas divisum
İlaçlar	Sfinkter Oddi disfonksiyonu
	<i>İdiopatik</i>

Tablo-3 Pankreatite Sebep Olabilen İlaçlar

Pankreatite Sebep Olabilen İlaçlar	
Asetominofen	Kaptopril
Alfametildopa	Karbimazol
5-Aminosalisilik asit bileşikleri	Klozapin
L-Asparaginaz	Kodein
Azathiopirin	Lamivudin
Benazepril	Lozartan
Dapson	Metimazol
Didanozin	Metronidazol
Enalapril	Östrojen
Eritromisin	Pravastatin
Fluvastatin	Prokainamide
Furosemid	Simetidin
Hidrokortizon	Simvastatin
Hidroklorotiazit	Tetrasiklin
İfosfamid	Trimetoprim-sulfametoksazol
İzoniazid	Valproik asit

2.6.6 Akut Pankreatitte Klinik Bulgular

Hikaye

Birçok hastada atak anında karın ağrısı mevcuttur. Genellikle tüm batında lokalize bir ağrıdır. Ancak epigastrium, sağ üst kadrın veya nadiren sol tarafta hissedilebilir. Ağrı ani olarak başlar ancak perforasyondaki kadar da hızlı bir başlangıcı yoktur. Çoğunlukla 10-20 dakika içinde maksimum şiddetine ulaşır. Ağrı kalıcıdır, şiddeti orta düzeyden çok şiddetliye kadar değişkenlik gösterir. Hastanın pozisyon değişimleriyle ağrı şiddetinde değişiklik olabilir. Hastaların yarısında ağrı kuşak tarzındadır ve sırta yayılımı mevcuttur. Birkaç saatlik sürenin ardından ağrının kesilmesi pankreatit tanısından uzaklaştırır. % 5-10 vakada ağrı yoktur ve bu vakalar çoğunlukla fatal seyrederek (15). Hastaların %90'ında bulantı ve kusma şikayeti mevcuttur. Kusma şiddetli ağrıya sekonder veya posterior gastrik duvar inflamasyonuna sekonder olabilir.

Fizik Muayene

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

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

Genellikle nabız 100-150 atım/dk'dir. Kan basıncı erken dönemde normalden yüksek olsa da, üçüncü boşluğa sıvı ekstrevasyona bağlı hipovolemi geliştiğinde normalden düşük olarak ölçülür. Yine erken dönemlerde normal sınırlarda olan vücut ısısı bir ile üç gün içinde 40 C'ye kadar yükselebilir. Ateş yüksekliğinin nedeni retroperitonyal inflamasyon ve pankreastan salınan inflamatuvar mediatörlerdir (39).

Dispne mevcutsa, plevral efüzyon, ateletazi, ARDS veya konjestif kalp yetmezliğine göz önüne alınmalıdır.

2.6.7 Ayırıcı Tanı

Bilier kolik ağrısı pankreatit ağrısını taklit edebilir. Sıklıkla şiddetli ve epigastrik lokasyonludur ancak saatler içerisinde geriler. Perfore ülser ağrısı ani başlangıçlı ve difüz bir ağrıdır. Fizik muayenede rijit abdomen mevcuttur. Ağrı hareketle artar. Bulantı ve kusma

mevcuttur ancak ağrının başlaması ile kaybolur. Mezenterik iskemide ise başvuran hastanın tipik profili, yaşlı, disritmi veya aterosklerotik kalp hastalığına sahip bireydir. Kanlı ishal, bulantı ve kusma presentasyonda öne çıkar. Batın hassasiyeti hafif veya orta şiddettedir. Ayırıcı tanıda diğer hastalıklar Tablo-4’te özetlenmiştir.

Tablo-4 Akut Pankreatit Ayırıcı Tanılar

Akut Pankreatit Ayırıcı Tanılar
Bilier kolik
Akut kolesistit
İçer boş organ perforasyonu (peptik ülser perforasyonu)
Mezenter iskemide veya enfarkt
İntestinal obstruksiyon
İnferior myokard enfarktüsü
Disekan aort anevrizması
Ektopik gebelik

2.6.8 Laboratuvar Bulguları

Genel olarak serum amilaz ve/veya lipaz değerlerinin normalin 3 katının üzerinde olması akut pankreatit tanısını koydurur.

Serum Amilazı

Sağlıklı bir insanda serum amilazının 40%'ını pankreas kalanını ise tükrük bezi salgıları oluşturur. Akut pankreatit tanısında ucuz ve kolay sonuç veren bir test olması dolayısıyla en sık serum amilazı istenir. İlk 6-12 saatlik sürede serumda düzeyleri yükselir, hızla da serumdan temizlenir (yarı ömrü 10 saattir). Ataklarda ilk gün enzim yüksek bulunur ve 3-5 gün yüksek kalır. Sensitivitesi 85%'nin üzerindedir ancak fatal pankreatit (15), hafif ataklar, kronik pankreatit hastasındaki akut atakta ve iyileşme döneminde normal veya minimal yüksek bulunabilir. Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatitlerde amilaz hatalı olarak normal bulunabilir (40). Akut pankreatitte serum amilaz değerleri normalin 2 veya 3 katının üzerindedir. Diğer

hiperamilazemi nedenlerinde genellikle bu seviyenin altındadır (41). Ancak seviyeler için kesin bir ayırım yoktur. Yüksek amilaz düzeyleri tanı koydurucu olmaktan çok tanıyı desteklemektedir. Buna ilaveten bazı insanlarda herhangi bir klinik olmaksızın persistan hiperamilazemi mevcuttur. Bunun sebebi ailesel pankreatik hiperamilazemi veya makroamilazemidir (41). Hiperamilazemiye sebep olan nonpankreatik durumlar arasında, amilaz salgısı yapan (tükürük bezi, fallop tüpleri vb.) organların hastalıkları sayılabilir. Overin papillar kistadenokarsinoması, benign over kisti, akciğer kanseri gibi solid lezyonlar tükürük amilazı salgırlar ve bu gibi durumlarda hiperamilazemi gözlenir. İntestinal enfarkt veya organ perforasyonlarında yine amilaz yüksekliği saptanabilir. Böbrek yetmezliğinde enzimin seviyesi normalin 4-5 katına kadar çıkabilir (42).

Amilazüri olmaksızın enzimin kronik yüksekliği makroamilazemide gözlenir. Bu durumda, serum amilazı immunglobulinlere veya anormal serum proteinlerine bağlanarak renal glomerüllerde filtre edilemeyecek büyüklükte kompleksler oluşturur (43).

Serum Lipaz

Serum lipazının tanı sensitivitesi amilaza benzerdir ve %85-100 arasındadır (41). Ancak serum lipazının spesifitesi daha yüksektir. Amilaz düzeylerinin arttığı tükürük bezi bozuklukları ve tümörleri, jinekolojik durumlar ve makroamilazemi gibi durumlarda normal bulunur. Hastalığın ilk gününde seviyesi yüksek olarak bulunur ve amilazdan daha uzun süre yüksek olarak kalır (44). Spesifitesi amilazdan yüksek olmasına rağmen, bazı aynı klinik durumlarda düşüktür. Bunlardan biri böbrek yetmezliğidir. Tıpkı amilaz gibi intraabdominal perforasyon vb. patolojilerde normalin 3 katından az artar. Kimi klinisyenler amilaz kadar sensitif ancak ondan daha spesifik olması dolayısı ile lipazı tanısal açıdan daha değerli bulmaktadır. Ancak bu konuda görüş birliği mevcut değildir (45).

Diğer Pankreas Enzimleri

Akut pankreatit esnasında, amilaz ve lipaz gibi diğer pankreas enzimleri de sistemik dolaşıma geçmektedir ve tanıda kullanılabilirler. Bunlar PLA₂, tripsin/tripsinojen, karboksilester lipaz, karboksipeptidaz A, kolipaz, elastaz ve ribonukleazdır. Çoğu rutin olarak kullanılmaz ve hiçbiri amilaz veya lipaza tanıda üstün değildir.

Diğer Kan ve İdrar Testleri

Pankreas ilişkili protein (PAP) bir heat şok proteindir. Normal pankreasta bulunmaz. Akut pankreatitte ise serumda ölçülebilir. PAP veya pankreas spesifik protein (PSP) ölçümünün konvansiyonel testlere üstünlüğü yoktur (46) ancak akut pankreatit tanısında amilaza eşdeğerdir. Akut pankreatitte methemalbumin seviyesi artmaktadır. Ancak intestinal enfarkt gibi ciddi intraabdominal hadiselerde de seviyesi arttığından dolayı kullanımını sınırlıdır.

Standart Kan Testleri

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

2.6.9 Tanıda Kullanılabilecek Görüntüleme Yöntemleri

Düz Batın Grafisi

Şiddetli kliniklerde ince bağırsak segmentlerinde lokalize ileus (sentinel loop) veya kolon cut-off belirtisi olabilir. Düz grafiler etyoloji ve hastalığın şiddeti hakkında bilgi verir. Kalsifiye

safrta taşları (safrta taşına bağlı pankreatit), pankreatik taşlar veya kalsifikasyon (kronik pankreatit) gözlenebilir. Retroperitoneal bölgedeki gaz görünümü pankreatik apse düşündürür.

Akciğer Grafisi

Akut pankreatit hastalarının 30%'unda değişiklikler gözlenir. Bunlar; hemidiafram elevasyonu, plevral efüzyon, basal atelektaziler ve pulmoner infiltrasyonlardır (47). ARDS ve konjestif kalp yetmezliği hakkında bilgi verir.

Batın Ultrasonografisi

Abdomen ultrasonografisi (USG) ilk 24 saat içerisinde uygulanır. Safrta taşları, koledokolitiasis dolayısı ile genişlemiş safrta kanalı ve asit hakkında bilgi verir. Eğer pankreas görülebilirse difüz büyümüş ve hipokoik olarak görülür (normalde bağırsak gazlarından dolayı hastaların 35%'inde pankreas USG ile değerlendirilemez). USG'de gözlenen intraduktal veya parankimal kalsifikasyon, pankreas kanalının genişlemesi kronik pankreatit lehinedir. İnflamasyoun ekstrapankreatik yayılımını, pankreatik nekrozu veya pankreatit şiddetini değerlendirmede USG iyi bir görüntüleme aracı değildir.

Endoskopik USG

Genellikle akut pankreatit erken safhasında EUS yararlı değildir. Kanal taşlarını göstermede EUS, BT ve USG'den daha sensitif; MRCP ve ERCP ile sensitivitesi aynıdır (48). Nekrotizan pankreatitli hastalarda safrta kanalı vizualizasyonunda en iyi metot EUS olarak görülmektedir (49).

Bilgisayarlı Tomografi

Akut pankreatit ve onun intraabdominal komplikasyonlarının tanısında en önemli görüntüleme yöntemi BT'dir. Akut pankreatitte BT'nin 3 temel endikasyonu vardır. Bunlar;

mezenterik enfarkt veya perfore ülser gibi ayırıcı tanıları ekarte etmek, akut pankreatit şiddetini derecelendirmek ve pankreatitin komplikasyon araştırması yapmaktır (50,51). Kontrastlı çekimde pankreas perfüzyonu normal değerlendirilirse intertisyel pankreatit tanısı konulur. Pankreas nekrozunda ise IV kontrast verilmesini takiben perfüzyon defektleri göze çarpar. Akut pankreatitin şiddeti beşe ayrılarak (A-E) BT ile değerlendirilebilir (Balthazar BT şiddet indeksi, Tablo-5).

