

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENELCERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
METİLPREDNİSOLON VE ETANERCEPT İLE TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. EROL KILIÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. METE KESİM**

SAMSUN – 2009

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri ve hocalarım; sayın Prof.Dr.Mete KESİM, sayın Prof. Dr. Ali Naki ULUSOY, sayın Prof.Dr. Kenan ERZURUMLU, sayın Prof. Dr. Necati ÖZEN, sayın Prof. Dr. Zafer MALAZGİRT, sayın Doç.Dr. H. Koray TOPGÜL, sayın Doç. Dr. Bekir KURU ve sayın Yard. Doç. Dr. S. Savaş YÖRÜKER'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım, çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve ameliyathanede görevli; hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT AND KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas Anatomisi	3
2.2. Pankreas Fizyolojisi	5
2.3. Etyopatogenez	6
2.4. Semptom ve Bulgular	10
2.5. Tanı	10
2.5.1. Laboratuvar Bulguları	10
2.5.2. Radyolojik Bulgular	12
2.6. Prognostik Kriterler	13
2.7. Tedavi	15
2.8. Komplikasyonlar	16
2.8.1. Lokal Komplikasyonlar	16
2.8.2 Sistemik Komplikasyonlar	18
2.8.3. Akut pankreatitin Akciğer Komplikasyonları	20
2.9. Cerulein	20
2.10. Etanercept	21
2.11. Metil Prednisolon	22
2.11.1. Antiinflamatuvar Etki	23
2.12. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri	24
2.12.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği	24
2.12.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit	24
2.12.3. Duktus Obstrüksiyonu	24

2.12.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi	24
2.12.5. Duktal perfüzyon Modeli	24
2.12.6. Sekresyonun Artırılması	24
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. Biyokimyasal İnceleme	27
3.2. Histopatolojik İnceleme	28
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR	30
4.1 Pankreatik Amilaz Değerlerinin Sonuçları	30
4.2 Lipaz Değerlerinin Sonuçları	31
4.3. Laktat Dehidrogenaz Değerlerinin Sonuçları	32
4.4.Histopatolojik Değerlendirme	34
4.4.1. Ödem	34
4.4.2. Enflamasyon	35
4.4.3. Vakuolizasyon	36
4.4.4. Nekroz	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri(Norton,Surgery 2000)(17)	7
Tablo 2. Ranson Kriterleri(Schwartz, Principles Of Surgery 1999) (20)	14
Tablo 3. Grupların enjekte edilen ilaçlara ve sakrifikasyon sürelerine göre dağılımı	27
Tablo 4. Grupların ortalama Pankreatik Amilaz değerleri	30
Tablo 5. Grupların ortalama Lipaz değerleri	32
Tablo 6. Grupların ortalama Laktat Dehidrogenaz değerleri	33
Tablo 7. Grupların ödem şiddeti ve dağılımı	34
Tablo 8. Grupların enflamasyon şiddeti ve dağılımı	36
Tablo 9. Grupların vakuolizasyon şiddeti ve dağılımı	37
Tablo10.Grupların nekroz şiddeti ve dağılımı	38

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Pankreas Arterleri	4
Şekil 2. Pankreas Venleri	4
Şekil 3. Akut Pankreatit Fizyolojisi	9
Şekil 4. Cerulein intraperitoneal enjeksiyon	27
Şekil 5. Etanercept intraperitoneal enjeksiyon	27
Şekil 6. Median Laparotomi ve Pankreatektomi	29
Şekil 7. Grupların ortalama Pankreatik Amilaz değerleri	31
Şekil 8. Grupların ortalama Lipaz değerleri	32
Şekil 9. Grupların ortalama laktat dehidrogenaz değerleri	33
Şekil10.Gupların ortalama ödem skoru	35
Şekil11.Grupların ortalama enflamasyon skoru	36
Şekil12.Grupların ortalama vakuolizasyon skoru	37
Şekil13.Grupların ortalama nekroz skoru	39
Şekil14.Akut Pankreatitte ödem	39
Şekil15. Akut Pankreatitte enflamasyon	39
Şekil16. Akut Pankreatitte nekroz	39
Şekil17. Normal Pankreas dokusu	39

KISALTMA LİSTESİ

C	Cerulein
E	Etanercept
S	Steroid(metilprednisolon)
K	Kontrol
P	Pankreatit
P12	Geç Pankreatit
ES	Etanercept+Steroid

ÖZET

Deneyisel Akut Pankreatit Modelinde Metilprednisolon ve Etanercept ile Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada; cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde, metilprednisolon ve etanercept ile tedavi etkinliğinin biyokimyasal ve histopatolojik skorlar kullanılarak araştırılması amaçlandı.