Tablo-5 Akut Pankreatitte Balthazar BT Şiddet İndeksi

Akut Pankreatitte Balthazar BT Şiddet İndeksi	
Balthazar Grade	
Grade A	Normal pankreas
Grade B	Pankreasın fokal veya difüz büyümesi
Grade C	Grade B'ye ilave olarak peripankreatik inflamasyon
Grade D	Grade C'ye ilave olarak tekli sıvı koleksiyonu
Grade E	
Balthazar grade skoru:	
	A=0
	B=1
	C=2
	D=3
	E=4
Nekroz skoru:	
	Nekroz yok=0
	Pankreasın 33%'üne kadar nekroz=2
	33%-50%=4
	>50%=6

Magnetik Rezonans Görüntüleme

Pankreatit şiddetini değerlendirmede MRI, BT'ye benzer bilgiler verir. Nekroz ve sıvı koleksiyonlarını göstermede BT ile eşdeğerdir. Koledokolitiasis değerlendirilmesinde MRI, BT'den iyi, EUS ve ERCP ile eşit değerdedir (52).

2.6.10 Akut Pankreatit Şiddetinin Belirteçleri

Hastalığın erken döneminde şiddetinin derecesinin bilinmesi, komplikasyonların ve organ disfonksiyonlarının önlenmesi amacı ile gerekli maksimum tedavinin başlamasını sağlar. Hastalığın erken dönemlerinde (ilk hafta) şiddeti, anatomik parametrelerden ziyade kliniği ile belirlenir. Serum amilaz ve lipaz değerlerinin seviyeleri hastalık şiddeti ile korelasyon göstermez. Başvuru anında ve başvuru sonrası ilk 48 saat içinde SIRS kriterleri ve organ yetmezliği varlığına bakılarak hastalığın şiddeti belirlenir. SIRS'ın 4 kriteri; nabzın 90'dan yüksek olması, rektal bakılan vücut ısısının 36C'in altında veya 38C'nin üzerinde olması, beyaz küre sayısının 4000'in altında veya 12000'in üzerinde olması, soluk alma sayısının 20/dakikadan yüksek veya $PCO_2 < 32$ mmHg'dır. Bu 4 kriterden 2 veya fazlasının varlığı SIRS tanısı koydurur. Başvuru esnasında ve sonraki 48 saat süresince SIRS varlığı mortalite ve morbiditeyi artırır(53). Akut pankreatitte şiddet belirteçleri organ yetmezliği varlığı veya pankreatik nekroz gibi anatomik komplikasyonlar olarak tanımlanmaktaysa da klinik kriterleri kullanan prospektif sistemler kullanıma sunulmuştur. Bunlar Ranson kriterleri (Tablo-6) ve APACHE skorlama sistemidir (Tablo-7).

2.6.11 Skorlama Sistemleri

Ranson kriterleri

Ranson ve arkadaşları akut pankreatitte ilk 48 saatte prognostik önemi olan 11 belirteç tanımlamışlardır. Yüksek skorlar şiddetli hastalık göstergesidir. Skorun < 2 olduğu hafif vakalarda mortalite oranı 2.5% iken, skorun > 3 olduğu şiddetli vakalarda mortalite 62%'dir (54).

Tablo-6 Ranson Prognostik Kriterleri

Ranson Prognostik Kriterleri	
Safra taşı ilişkiz pankreatit	Safra taşı dolayısı ile pankreatit
<i>Başvuru esnasında</i>	
Yaş > 55 yıl	> 70 yıl
Beyaz küre sayısı > 16.000/mm ³	> 18.000/mm ³
Kan şekeri > 200mg/dL	> 220mg/dL
Serum laktat dehidrogenaz > 350 IU/L	> 400 IU/L
Serum aspartat aminotransferaz > 250 IU/L	> 250 IU/L
<i>İlk 48 saat içinde</i>	
Hematokrit seviyelerinde > %10 düşüş	> %10
Kan üre nitrojen > 5 mg/dL artış	> 2 mg/dL
Serum kalsiyum < 8mg/dL	< 8mg/dL
Arteriyel pO ₂ < 60 mm Hg	NA
Serum baz defisiti > 4 mEq/L	> 5 mEq/L
Sıvı açığı > 6 L	> 4 L

APACHE -II skoru

Hastalık şiddetini tahmin amaçlı sık olarak kullanılan skora sistemidir. Pozitif ve negatif prediktif değerleri Ranson kriterleri ile benzerdir. APACHE –II skora sisteminde yaş ve kronik hastalık durumlarının dahil edildiği toplam 12 fizyolojik değişken üzerinden skora yapılmaktadır. İlk 48 saatteki APACHE-II skorları 9 veya altında olanlar büyük olasılıkla hastalığı atlattıkları. Buna karşılık 13 veya üzerindeki skorlarda mortalite belirgindir. Başvuru esnasında sensitivitesi 34%-70%, spesifitesi ise 76%-98%'dir. 48.saatte sensitivite 50%'nin altına düşerken spesivite 90%-100% olur (55) (Tablo-7).

Tablo-7 APACHE II Prognostik Kriterleri

Parametreler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal Ateş	>41	39-40,9	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
Ort. Art. Basınç	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız/dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	0	55-69	40-54	<39
Solunum/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenasyon a-) Fio ₂ >0.5 ise PaO ₂	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
Oksijenasyon b-) Fio ₂ <0.5 ise PaO ₂	-	-	-	0,00	>70	61-70	-	55-60	<55
Art. pH	>7,7	7,6-7,69	-	7,5-7,59	7,33-7,49	-	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Serum K	>7	6-6,9	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	<2,5
Serum Na	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Kreatinin	>3,5	2-3,4	1,5-1,9	0,00	0,6-1,4	-	<0,6	-	-
Hematokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	<1
HCO ₃	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

BISAP

Ranson ve APACHE sistemlerinde mortalite ve morbidite tahmini ancak 48.saatte doğru yapılmaktadır. Bu zaman zarfında ise hastada ciddi organ yetmezliği gelişebilmektedir. Başvuru anından ilk 12 saat için hassas bir skora sistemidir. 5 parametreden oluşmaktadır ve pozitiflikleri halinde 1'er puan alırlar, toplam skor maksimum 5'tir. Parametreler; BUN 25 mg/dL'nin üzerinde olması, bozulmuş mental durum, SIRS, 60 yaşının üzerinde olma, plevral

efüzyonun mevcudiyetidir. BISAP skorunun 3'ün üzerinde olması, organ yetmezliği geliştirme ihtimalini 7 ila 12 kat arttırmaktadır (56).

BUN

BUN, hemoglobin veya hematokrit, intravasküler volüm değişiklikleri hakkında doğru bilgiler vermektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hemoglobine (hematokrit değil) kıyasla BUN değerinin daha üstün olduğunu bulmuşlardır. İlk 24 saatteki her 5 mg/dL BUN artışının mortaliteyi 2.2 kat arttırdığını tespit etmişlerdir (57).

Hematokrit

Başvuru esnasında yüksek hematokrit değeri veya ilk 24 saatte rehidrasyona rağmen yükselen hematokrit seviyeleri retroperitoneal alana sıvı kaybına bağlı hemokonsantrasyon; dolayısı ile de şiddetli hastalık göstergesidir. Nekroz gelişimi açısından yüksek hematokrit seviyeleri (>44%) prediktiftir. Bununla beraber yapılacak sıvı resusitasyonunun yeterliliği hakkında önemli bilgiler verir (58,59).

C-Reaktif Protein

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

Bilgisayarlı Tomografi

BT'de yaygın sıvı koleksiyonları ve nekroz alanları hastalık şiddeti ile koreledir. Balthazar; BT bulguları grade D veya E olan hastaların 13.5%'sinin mortalite ile sonuçlandığını, grade B ve C olanlarda ise mortalite olmadığını göstermiştir (Tablo-5). BT skorlama sistemi ile

mortaliteden daha iyi bir şekilde (psodokist veya apse gibi) lokal komplikasyonlar hakkında bilgi verir.

2.6.11 Tedavi

Temel İlkeler

Akut pankreatit tedavisinin temelini yeterli rehidratasyon ve analjezi oluşturur. Hastanın bulantı ve kusması kesilinceye kadar oral alımı kesilir. Karın ağrısı için opiat analjezikler kullanılır. Morfin, oddi sfinter spazmını ve amilaz düzeylerini arttırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda akut pankreatit gidişatına olumsuz etkisi görülmemiştir. Hafif pankreatitte rutin olarak nazogastrik tüp kullanımının faydası yoktur ve kullanılmamaktadır. Yine benzer şekilde proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör blokörlerinin yararı yoktur (61).

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

Akut Pankreatit Tedavisinde Muhtemel Etkili Veya Etkisi Sorgulanan Terapötik Ajanlar

Şiddetli akut pankreatitte ve post-ERCP pankreatit gelişimini önlemek amacı ile pankreatik proteaz inhibitörleri kullanılmıştır. Bunlar arasında en fazla çalışılanı gabexate mesylate'dir. Yapılmış 5 çalışmanın metaanalizinde (62), gabexate mesylate'ın 90 günlük mortalite üzerine etkili olmadığı ancak komplikasyonları azalttığı tespit edilmiştir. Somatostatin veya onun sentetik analogu olan octreotide üzerinde yapılan çalışmalarda etkili bulunmamıştır

(63). Antiinflamatuvar sitokinler üzerinde yapılan çalışmalardan da řu ana kadar olumlu sonuç alınamamıştır. Bu alanda en çok çalışılan ajan lexicapanttır.

2.6.12 Akut Pankreatit Komplikasyonları

Tablo-8

Akut Pankreatitin Komplikasyonları
Lokal
Psodokist
Steril nekroz
Enfekte nekroz
Apse
Gastrointestinal kanama
Pankreas ilişkili
Splenic arter veya splenic arter psodoanevrizması rüptürü
Splenic ven rüptürü
Portal ven üptürü
Gastroözefajeal varis kanamasıba yol açan splenic ven trombozu
Psodokist veya apse kanaması
Postnekrozektomi kanaması
Pankreas dışı nedenler
Mallory-Weiss yırtığı
Alkolik gastropati
Stres ilişkili mukozal gastropati
Splenic komplikasyonlar
Enfarkt
Rüptür
Hematom
İnce veya kalın bağırsağa fistülizasyon veya tıkanması
Sağ hidronefroz
Sistemik
Solunum yetmezliği
Renal yetmezlik
Şok
Hiperglisemi
Hipokalsemi
Disemine intravasküler koagülasyon
Yağ nekrozu
Retinopati
Psikoz

2.7 Adalimumab

Adalimumab, infliksimab ve etanercept'ten sonra FDA onayını almış olan üçüncü TNF inhibitörüdür. Tıpkı onlar gibi, adalimumab da TNF α 'ya bağlanarak, onun kendi almaçlarına bağlanmasını önlemektedir; adalimumab insan monoklonal antikor olarak üretilmiştir. TNF α inaktivasyonunun otoimmün hastalıklardaki downregülasyonu inhibe ettiği kanıtlanmıştır. 2008 itibarıyla adalimumab FDA tarafından romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, orta ve ileri derecede ciddi sedef hastalığı ve juvenil idiyopatik artrit tedavisi için onaylanmıştır (64).

Güvenilirlik ve Yan Etkiler

Adalimumab bir immunosüpresan sınıfı ilaçtır ve bu yüzden ciddi güvenilirlik tartışmaları vardır, potansiyel fatal ajan olabilir. FDA, TNF blokerleri ile ilişkili yayımladığı analiz raporunda, doktorları birtakım istenmeyen etkiler konusunda uarmaktadır. Bu grup ilaçlarla çocuk ve adölesanlarda artmış lenfoma riski ve yetişkinlerde dahil olmak üzere tüm hastalarda artmış lösemi riski mevcuttur. Buna ilaveten yapılan analizler neticesinde bu ilaçları kullananların yeni başlangıçlı psoriasis gelişme riski de mevcuttur (65).

2.8 Deneysel Akut Pankreatit Modelleri

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

Akut Pankreatitin Non-invaziv Modelleri

Hormon Modeli

Bir kolesistokinin-pankrezimin olan cerulein ratlarda (66,67), farelerde (68), köpeklerde (69) ve hamsterlarda (70) başarılı olarak akut pankreatit geliştirmek amaçlı kullanılmıştır. İntravenöz, subkutan veya intraperitoneal enjeksiyon yoluyla kullanılabilir. Bu madde pankreatik asiner otolize sebep olan proteolitik enzim sekresyonu artmaktadır (71).

Pankreatit ilişkili pulmoner patolojiyi incelemek için uygun bir modeldir (72,73). Asiner hücrelerde meydana gelen yapısal değişiklikler insandaki akut pankreatitteki değişikliklere çok yakındır (74).

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

Alkol Kullanılarak Yapılan Model

Patofizyolojik olayları incelemek amaçlı etanol başka maddelerle kombine edilerek akut pankreatit oluşturulmaktadır (75,76).

Alkol kullanılan pankreatit modelleri basit ve ucuzdur. Akut olarak etanol verilmesi pankreas mikrosirkülasyonunu yavaşlatmakta, akut pankreatiti oluştururken bir miktarda iskemiye sebep olmaktadır.

Gen Knockout Modeli

Bu model spesifik genlerin akut pankreatiti nasıl regule ettiğini anlamak amacı ile oluşturulmuş modellerdir. Üzerinde çalışılan genin, inaktif mutant bir genle değiştirilmesi esasına dayanır. İlk defa Riderknecht (77), lokal hastalık şiddetinin veya sistemik komplikasyonların immun sistemin uygunsuz aktivasyonundan kaynaklanabileceğini söylemiştir.

Bu model yardımıyla pankreas ve uzak organlardaki sitokin ve kemokin mediatörleri ve reseptörleri araştırılabilir.

İmmun Yolaklı Model

İmmun yolaklı modeller pankreas kanalına çeşitli ajanlar verilmek suretiyle invaziv ve noninvaziv olarak oluşturulabilir. Thal ve Brackney (78) tavşanlarda ve keçilerde ilk olarak bu modeli tanımlamışlardır. Pankreas kanalına Meningokokkus ve Escherichia coli toksini infüze etmişler, bu yolla akut hemorajik ve nekrotizan pankreatit geliştirmişlerdir. Akut pankreatit çalışmaları için immün temelli modeller tavsiye edilmemektedir. Bu çalışmaların hazırlığının zorluğu, pahalı olması ve klinik geçerliliğinin belirsiz olması dezavantajlarıdır (79).

Dietle İlişkili Model

Lombardi ve arkadaşları, dişi fareyi, kolinden fakir, ethionine (CDE diet) içeren dietle besleyerek şiddetli akut nekrotizan pankreatit modeli oluşturmuşlardır (80). Bu model terapötik denemeler veya hücre biyolojisi araştırmaları için uygun bir modeldir.

Ucuzdur, herhangi bir cerrahiye gereksinim yoktur. Beslenmenin süresi modifiye edilerek mortalite oranları istenilen seviyeye getirilebilir (0%-100%). Hastalığın patofizyolojisi veya deneysel tedavinin etkinliğini araştırmak için kullanılabilir. Cerulein modelinde hafif ve ödematöz pankreatit oluşturulurken bu modellerle hemorajik ve nekrotizan pankreatit oluşturulabilir. Oluşturulan pankreatitin klinik ve biyokimyasal özellikleri insandaki hastalığa benzerdir.

L-Arginine Modeli

Mizunuma ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir modeldir (81). Yüksek doz L-Arginine (Arg) verilmesi suretiyle akut nekrotizan pankreatit gelişmektedir. Doz bağımlı olarak asiner hücre nekrozu yapması bir avantajdır. Akut pankreatitin erken ve geç fazlarını araştırmak

amacı için uygun bir modeldir. Bu model ekstrapankreatik organ hasarı ve mekanizmalarını araştırmak için uygundur.

Akut Pankreatitin İnvaziv Modelleri

Kapalı Duodenal Halka Modeli

Bu modelde duodenal papillanın cerrahi olarak alttan ve üsten kapatılması söz konusudur. İmplant edilen bir kanül vasıtası ile safra jejunuma yönlendirilir. Model ilk olarak Pfeffer tarafından tanımlanmıştır (82). Bu model pankreatik inflamasyondan çok, pankreas nekrozuna daha uygun bir modeldir.

Ucuz bir yöntemdir ve ratlar gibi küçük hayvanlar için kullanılabilir. Bu model Billroth II gastrektomi sonrası afferent loop obstruksiyonuna bağlı pankreatite benzemektedir. Genel olarak sık kullanılan bir model değildir.

Antegrad Pankreas Kanalı Perfüzyon Modeli

Akut pankreatitin başlangıç mekanizması hakkında değerli bilgi verir. Ana pankreas kanalına glikodeoksikolik asit (GDOC) perfüzyonu ile kanal geçirgen hale getirilir. Bu yolla akut ödematöz pankreatit geliştirilebilir. Oluşturulan ödematöz pankreatit modeli 16-16-dimetil-prostaglandin E₂ infüzyonu ile akut nekrotizan pankreatite dönüştürülebilir (83).

Bu modelin avantajları gerçekciliği, hastalığın şiddetinin infüze edilen maddelerin doz ve sürelerinin modifikasyonu ile ayarlanabilmesidir. Oluşturulan pankreatitteki morfolojik değişiklikler insandaki duruma benzerdir. Bu model, erken dönemdeki patofizyolojik değişiklikleri çalışmak için uygundur. Potansiyel teropatik ajanları çalışmak için ideal bir modeldir. Ancak teknik olarak yapılması zor bir modeldir. Kedi gibi büyük hayvanların kullanılmak zorunda olması dolayısı ile maliyet yüksektir. Ancak uygun koşullar sağlandığı

taktirde, şiddetli akut pankreatit patofizyolojisini ve terapötik etkinliği çalışmak için en uygun modellerden biridir.

Biliopankreatik Kanal enjeksiyonu Modeli

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

Hiperstimulasyon ve İntraduktal Safra Asidi Uygulama Modeli

Schmidt ve ark.(84) tarafından ortaya atılmış bir modeldir. Bu modelde intavenöz cerulein ve düşük doz intraduktal glikodeoksikolik asit (GDOC) verilmesi kombine edilmiştir. Her iki ajanın birlikte kullanımı, ayrı ayrı kullanımları ile kıyaslandığında, daha gerçekçi bir pankreatit modeli oluşturmaktadır. Bu modeller, insandaki akut pankreatite benzer şekilde organın homojen olarak tamamının tutulduğu, orta-ağır pankreatit oluşturulur.

Vasküler Model

İnsanlarda poliarteritis nodoza veya diğer mikrovasküler trombozlara sekonder akut pankreatit oldukça nadirdir (85). Koagulopati ve mikrovasküler tromboz gibi nedenler sonrası pankreatitte gelişen mikrodolaşım bozukluklarını araştırmak için uygun bir yöntemdir. Dezavantajları ise, büyük deney hayvanlarına ihtiyaç duyulması, cerrahi prosedürlerin zaman almasıdır.

İskemi-reperfüzyon Modeli

Klinik ve deneysel çalışmalarda iskemik hasarın akut pankreatit patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda iskemik hasarla mikrovasküler hasar arasındaki korelasyon ve mikrovasküler dolaşımın reperfüzyondaki rolü ortaya konulmuştur (86,87).

Duktus Ligasyon Modeli

Duodenum hizasından distal safra kanalı ligasyonu yapılarak akut pankreatit oluşturulabilir (88). Bu modelle; safrataşı, sfinkter bozuklukları, papilla ödem ve striktürü, papilla tümörleri ve terminal biliopankreatik kanalın paraziter hastalıkları'na sekonder pankreatit kliniği taklit edilebilir. Akut pankreatit oluşturmak amaçlı tek başına pankreas kanalı ligasyonu yeterli değildir. Bu sebeple Popper ve Necheleles (89) köpeklerde duktus ligasyonuna ek olarak sekretinle sekretuar stimülasyon yapmış ve akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır. Şiddetli akut hemorajik nekrotizan pankreatit oluşturmak için anatomik özelliklerinden dolayı opossum kullanılmıştır. Bu modelin avantajı basitliği, nonspesifik sistemik etkilere sebep olabilecek ilaç kullanımından sakınılması ve ayrıca teorik olarak bilier pankreatik reflü ile olan akut bilier pankreatitin doğal seyri ile paralellik göstermesidir.

3. MATERYAL ve METOD

Mevcut çalışma, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu Komitesinin onayı ile yürütülmüştür. Randomize kontrollü deneysel çalışmada, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Denek Hayvanları Laboratuvarı'ndan alınan, ortalama 250 gr (220-300gr) ağırlığında, 6-8 haftalık toplam 70 adet Wistar albino dişi sıçan kullanılmıştır. Deney süresince tüm hayvanlar polipropilen kafeslerde tutulmuş, 22-24 °C sıcaklık ve 12 saat ışık - 12 saat karanlık siklusuna uygun standart koşullar sağlanmıştır. Deney hayvanlarına postoperatif 24 saat (sakrifikasyona kadar) su dışında besin verilmemiş, öncesinde standart rejimle (protein %24, lysine %1, metionin %0.6 , sistein %0.4, selüloz %7, NaCl %1, kalsiyum %1-2 ve enerji 2650 kcal/kg) beslenmişlerdir.

Hayvanlara intramusküler xylazin (Rompun^c) 10 mg/kg ve ketamin 100mg/kg verilerek anestezi uygulanmış ve sakrifikasyon dekapitasyonla sağlanmıştır.

Adalimumab Uygulaması

Adalimumab salin solusyonu ile çözünmüş, seyreltilmiş, 2mg/kg ve 4mg/kg dozlarında intraperitoneal olarak uygulanmıştır.