Bu amaçla, ağırlıkları 200 ve 250 gr arasında değişen 48 adet Spruge-dawley cinsi rat kullanıldı. Her biri 8 rattan oluşan 6 gruba ayrıldı. Grup 1'deki ratlara intraperitoneal yol ile serum fizyolojik uygulandı ve kontrol (K) grubu oluşturuldu. Grup 2 ve 3'deki ratlara birer saat ara ile toplam beş defa 80µg/kg cerulein intraperitoneal uygulanarak suretiyle pankreatit (P) ve geç pankreatit (P12) grubu oluşturuldu. 4. 5. ve 6. gruptaki ratlara da aynı şekilde cerulein uygulandı. 4. gruptaki ratlara , son doz cerulein uygulandıktan 2 saat sonra birer saat ara ile 2 defa 5mg/kg dozunda intraperitoneal yol ile etanercept uygulandı ve etanercept (E) grubu oluşturuldu. 5.grubdaki ratlara cerulein sonrasında birer saat ara ile 2 defa intramuscular 10mg/kg metilprednisolon uygulandı ve steroid (S) grubu oluşturuldu. 6. gruba ise, hem etanercept (5mg/kg ip.) hem de metilprednisolon (10mg/kg im.) uygulanarak suretiyle etanercept+steroid (ES) grubu oluşturuldu. Gruplardan sadece 2. grup (P) cerulein uygulaması sonrasındaki 6.saatin sonunda (10.saate) sakrifiye edilirken, diğer 5 grup 16.saatin sonunda sakrifiye edildi.

Gruplar sakrifiye edilmeden önce pankreatik amilaz, lipaz ve laktat dehidrogenaz seviyelerinin belirlenmesi için kan örnekleri alındı. Kan örneği alınan ratlara median laparotomi ile pankreatektomi uygulandı. Pankreas dokusundaki ödem,inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz 0-4 arasında değişen (Schonberg'in pankreatit skoru) skorlama kullanılarak değerlendirildi.

Biyokimyasal değişikliklerden; pankreatik amilaz ve lipaz seviyesi grup 2 (P) de anlamlı olarak yüksek saptandı. Laktat dehidrogenaz seviyesi ise, grup2 (P),

grup3 (P12),grup5 (S) ve grup6 (ES) da kontrol (K) grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Histopatolojik değişikler ise grup2 (P) ve 3 (P12) de ödem, inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz olarak saptandı. Grup3 (P12)'ün histopatolojik skoru grup2 (P)'ye göre daha yüksek, nekroz skoru karşılaştırması ise belirgin olarak yüksekti.

Tedavi gruplarında (E, S ve ES) ise, ödemin olmadığı, vakuolizasyon inflamasyon, ve nekrozun gelişiminin engellendiği saptanmıştır.

Hem biyokimyasal hem de histopatolojik değerlendirmeler ile cerulein ile deneysel akut pankreatit modeli oluşmuştur. Oluşan akut pankreatit tedavisinde ise; tüm tedavi gruplarında (E, S ve ES) pankreatik amilaz ve lipaz değerlerinin kontrol grubu ile istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanırken, histopatolojik değerlerin pankreatit (P ve P12) gruplarına göre anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.

Sonuç:Bu çalışmada, ceruleinin deneysel akut pankreatit modelinde kullanılabilen bir ajan olduğu, oluşturulan akut pankreatit modelinde etanercept ve metilprednisolonun pankreatit tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak her iki ajanın tedavide hem birbirilerine hem de birlikte kullanıldıklarındaki üstünlüğü gözlenememiştir.