3.1 Grupların Oluşturulması

Akut pankreatit oluşturmak amaçlı Murayama ve ark'ın tariflediği SHOP modelini modifiye ederek kullandık (90). SHOP modeli esas olarak pankreatik fibrosis ve asiner atrofiyi taklit eden bir modeldir. Bu model, metalik cerrahi klipsler kullanılarak ortak safra ve pankreas kanalını duodenuma girmeden hemen önce bağlanmasını takiben, intraperitoneal 4 gün üst üste cerulein verilmesi esasına dayanır. Murayama'nın bu çalışmasında 24, 48, 72 ve 96.saatlerde hayvanlar sakrifiye edilmiş; serumda amilaz, dokuda kollajen değerleri ile histopatolojik

değerlendirme yapılmıştır. Çalışmada 24. saatteki sakrifikasyonda amilaz değerlerinde belirgin yükseklik saptanmıştır. 96. saatte yapılan sakrifikasyonda ise amilaz değerleri normale dönmüş ancak kollajen değerleri belirgin olarak artmış bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında, SHOP modeli erken dönemde akut inflamasyonu, geç dönemde ise fibrozisin hakim olduğu kronik süreci oluşturmaktadır. Çalışmamızın amacı akut pankreatitte ADA etkinliğini test etmek olduğu için deney hayvanları 24. saatte sakrifiye edilerek modifiye SHOP modeli uygulanmıştır.

Anestezi ve orta hat insizyonunun ardından, ortak safra ve pankreas kanalını duodenuma girmeden henüz önce ipek sutur yardımı ile bağlanmış, insizyonu suture etmeden önce 50 mikrogram/kilogram cerulein (SIGMA, IL, USA) intraperitoneal yolla verilmiştir. İlaç verilmesinin ardından 24. saatte ise hayvanlar dekapitasyonla sakrifiye edilmiştir.

Tablo-9 Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Grup No	n	0.saat	24.saat	48.saat
1	10	İşlem Yapılmadı	SHAM	Sakrifikasyon
2	10	İşlem Yapılmadı	MS	Sakrifikasyon
3	10	Serum Fizyolojik İP	MS	Sakrifikasyon
4	10	ADA 2mg/kg İP	MS	Sakrifikasyon
5	10	ADA 4mg/kg İP	MS	Sakrifikasyon
6	10	ADA 4mg/kg İP	SHAM	Sakrifikasyon
7	10	ADA 2mg/kg İP	SHAM	Sakrifikasyon

SHAM: SHAM Laparotomi
 MS: Modifiye SHOP
 ADA: Adalimumab
 İP: İntraperitoneal



Resim-1 Denek İnsizyon Bölgesi

SHAM laparatomisi grubunda (Grup 1), orta hat abdominal insizyon yapılmış, ek prosedür uygulanmadan insizyon hattı suture edilmiştir. Hayvanlar insizyon sonrası 24.saatte sakrifiye edilmiştir. Bu grup çalışmamızın kontrol grubunu oluşturmuştur.

Grup 2’de Murayama tarafından tariflenmiş SHOP yöntemi (90) ile akut pankreatit oluşturulmuş, denekler SHOP işleminden 24 saat sonra sakrifiye edilmiştir. Bu grupta şiddetli nekrotizan pankreatit oluşturulması amaçlanmıştır. Grup 3’te, pankreatit oluşturulmadan 24 saat önce İP (intraperitoneal) yolla serum fizyolojik deneklere uygulanmıştır.

Tedavi gruplarında (Grup 4 ve 5), ADA 2mg/kg ve 4mg/kg intraperitoneal uygulamasının akut pankreatit tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. MS prosedüründen 24 saat önce Grup 4’teki

hayvanlara 2mg/kg, 5'tekilere ise 4mg/kg ADA intraperitoneal olarak verilmiştir. 24 saat sonra MS, ADA verilmesinden 48 saat sonra ise sakrifikasyon yapılmıştır.



Resim-2 Denekte Ortak Safra ve Pankreas Kanalı

Grup 6 ve 7'de tedavi edici ajan adalimumab'ın çalışmamızda kullanılan 4mg/kg ve 2mg/kg dozlarında tek başına pankreatit yapabilme olasılığı araştırılmıştır. ADA'nın belirtilen dozlarda İP yolla uygulanmasının 48.saatinde hayvanlar sakrifiye edilmiştir.

3.2 Mikroskopik Skorlama ve Histoloji

Sakrifikasyon sonrası pankreas total olarak çıkarıldı. Histolojik inceleme amaçlı pankreas dokusu %10 formaldehitte 48 saat fiksasyon ve dereceli etil alkol serilerinden geçirilerek xylol ile şeffaflandırılmış ve parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilin-Eozin (HE) ile boyanmış ve doku kesitleri ışık mikroskopunda incelenmiştir. Pankreatiti değerlendirmek için pankreas dokusunda; pankreas ödemi, inflamasyon, nekroz, kanama ve ekstrapankreatik yağ nekrozu parametrelerine bakılmıştır. Histopatolojik incelemede Spormann ve arkadaşlarınınca (91) tariflenen kriterler kullanılmıştır (Tablo-10). Sonuçlar hayvanların ait oldukları grupları bilmeyen iki farklı patolog tarafından bağımsız değerlendirilmiş, fikir birliği sağlanamayan olgular daha sonra birlikte incelemeye alınmıştır.

Tablo-10 Histopatolojik Skorlama

Histolojik bulgu	Derecelendirme	Puan
Ödem	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
İnflamatuar İnfiltrasyon	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
Yağ Nekrozu	< 2/kesit	3
	3-5/kesit	5
	> 5/kesit	7
Parankim Nekrozu	Fokal (<5%)	3
	Sublobüler (<20%)	5
	Lobüler (> 20%)	7
Hemoraji	Hafif	3
	Orta	5
	Şiddetli	7

3.3 Biyokimyasal İnceleme

Sakrifikasyon sonrası alınan mikst arteriovenöz kan örneklerinde pankreatik amilaz aktivitesi Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında enzimatik kolorimetrik metodla Cobas Integra EPS pankreatik amilaz kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak çalışılmıştır. Kan örnekleri 2500 rpm hızında 5 dk boyunca santrifüj edilmiştir. Serum pankreatik amilaz aktivitesi ölçülmüş ve sonuçlar U/L biriminden belirtilmiştir.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

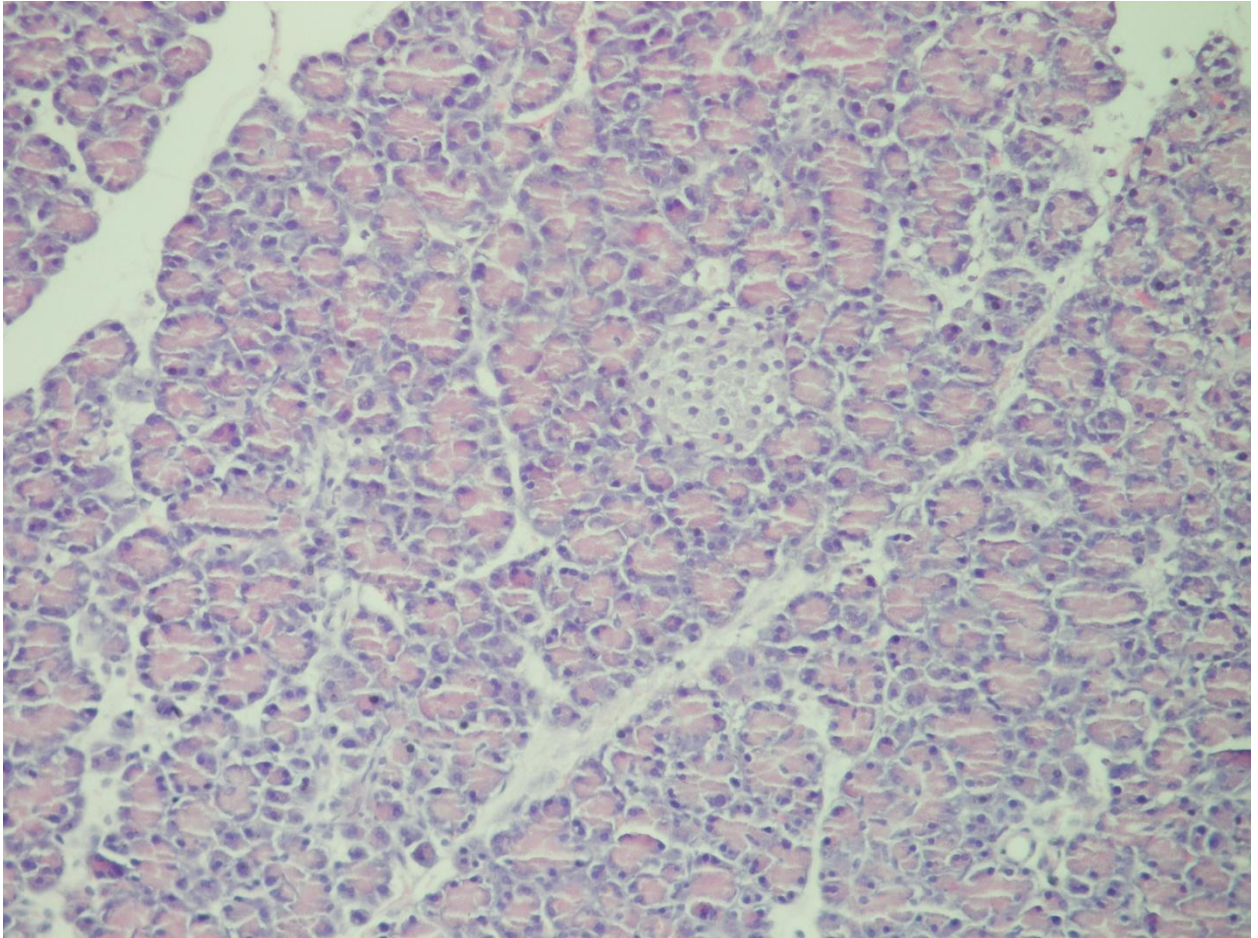
Elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS programına yüklenmiştir. İstatistiksel analiz; SPSS for Windows 17.0 istatistik paket programı ile yapılmıştır. Değerler \pm SD olarak belirtilmiş, ortalamalar arasındaki farklar varyans analizi ile değerlendirilmiş, prevalansların karşılaştırılmasında kıkare testi kullanılmıştır. Korelasyon hesaplamalarında Spearman testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

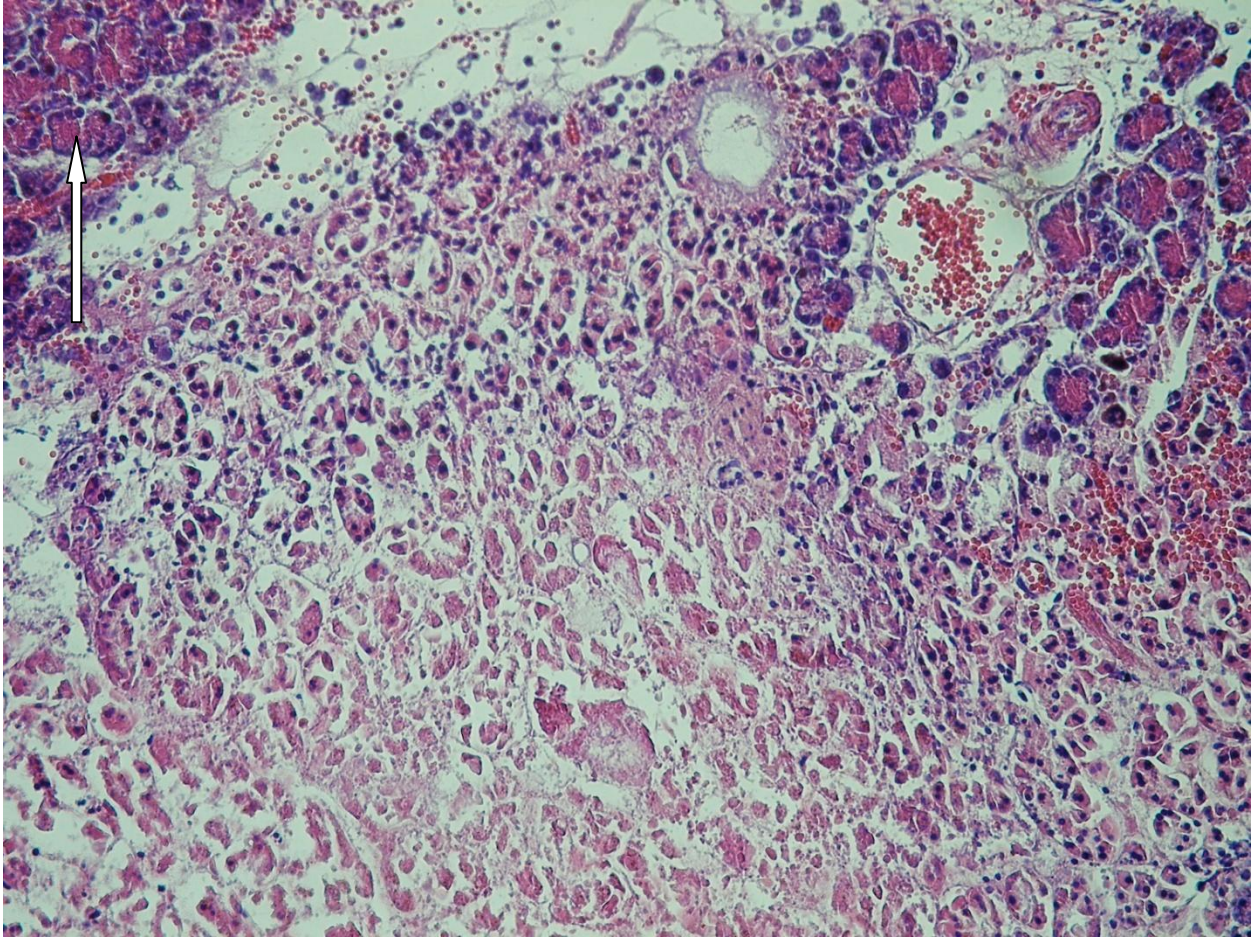
4. BULGULAR

Preoperatuar ya da peroperatuar mortalite gözlenmemiştir. Postoperatuar dönemde sadece Grup 2 ve 3'te 3'er, Grup 4 ve 5'te ise 2'şer hayvan ölmüştür. Gruplar arası mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

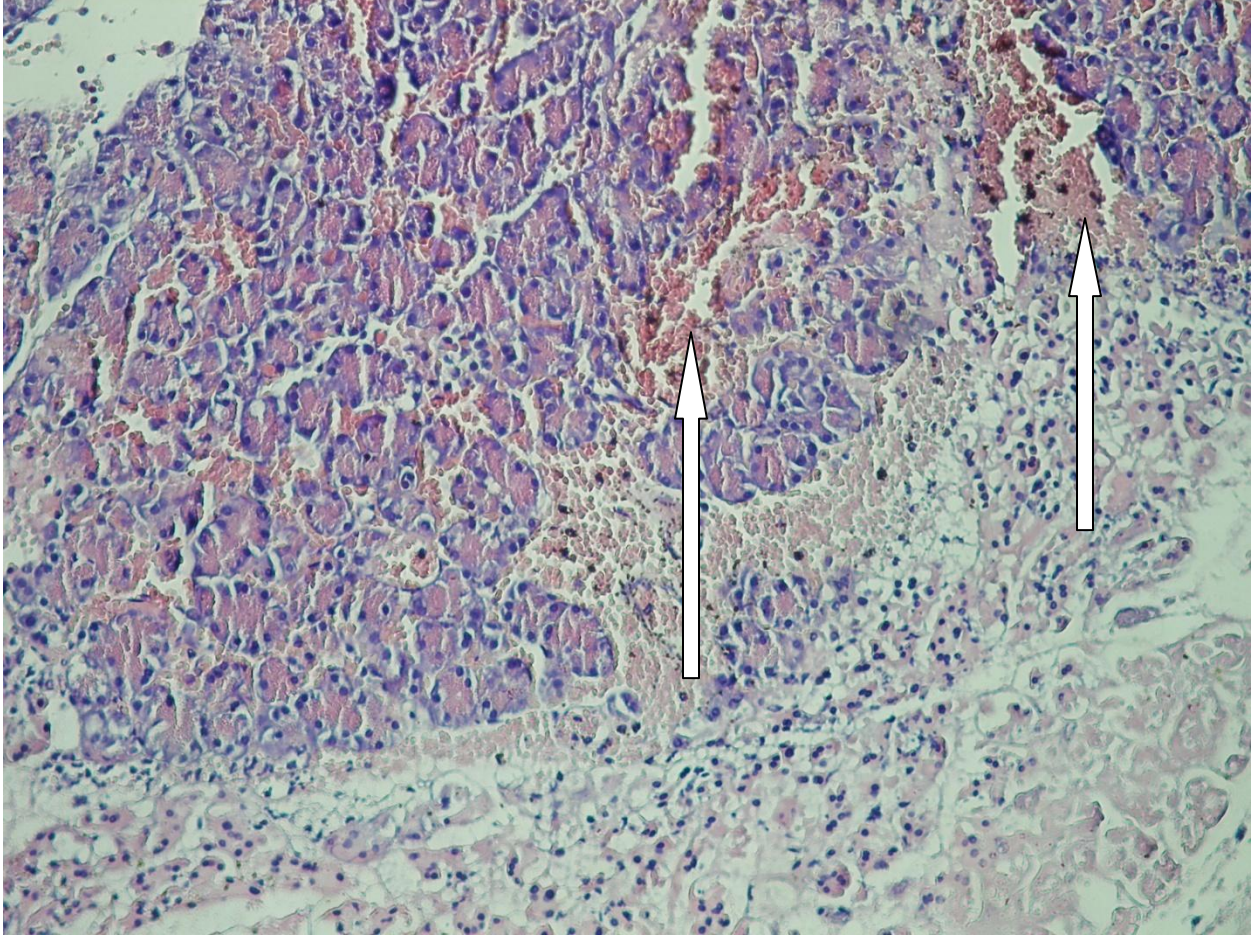
Sadece insizyon yapılan SHAM kontrol grubu ile (Grup 1), ilaç ya da SF uygulanmayan pankreatit modeli grubumuz (Grup 2) arasında tüm patolojik ve biyokimyasal parametrelerde anlamlı farklılık saptanmıştır (Grup 1 ve 2 sırası ile P.amilaz; $1833\pm233,6$ ve $13160\pm3208,9$; ödem 0 ve $2,66\pm0,5$; inflamasyon 0 ve $2,17\pm0,4$; nekroz 0 ve $3,67\pm1$; kanama 0 ve $4,67\pm0,8$; yağ nekrozu 0 ve $5,33\pm0,8$; total patoloji skoru 0 ve $18,5\pm1,2$; tümü için $p<0,05$ Tablo-11,12,13,14).

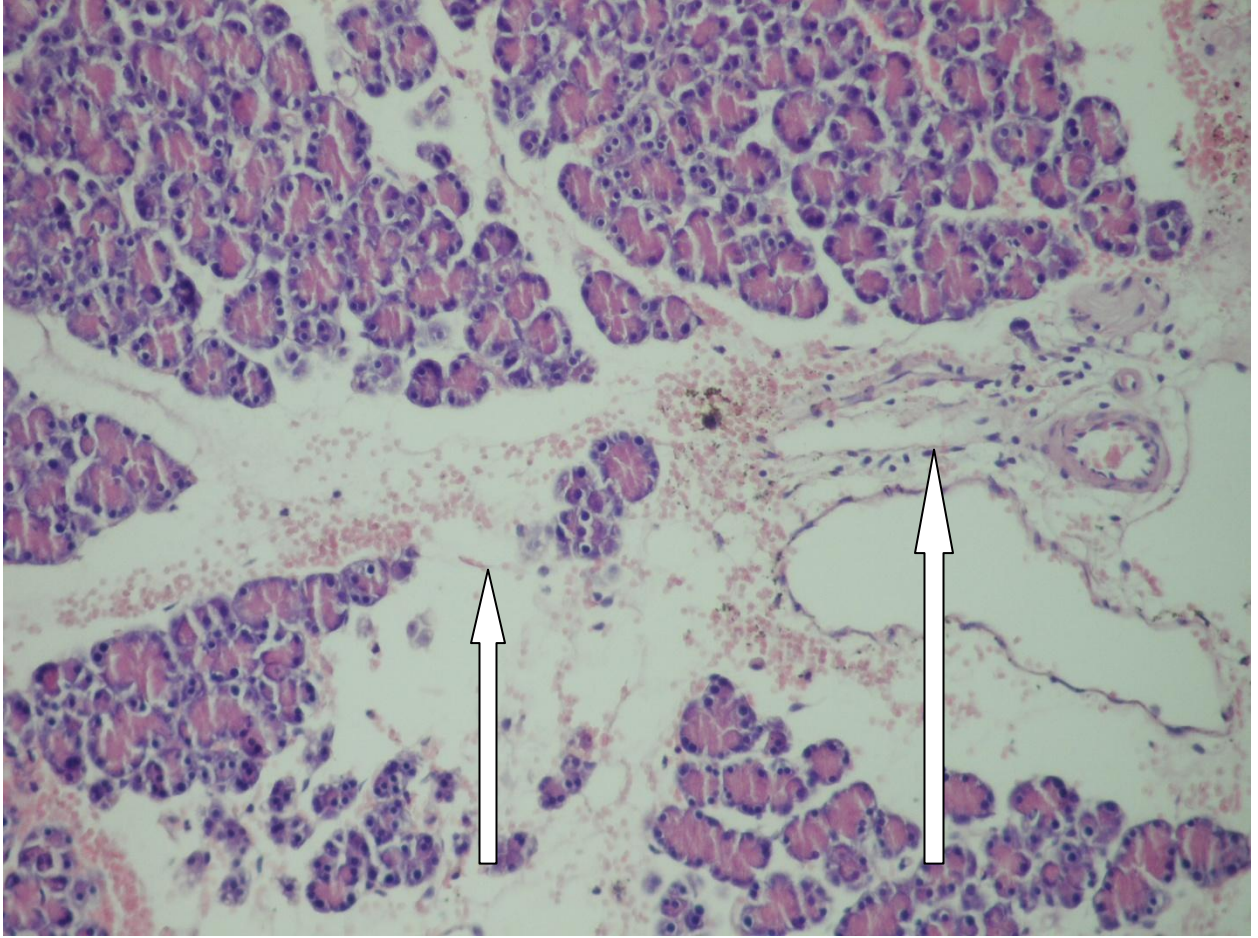
Resim-3 Normal Pankreas Dokusu



Resim-4 Pankreas Dokusunda Nekroz

Resim-5 Pankreas Dokusunda Kanama ve İnflamasyon



Resim-6 Pankreas Dokusunda Ödem

Grup 1 (SHAM laparotomi) ile Grup 6 ve 7 (SHAM laparotomi + ADA) karşılaştırıldığında gerek amilaz gerekse de patolojik belirteçler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Grup 1,6 ve 7 sırası ile P.amilaz; $1833 \pm 233,6$ - $1337 \pm 204,3$; ödem 0-0-0; inflamasyon 0-0-0; nekroz 0-0-0; kanama 0-0-0; yağ nekrozu 0-0-0; total patoloji skoru 0-0-0; tümü için $p > 0,05$, Tablo 11,12,13,14).