Anahtar sözcükler: Deneysel Akut Pankreatit Modeli, Cerulein, Etanercept, Metilprednisolon.

ABSTRACT

Evaluating Efficacy Of The Treatment With Methylprednisolone and Etanercept In The Experimental Acute Pancreatitis Models.

In this study, we aimed to investigate the efficacy of treatment with methylprednisolone and etanercept by using scores of biochemical and histopathologic scores in the experimental acute pancreatitis which was formed with cerulein.

48 Sprague-Dawley rat species whose weights varied between 200 and 250 grams were used. They were separated to six groups that each included 8 rats. Serum physiologic was applied to the rats in the group one and control (K) group was formed. Pancreatitis (P) and late pancreatitis (P12) group were formed by applying a total of 80 µg/kg cerulein intraperitoneally 5 times each hour to the rats in group 2 and group 3. Cerulein was also applied to the rats in the groups 4, 5 and 6 in the same way. After two hours subsequent to the application of the last dose of cerulein to the rats in the group 4 (E), etanercept was applied two times with an interval of 1 hour by means of 5mg/kg dose intraperitoneally. After cerulein, two times 10mg/kg methylprednisolone with an interval of 1 hour applied to the rats intramuscularly in the fifth group and steroid (S) group was formed. In the sixth group, both etanercept (5mg/kg i.p.) and methylprednisolone (10mg/kg i.m.) were applied and etanercept + steroid (ES) group was formed. While, of the groups only the 2nd group (group P) sixth hour after cerulein application (10.hours) was sacrificed, the other groups were sacrificed at the end of 16. hours.

Blood samples were taken from the groups before sacrifice in order to determine the level of samples pancreatic amylase, lipase and lactate dehydrogenase. The rats whose blood was taken underwent pancreatectomy with median laparotomy. The pancreas tissue oedema, inflammation, vacuolization and necrosis which varied between 0-4 scores (Schonberg's acute pancreatitis score) were assessed by using the scoring.

Of the biochemical changes, the level of the pancreatic amylase and lipase had also significantly higher in the group 2 (P). The level of the lactate dehydrogenase was found significantly to be higher in the group 2 (P), group 3 (P12), group 5 (S) and group 6 (ES) than in the group 1(K).

The histopathological changes in the group 2 (P) and group 3 (P12) revealed oedema, inflammation, vacuolisation and necrosis. The histopathological scores of the group 3 (P12) were higher than group 2 (P). Group 3 (P12) had also evidently a high necrosis compared with the group 2 (P).

In the treatment groups (E, S and ES) there was no oedema and the development of inflammation, vacuolization and necrosis had been found to be prevented.

Both biochemical and histopathologic evaluation showed that, experimental acute pancreatitis model was formed with cearulein. In the treatment of formed acute pancreatitis, while it was determined that pancreatic amylase and lipase values were not significantly different from the control group, but histopathologic values were found significantly to be decreased compared with the groups pancreatitis (P and P12).

Result: The findings of the present study showed that cearulein could be used as an agent in the experimental acute pancreatitis model. In the generated acute pancreatitis model it was shown that etanercept and methylprednisolone were effective in the treatment of acute pancreatitis. But the etanercept and methylprednisolone were not found to be superior to each other, nor the combination of these agent was more effective than their separate usage.

Keywords: Cearulein, Experimental Acute Pancreatitis Models, Etanercept, Methylprednisolone.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, pankreasın kendi enzimlerinin aktivasyonu, interstisyel serbestleşmesi ve sindirimi sonucunda oluşan nonbakteriyel pankreas inflamasyonudur (1). Akut pankreatit, bilim ve teknolojideki tüm gelişmelere rağmen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (2).

Akut pankreatitte patolojik bulgular hafif intersitisiyel ödemden, ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar geniş bir spektrum sergileyebilir. Aynı şekilde klinik bulgular, müphem karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik bozukluklar ve sepsise kadar varabilen değişik derecelerde ortaya çıkabilir (3). Akut pankreatitte mortalite oranı tüm hastalar için %10 iken, bu oran enfekte olmuş nekrotizan pankreatitli hastalarda yaklaşık olarak %35'tir (3).