Deneyisel adalimumab etkinliğini araştırdığımız Grup 4 ve 5, (ADA 2mg/kg+MS ve ADA 4mg/kg+MS) Grup 2 ile kıyaslandığında (MS); pankreas ödemi, pankreatik inflamasyon, nekroz, kanama, yağ nekrozu ve total patoloji skorlarında gerileme tespit edilmiştir (Tablo

11)(Grup 2 ve 4 ve 5 için sırası ile p.amilaz $13160 \pm 3208,9 - 13946 \pm 1393,1 - 12298 \pm 2133,8$; ödem $2,66 \pm 0,5 - 1,5 \pm 0,5 - 1,5 \pm 0,5$; inflamasyon $2,17 \pm 0,4 - 1,5 \pm 0,5 - 1,33 \pm 0,5$; nekroz $3,67 \pm 1 - 2,5 \pm 0,8 - 2 \pm 1,5$; kanama $4,67 \pm 0,8 - 4 \pm 1,7 - 1,83 \pm 2,1$; yağ nekrozu $5,33 \pm 0,8 - 2,83 \pm 1,6 - 2,17 \pm 1,3$; total patoloji skoru $18,5 \pm 1,2 - 12,33 \pm 3,7 - 8,33 \pm 5,5$).

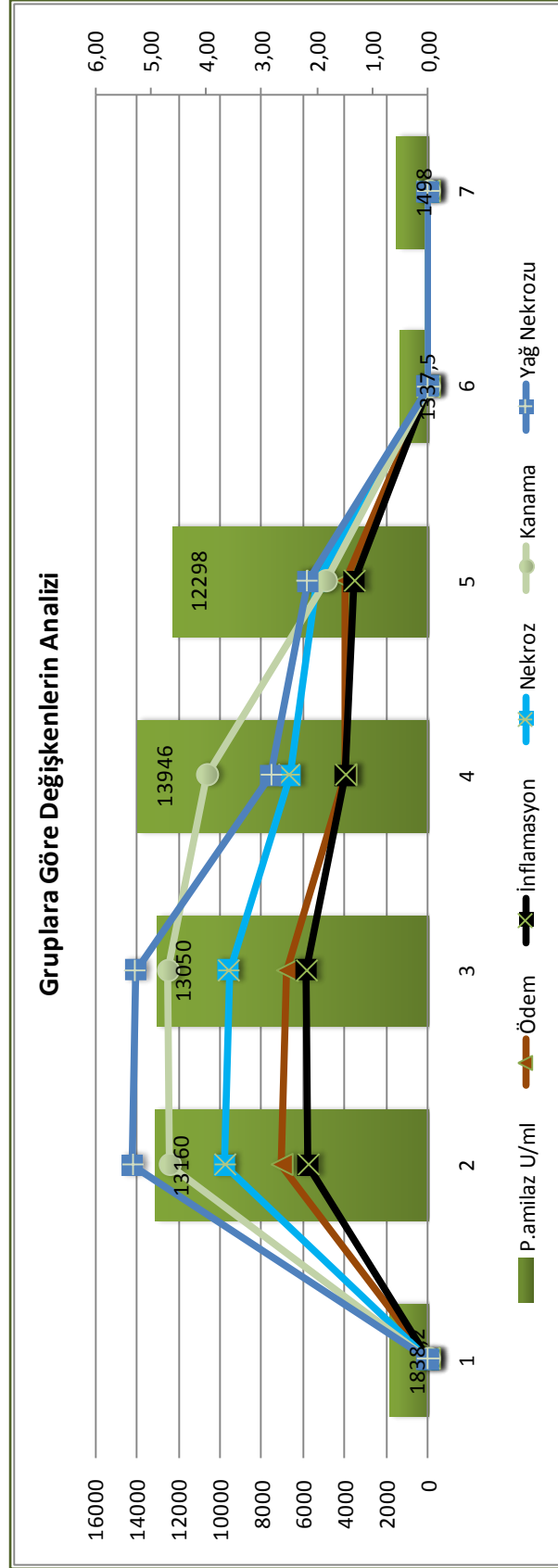
Grup 2 ile karşılaştırıldığında ödem, yağ nekrozu ve total patoloji skorlarında bu fark hem Grup 4 hem de Grup 5 için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$, Tablo 13,14). İnflamasyon, nekroz ve kanama parametrelerinde Grup 2 ve 4 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 13,14). Grup 2 ve Grup 5 kıyaslandığında; inflamasyon, nekroz ve kanama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$, Tablo 13,14). Grup 2 ile karşılaştırıldığında pankreatik amilaz değerlerinde, Grup 5'te düşüş tespit edilmiş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p.amilaz Grup 2 ve 5 sırası ile; p.amilaz $13160 \pm 3208,9 - 12298 \pm 2133,8$; $p > 0,05$ Tablo 11,13,14).

Grup 4 ve 5 (MS+ADA 2mg/kg ve MS+ADA 4mg/kg) kendi aralarında kıyaslandığında pankreatik amilaz, inflamasyon, nekroz, kanama, yağ nekrozu ve total patoloji skorlarında Grup 5'te düşüş mevcut olup yalnızca kanama parametresi için istatistiksel anlam mevcuttur (Grup 4 ve 5 sırası ile p.amilaz $13946 \pm 1393,1 - 12298 \pm 2133,8$; ödem $1,5 \pm 0,5 - 1,5 \pm 0,5$; inflamasyon $1,5 \pm 0,5 - 1,33 \pm 0,5$; nekroz $2,5 \pm 0,8 - 2 \pm 1,5$; kanama $4 \pm 1,7 - 1,83 \pm 2,1$; yağ nekrozu $2,83 \pm 1,6 - 2,17 \pm 1,3$; total patoloji skoru $12,33 \pm 3,7 - 8,33 \pm 5,5$).

Tablo-II Grupların Biyokimyasal ve Histopatolojik Analizi

Grup No	Açıklama	N	P-amilaz U/ml	Ödem	İnflamasyon	Nekroz	Kanama	Yağ Nekrozu	Toplam
1	Kontrol	10	1838.2 ± 233,6	0	0	0	0	0	0
2	MS	7	13160 ± 3208,9	2,66 ± 0,5	2,17 ± 0,4	3,67 ± 1,0	4,67 ± 0,8	5,33 ± 0,8	18,5 ± 1,2
3	MS+SF	7	13050 ± 3112,3	2,54 ± 0,5	2,21 ± 0,4	3,59 ± 1,1	4,71 ± 0,8	5,28 ± 0,9	18,4 ± 1,3
4	Ada 2mg/kg+MS	8	13946 ± 1393,1	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5	2,5 ± 0,8	4 ± 1,7	2,83 ± 1,6	12,33 ± 3,7
5	Ada 4mg/kg+MS	8	12298 ± 2133,8	1,5 ± 0,5	1,33 ± 0,5	2 ± 1,5	1,83 ± 2,1	2,17 ± 1,3	8,83 ± 5,5
6	Ada 4mg/kg	10	1337.5 ± 204,3	0	0	0	0	0	0
7	Ada 2mg/kg	10	1498 ± 82,2	0	0	0	0	0	0

Tablo-12 Gruplara Göre Değişkenlerin Grafiği



Tablo-13 Karşılaştırmalı Anlamlılık Analizi

Karşılaştırmalı Grup No	P.amilaz U/ml	Ödem	İnflamasyon	Nekroz	Kanama	Yağ Nekrozu	Toplam
1-2	S	S	S	S	S	S	S
1-3	S	S	S	S	S	S	S
1-4	S	S	S	S	S	S	S
1-5	S	S	S	S	NS	S	S
1-6	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
1-7	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
2-3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
2-4	NS	S	NS	NS	NS	S	S
2-5	NS	S	S	S	S	S	S
2-6	S	S	S	S	S	S	S
2-7	S	S	S	S	S	S	S
3-4	NS	S	NS	NS	NS	S	S
3-5	NS	S	S	S	S	S	S
3-6	S	S	S	S	S	S	S
3-7	S	S	S	S	S	S	S
4-5	NS	NS	NS	NS	S	NS	NS
4-6	S	S	S	S	S	S	S
4-7	S	S	S	S	S	S	S
5-6	S	S	S	S	NS	S	S
5-7	S	S	S	S	NS	S	S

Tablo-14 Karşılaştırmalı p Değerleri

Karşılaştırmalı Grup No	P.amilaz U/ml	Ödem	İnflamasyon	Nekroz	Kanama	Yağ Nekrozu	Toplam
1-2	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
1-3	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
1-4	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
1-5	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,01	p<0,08	p<0,0001	p=0,00
1-6	p=1	p=1	p=1	p=1	p=1	p=1	p=1
1-7	p=1	p=1	p=1	p=1	p=1	p=1	p=1
2-3	p=1	p=1	p=1	p=1	p=1	p=1	p=1
2-4	p=1	p=0,00	p<0,1	p<0,4	p=1	p=0,00	p=0,00
2-5	p=1	p=0,00	p<0,01	p<0,02	p=0,00	p=0,00	p=0,00
2-6	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
2-7	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
3-4	p=1	p=0,00	p<0,1	p<0,4	p=1	p=0,00	p=0,00
3-5	p=1	p=0,00	p<0,01	p<0,02	p=0,00	p=0,00	p=0,00
3-6	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
3-7	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
4-5	p=1	p=1	p=1	p=1	p<0,02	p=1	p<0,2
4-6	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
4-7	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
5-6	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p<0,001	p<0,09	p<0,001	p=0,00
5-7	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p<0,001	p<0,09	p<0,001	p=0,00

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreas ve peripankreatik dokunun akut inflamatuvar hastalığıdır. Birçok durum değişik derecelerde akut pankreatite sebebiyet verebilir. Yapılan çalışmalarda safra kesesi taşları ve alkol kullanımının akut pankreatit nedenlerinin %70'ine sebep olduğu görülmüştür (12).

Akut pankreatit insidansı, hafif vakaların gözden kaçırılması, ağır vakaların ise tanı almadan şiddetli pankreatit dolayısı ile kaybedilmesi ile tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte insidans her 100.000 hastada 4.8-38 arasında değişkenlik göstermektedir (12-15). Akut pankreatit, GI sistem hastalığı nedeniyle yatan hasta popülasyonunda akut kolesistitin ardından 2. sıradadır (92) ve 2002 verilerine bakıldığında tüm dünyada GI hastalık nedeniyle yatışların üçte birini teşkil etmektedir..

Sahip olduğu yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile akut pankreatit günümüzde halen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Tedavisine ilişkin birçok deneysel ve klinik araştırma yapılmış ve tanımlanmasının üzerinden bir asırdan fazla süre geçmiş olmasına karşın patogeneze ve tedavi konusunda net bir fikir birliği oluşmamıştır.

İnflamasyonun tanımlanmış en önemli mediatörlerinden olan TNF alfa, akut pankreatit ve komplikasyonlarının gelişiminde de önemli rol oynamaktadır. Ancak tedavide TNF antikörlerinin kullanıldığı klinik bir çalışma mevcut değildir. Bununla beraber bir monoklonal TNF antikoru olan infliksimab, akut ödematöz ve şiddetli nekrotizan pankreatit hayvan modellerinde denenmiş, biyokimyasal ve histopatolojik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır (93). Çalışmamızda ratlarda oluşturulmuş akut pankreatit modelinde bir TNF α inhibitörü olan adalimumabın (ADA) etkinliğini araştırmak hedeflenmiştir.

Deneysel etkinliğini araştırdığımız adalimumabın 2mg/kg ve 4mg/kg kullanımı ile; pankreas ödemi, pankreatik inflamasyon, nekroz, kanama, yağ nekrozu ve total patoloji skorlarında gerileme (ödem, yağ nekrozu ve total patoloji skorlarında bu fark her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur; $p<0,05$) tespit edilmiştir. Araştırmamızda, yalnızca 4 mg/kg ADA tedavisi uygulanan grupta (Grup 5) pankreatik amilaz değerlerinde düşme saptanmış, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 13,14). Pankreas ödemini ve total patoloji skoru geriletmede hem 2mg/kg hem de 4mg/kg adalimumab İP (intraperitoneal) (Grup 4 ve Grup 5), pankreatit grubuna (Grup 2 ve Grup 3) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İnflamasyon, nekroz ve kanama parametrelerinde, her iki dozda da iyiye gidış saptanmış ancak 4mg/kg dozunda istatistiksel anlamlı gerileme elde edilmiştir. İnsanlarda TNF blokörlerinin akut pankreatit yaptığına dair vaka raporları mevcuttur. Bu nedenle çalışmamıza fazladan iki grup eklenmiş ve kullanılan 2mg/kg ve 4mg/kg dozlarında ADA'nın tek başına pankreatit indüksiyonuna katkıda bulunmadığı da gösterilmiştir (Grup7 ve Grup 6).

Deneysel akut pankreatit modelinde adalimumabın tedaviye etkinliğini araştırmış yalnızca bir çalışma mevcuttur (94). Yayımlanmış bu çalışmada, adalimumab intraperitoneal yolla 50mg/kg dozunda uygulanmış, pankreatit ise biliopankreatik kanala 3% sodyum taurokolate'in retrograd enjeksiyonu ile oluşturulmuştur. Hastalık veya tedavi grubunda mortalite bildirilmeyen çalışmada, biyokimyasal ve patolojik verilerde ADA kullanılan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır.

Çalışmamızda kimyasal ajan (İP cerulein) ve cerrahi ligasyon kombinasyonu ile (SHOP) daha ağır bir pankreatit formu oluşturulmuştur. Öyle ki oluşturulan pankreatit modeli ile hastalık gruplarında (Grup 2 ve 3) %30, tedavi gruplarında ise (Grup 4 ve 5) %20 mortalite gözlenmiştir. Mortalite oranları modelimizin ağırlığına işaret ederken, sadece insizyon yapılan SHAM kontrol

grubu ile (Grup 1), tedavisiz kalan pankreatit grubumuz (Grup 2) arasında tüm patolojik ve biyokimyasal parametrelerde görülen anlamlı farklılık ise modelimizin çok iyi işlediğini göstermiştir (Tablo-11,12,13,14).

Kullanmış olduğumuz SHOP modeli ile yapılan önceki çalışmalarda 24. saatte amilaz değerleri tepe noktadayken, 72 ve 96. saatte yapılan sakrifikasyonlarda pankreas dokusu incelendiğinde yaygın fibrosis ve kollojen doku birikimi tespit edilmiş ancak amilaz değerleri normale dönmüştür. Bu veriler ışığında oluşturulmak istenilen şiddetli nekrotizan pankreatit gereği, deneklerde pankreatik fibrosis ve kollojen doku gelişimine izin vermemek için, 24. saatte denekler sakrifiye edilmiştir. Bilindiği gibi akut pankreatitte amilaz değerleri 6-12 saatte 85% hastada yükselmekte ve bu yükseklik 3-5 gün devam etmektedir. Patolojik düzelmenin ise daha erken dönemlerde, saatler içerisinde, gerçekleştiği yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (94). İzlem süresinin 24 saat ile sınırlı kalması pankreatik amilaz değerlerinde hedeflenen düşmenin gözlenmemesine yol açmıştır. Bu düşüşün Yılmaz ve ark.'ın çalışmasına (95) kıyasla bizim çalışmamızda oluşmamasının bir diğer nedeni, ilacın kullanım dozları olabilir. Yılmaz ve ark. çalışmalarında, bizim çalışmamıza kıyasla daha hafif bir pankreatit kliniği oluşturulmuş bununla birlikte ADA'yı 50mg/kg olarak uygulamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, literatürde adalimumab ile yapılmış önceki hayvan çalışmaları baz alınarak 2 ve 4 mg/kg ADA kullanılmıştır (96).

Sonuç olarak, adalimumabın özellikle 4 mg/kg uygulaması ile ödem, nekroz, inflamasyon, yağ nekrozu, kanama ve total patoloji skorlarında anlamlı düzelmeye elde edilmiş ancak muhtemelen uyguladığımız pankreatit modelinin ağırlığı nedeniyle benzer etki serum pankreatik amilazı düzeyinde gözlemlenmemiştir. Çalışmamızın verileri ışığında gelecekte adalimumabın akut pankreatit tedavisinde kullanımıyla ilgili ümit verici sonuçlar elde edilmekle

birlikte bu amaca yönelik benzer hayvan çalışmaları ancak farklı modeller ve ADA dozlarıyla sonuçlarımızın doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

AMAÇ

Akut pankreatit pankreasın ve peripankreatik dokunun inflamatuvar bir hastalığıdır. Tümör nekrotize edici faktör alfa (TNF-alfa), hastalığın patogenezinde ve sistemik komplikasyonların gelişiminde anahtar role sahiptir. Bu çalışmanın amacı, ratlarda oluşturulmuş şiddetli akut nekrotizan pankreatit modelinde bir TNF-alfa inhibitörü olan adalimumabın etkinliğinin araştırılmasıdır.

METOD

70 adet Wistar albino cinsi dişi rat çalışmaya dahil edilmiştir. Ratların ortalama ağırlıkları 250 gramdır. Ratlar Grup 1: SHAM laparotomi, Grup 2: SNP (şiddetli nekrotizan pankreatit) grubu, Grup 3: SNP ve intraperitoneal (İP) salin, Grup 4: Adalimumab (ADA) 2mg/kg İP ve SNP, Grup 5: ADA 4mg/kg ve SNP, Grup 6: ADA 2mg/kg ve Grup 7: ADA 4mg/kg olarak her bir grupta 10'ar adet olmak üzere gruplandı. SNP; ortak safra ve pankreas kanalının duodenuma girmeden henüz önce bağlanması, insizyon suture edilmeden 50 mikrogram/kilogram cerulein İP verilmesi ile oluşturuldu. Denekler 24. Saatte sakrifiye edildi. Serum pankreatik amilaz ve pankreas dokusunda ödem, nekroz, inflamasyon, yağ nekrozu ve kanama parametreleri değerlendirildi..

SONUÇLAR

Adalimumabla her iki dozda da pankreatik amilaz değerlerinde anlamlı düşüş saptanmamıştır (SNP, 13160±3208,9; SNP+ADA 2mg/kg, 13946±1393,1; SNP+ADA 4mg/kg, 12298±2133,8 U/L; p>0,5). Total histopatolojik skorda her iki dozda da adalimumab ile istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır (SNP, 18,5±1,2; SNP+ADA 2mg/kg, 12,3 ±1,2;

SNP+ADA 4mg/kg, $8,3\pm5,5$; $p<0,005$). Adalimumab belirtilen dozlarda tek başına pankreatit indüksiyonu yapmamaktadır (kontrol, $1833,2\pm233,6$; ADA 4mg/kg $1337,5\pm204,3$; ADA 2mg/kg $1498\pm82,2$; $p=1$).

KARAR

Sonuç olarak, adalimumabın özellikle 4 mg/kg uygulaması ile ödem, nekroz, inflamasyon, yağ nekrozu, kanama ve total patoloji skorlarında anlamlı düzelme elde edilmiş ancak muhtemelen uyguladığımız pankreatit modelinin ağırlığı nedeniyle benzer etki serum pankreatik amilazı düzeyinde gözlenmemiştir. Çalışmamızın verileri ışığında gelecekte adalimumab'ın akut pankreatit tedavisinde kullanımıyla ilgili ümit verici sonuçlar elde edilmekle birlikte bu amaca yönelik benzer hayvan çalışmaları ancak farklı modeller ve ADA dozlarıyla sonuçlarımızın doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

8. SUMMARY

PURPOSE

Acute pancreatitis is a local inflammatory disease of pancreas. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) has a central role in the pathogenesis and its related systemic complications. The aim of this study is to evaluate the therapeutic effectiveness of TNF inhibitor adalimumab in severe necrotizing pancreatitis (SNP) model in rats.

METHODS

Seventy female Wistar albino rats weighing median 250 grams randomly divided into seven groups. Rats were divided into the following groups; group 1: SHAM laparotomy, group 2: SNP, group 3: SNP and saline intraperitoneally (IP), group 4: Adalimumab(ADA) 2mg/kg IP and SNP, group 5: ADA 4mg/kg and SNP, group 6: ADA 2mg/kg and group 7: ADA 4mg/kg. SNP was induced by complete pancreatic duct obstruction and cerulein hyperstimulation (50 microgram/kg intraperitoneally). Animals were killed at 24 hours. Pancreata were prepared for hematoxylin and eosin staining. Serum pancreatic amylase activity, pancreatic edema, inflammation, necrosis, fat necrosis, bleeding were assessed.

RESULTS

Adalimumab treatment was not found to decrease serum pancreatic amylase levels statistically significant(SNP, $13160 \pm 3208,9$; SNP+ADA 2mg/kg, $13946 \pm 1393,1$; SNP+ADA 4mg/kg, $12298 \pm 2133,8$ U/L; $p > 0,5$). Adalimumab treatment significantly decreased total histopathologic scores (SNP, $18,5 \pm 1,2$; SNP+ADA 2mg/kg, $12,3 \pm 1,2$; SNP+ADA 4mg/kg, $8,3 \pm 5,5$; $p < 0,005$). Adalimumab, itself, was not found to induce acute pancreatitis (pancreatic

amylase levels for; control, $1833,2\pm233,6$; ADA 4mg/kg $1337,5\pm204,3$; ADA 2mg/kg $1498\pm82,2$; $p=1$).

CONCLUSION

Adalimumab 4 mg/kg treatment was found to decrease edema, inflammation, necrosis, fat necrosis, bleeding and total pancreas pathologic scores statistically significantly. We did not observe statistically significant reduction in pancreatic amylase levels which was we suppose because of our severe pancreatitis model. This study might be a basis for new experimental trials investigating the potential therapeutic role of adalimumab.

9. KAYNAKLAR

1. Yokoi H, Naganuma T, Higashiguchi T. Prospektive study of protocol for selection treatment of acute pancreatitis based on scaring severity. *Digestion* 1999;60;14-18.
2. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999;79;699-710.
3. Senn N; The surgery of the pancreas, Philadelphia, WJ Dorman, 1886;71-107
4. Fitz RH; Acute pankreatitis. *Boston Med Surg J* 120; 181, 1889;184-192.
5. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y, editor. *Pankreas Cerrahisi*. İstanbul: Logos; 1991;119-137.
6. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark O. H, editor. *Textbook of endocrine Surgery*. Philedelphia: Saunders; 1997;549-555.
7. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. *Basic Histology*. 9th Ed. Appleton & Lange 1998;68-74.
8. Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R, editor. *Clinical Anatomy*. 4th ed. Little: Brown; 1992;254-255.
9. Moore KL. The Abdomen. In: Gardner J, editor. *Clinically Oriented Anatomy*. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985;220-224.
10. Guyton AC. Pancreas. *Textbook of medical physiology*. 6th ed. London: W.B. Saunders company; 2003;780-783.
11. Sodeman WA, Sodeman TM. Pathophysiology of the pancreas. *Pathologic physiology mechanism of disease*. 7th ed. 1985; 32.;922-963.
12. Go VLW, Everhart JE: Pancreatitis. In: Everhart JE, ed. *Digestive diseases in the United States: Epidemiology and impact*. US Department of Health and Human Services, Public

- Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. NIH Publication no. 1994:693;94-1447.
13. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN. Acute pancreatitis: A lethal disease of increasing significance. *Gut* 1985; 26:724.
 14. Sinclair MT, McCarthy A, McKay C, et al: The increasing incidence and high early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland over the last 10 years. *Gastroenterology* 1997;112:482.
 15. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E: Undetected fatal acute pancreatitis: Why is the disease so frequently overlooked?. *Am J Gastroenterol* 1991;86:322.
 16. Bradley 3rd EL: A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586.
 17. Banks PA, Freeman ML: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400.
 18. Bradley EL, Gonzalez AC, Clements Jr JL: Acute pancreatic pseudocysts: Incidence and implications. *Ann Surg* 1976;184:734.
 19. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al: Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113;899-903.
 20. Lankish PG, Blum T, Maisonneuve P, et al: Severe pancreatitis: When to be concerned?. *Pancreatol* 2003;3:102.
 21. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, et al: Does mortality occur early or late in acute pancreatitis?. *Int J Pancreatol* 2000;28:91.
 22. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, et al: Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1985;40:1005.

23. Migliori M, Pezzilli R, Tomassetti P, et al: Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 2004;28:359.
24. Lüthen R, Niederau C, Niederau M, et al: Influence of ductal pressure and infusates on activity and subcellular distribution of lysosomal enzymes in the rat pancreas. *Gastroenterology* 1995;109:573.
25. Whitcomb C, Preston RA, Aston CE, et al: A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996;110:1975.
26. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141.
27. Gorry MC, Ghabbaizedeh D, Furey W, et al: Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:1063.
28. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature Genetics* 2000;25:213.
29. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, et al: Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993;104:853.
30. Opie EL: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901;12:182.
31. Rünzi M, Saluja A, Lerch MM, et al: Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: An experimental study in the opossum. *Gastroenterology* 1993;105:157.
32. Prinz RA: Mechanisms of acute pancreatitis: Vascular etiology. *Int J Pancreatol* 1991;9:31.

33. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, et al: Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance, and therapy. *Br J Surg* 1990;77:1205.
34. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, et al: Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:20.
35. Makhija R, Kingsnorth AN: Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepat Pancreatic Surg* 2002;9:401
36. Rinderknecht H: Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation?. *Int J Pancreatol* 1988;3:105.
37. Kingsnorth A: Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40;1.
38. Sweiry JH, Mann GE: Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31;10.
39. Bohidar NP, Garg PK, Khanna S, et al: Incidence, etiology and impact of fever in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:9.
40. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV: Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85;356.
41. Gullo L: Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000;20;158.
42. Kimmel P, Tenner S, Habwe VQ, et al: Trypsinogen and other pancreatic enzymes in patients with renal disease: A comparison of high efficiency hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pancreas* 1995;10;325.
43. Sachdeva CK, Bank S, Greenberg R, et al: Fluctuations in serum amylase in patients with macroamylasemia. *Am J Gastroenterol* 1995;90;800.
44. Gwodz GP, Steinberg WM, Werner M, et al: Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta* 1990;187;243.

45. Sandler RS, Everhardt JE, Donowitz M, et al: The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002;122:1500.
46. Pezzilli R, Billi P, Migliori M, et al: Clinical value of pancreatitis-associated protein in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1887.
47. Lankisch PG, Dröge M, Becher R: Pleural effusions: A new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1849.
48. Amouyal P, Amouyal G, Levy P, et al: Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1994;106:1062.
49. Arguedas M, Dupont AW, Wilcox CM: Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography, and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2892-9.
50. Balthazar EJ, Freeny PC, van Sonnenberg E: Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297.
51. Freeny PC: Incremental dynamic bolus computed tomography of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993;13:147.
52. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V: Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126:715.
53. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al: Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93:738-44.
54. Leese T, Shaw D, Holliday M: Prognostic markers in acute pancreatitis: Can pancreatic necrosis be predicted?. *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70:227.

55. Wilson C, Health DI, Imrie CW: Prediction of outcome in acute pancreatitis: A comparative study of APACHE-II, clinical assessment and multiple factor scoring system. *Br J Surg* 1990; 77;1260.
56. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE: Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993;14;1.
57. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al: The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population based study. *Gut* 2008; 57;1698-703.
58. Brown A, Orav J, Banks PA: Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:367.
59. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, et al: Hemoconcentration: An early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96;2081.
60. Mayer AD, McMahon MJ, Bowen M, et al: C reactive protein: An aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 1984;37;207.
61. Choudari CP, Fogel EL, Sherman S, et al: Idiopathic pancreatitis: yield of ERCP correlated with patients age. *Am J Gastroenterol* 1998;93;1654A.
62. Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, et al: Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1995;40;734.
63. Cavallini G, Frulloni L: Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: The never ending story. *Dig Liver Dis* 2001;33;192.
64. Pincus T, Kavanaugh A, Sokka T. Benefit/risk of therapies for rheumatoid arthritis: underestimation of the “side effects” or risks of RA leads to underestimation of the benefit/risk of therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5 Suppl 35);S2-11.

65. Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*.2010 Apr;30(4);339-53.
66. Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;373;97-117.
67. Watanabe O, Baccino FM, Steer ML, Meldolesi J. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol* 1984;246(4).
68. Niederau C, Ferrell LD, Grendell JH. Caerulein-induced acute necrotizing pancreatitis in mice: protective effects of proglumide, benzotript, and secretin. *Gastroenterology* 1985;88(5);1192-204.
69. Renner IG, Wisner JR. Exogenous secretin ameliorates ceruletide induced acute pancreatitis in the dog. *Dig Dis Sci* 1983;28:946.
70. Adler G, Kern HF, Scheele GA. Experimental models and concepts in acute pancreatitis. In: Go VWL, et al, editors. *The exocrine pancreas: biology, pathobiology, diseases*. New York: Raven; 1986.
71. Konturek SJ, Dembinski A, Konturek PJ, Warzecha Z, Jaworek J, Gustaw P, et al. Role of platelet activating factor in pathogenesis of acute pancreatitis in rats. *Gut* 1992;33;1268-74.
72. Guice KS, Oldham KT, Johnson KJ, Kunkel RG, Morganroth ML, Ward PA. Pancreatitis-induced acute lung injury. An ARDS model. *Ann Surg* 1988;208;71-7.
73. Willemer S, Feddersen CO, Karges W, Adler G. Functional and morphological pulmonary changes in cerulein-induced pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1987;32;1190.

74. Kloppel G, Dreyer T, Willemer S, Kern HF, Adler G. Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;409:791-803.
75. Foitzik T, Lewandrowski KB, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Klar E, Warshaw AL. Exocrine hyperstimulation but not pancreatic duct obstruction increases the susceptibility to alcohol-related pancreatic injury. *Arch Surg* 1994;129:1081;5.
76. Quon MG, Kugelmas M, Wisner JR Jr, Chandrasoma P, Valenzuela JE. Chronic alcohol consumption intensifies caerulein-induced acute pancreatitis in the rat. *Int J Pancreatol* 1992;12:31;9.
77. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988;3:105;12.
78. Thal A, Brackney E. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Shwartzman reaction: experimental study on pancreatitis. *JAMA* 1954;155:569;74.
79. Waldner H. Vascular mechanisms to induce acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992;24(Suppl 1):62;7.
80. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-deficient diet. *Am J Pathol* 1975;79:465;80.
81. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr* 1984;114:467;71.
82. Pfeffer RB, Stasior O, Hinton JW. The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. *Surg Forum* 1957;8:248;51.
83. Wedgwood KR, Farmer RC, Reber HA. A model of hemorrhagic pancreatitis in cats _ role of 16,16-dimethyl prostaglandin E2. *Gastroenterology* 1986;90:32;9.

84. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992;215:44-56.
85. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 1990;77:1205-10.
86. Takahashi TYN. Ischemic injury of the human pancreas. Its basic patterns correlated with the pancreatic microvasculature. *Pathol Res Pract* 1985;179:645-51
87. Menger MD, Vollmar B, Glasz J, Post S, Messmer K. Microcirculatory manifestations of hepatic ischemia/reperfusion injury. *Prog Appl Microcirc* 1993;19:106;24.
88. 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.
89. Popper HL, Necheles H. Edema of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1942;74:123.
90. Murayama KM, Barent BL, Gruber M, Brooks A, Eliason S, Brunt EM, Smith GS. Characterization of a novel model of pancreatic fibrosis and acinar atrophy. *J Gastrointest Surg*. 1999 Jul-Aug;3(4):418;25.
91. Spormann H, Sokolowski A, Letko G. Effect temporary ischemia upon development and histological patterns of acute pancreatitis in the rat. *Path Res Pract*. 1989;184:507-513.
92. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al: Digestive and liver diseases statistics 2004. *Gastroenterology* 2004; 126:1448.
93. Oruc N, Ozutemiz AO, Yukselen V, Nart D, Celik HA, Yuce G, Batur Y. Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis? *Pancreas*. 2004 Jan;28(1):e1-8.
94. Berthet B, Guillou N, Brioché MI, Choux R, Viret P, Ledoray V, Billardon M, Assadourian R. Influence of somatostatin on acute pancreatitis in rats. *Eur J Surg*. 1998 Oct;164(10):785;90.

95. Yilmaz M, Tekekoglu S, Herek O, Ozmen O, Sahinduran S, Buyukoglu T. Ameliorative effect of adalimumab on experimentally induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas*. 2010 Nov;39(8):1238;42.
96. Roger Palframan, Michael Airey, Adrian Moore, Alex Vugler, Andrew Nesbitt. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Imm M*. 2009 Aug 31;348(1-2):36-41