Kısa dönem mortalite sebeplerinin başında vakaların %95'inde solunum sistemi komplikasyonları gelmektedir (3). 1985 yılında yapılan 405 hastalık otopsi çalışmasında, pankreatit oluştuktan sonraki ilk yedi gün içerisinde ölen hastaların %95'inde dominant mortalite sebebi pulmoner ödem ve konjesyon iken, yedinci günden sonra ölenlerin %77'sinde infeksiyon mortaliteden sorumlu olarak tespit edilmiştir (4). Pulmoner sisteme ait komplikasyonlar; pankreatik inflamasyon sırasında salgılanan sitokinlerin, akciğer parankiminde oluşturduğu ciddi hasara bağlanmıştır (5). Bu amaçla akut pankreatit üzerine yapılan klinik ve deneysel birçok çalışmada pankreas, akciğer ve kanda artmış sitokin seviyeleri gösterilmiştir.

Pankreatik inflamasyon sırasında hasara uğramış hücreler ve sistemik immün hücreler tarafından bir takım sitokinler salgılanır. IL-1,IL-2,IL-6,IL-8,IL-10,TNF α ,PAF vb. başlıca sitokinlerdir. Bu sitokinler, kapiller permeabiliteyi, lökosit adheransını ve ekstrasvazasyonunu artırarak inflamasyonun ağırlaşmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına yol açar (6). Deneysel akut pankreatit modellerinde, çeşitli terapotik ajanların tedavi üzerinde etkinliği ve bu etkinliğin ölçülmesinde kullanılabilecek parametrelerin belirlenmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Cerulein, oddi sifinkterinde gevşeme ve safra kesesinde kontraksiyonlara neden olarak pankreas kanalına safra reflüsüne ve dolayısıyla pankreatite yol açan bir kolesistokinin analogudur . Cerulein intraperitoneal, intravenöz ve subcutan uygulama ile deneysel akut pankreatit modellerinde kullanılmıştır (7).

Etanercept, inflamasyonda anahtar rol oynayan solubl TNF α moleküllerini fikse ederek hücre membranındaki mevcut reseptörlere TNF'nin bağlanmasını bloke ederek sitotoksisiteyi endüklemeksizin hücre membranı düzeyinde TNF α 'yı inhibe eder (8).

Etanercept, p75 insan TNF α reseptürünün füzyon proteini olup sadece aktif formu bağlayabilir ve stabil olmayan bağlanma yapar. TNF α eksprese eden hücreleri lizise yol açmaz ve dolayısıyla hücre apoptozu ve monositopeniye neden olmaz (8).

Bizim çalışmamızda etanercept, cerulein ile oluşturulan pankreatit modelinde TNF α 'nın inhibe edilmesi suretiyle tedavi etkinliğinin incelenmesi amacıyla kullanıldı.

Glukokortikoidlerin akut pankreatit tedavisinde uygulanması halen tartışmalıdır (9). Bazı yayınlarda sağ kalıma olumlu etkilerinden bahsedilirken, bazı yayınlarda da özellikle yüksek doz kullanıldığında artmış mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Son yayınlarda akut pankreatit ve gastrointestinal sisteme ait septik durumlarda düşük doz kullanılan glukokortikoidlerin hemodinamik duruma ve sağ kalım üzerine olumlu etkilerinden bahsedilmiştir (10-15).

Biz, bu çalışmada öncelikle ratlarda akut pankreatit oluşturmayı, pankreatitin doğal seyrini ortaya koymayı, terapötik ajanlarla oluşan enflamasyonu azaltmayı ve tedavi protokolü denemeyi planladık. Çalışmanın sonuçlarını biyokimyasal ve histopatolojik olarak ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Pankreas Anatomisi

Pankreas ortalama 10-15 cm uzunluğunda, yaklaşık olarak 120 gr ağırlığında olup üzeri ince bir periton ile örtülü olarak retroperitona yerleşiktir. Duedonum kıvrığı içinde dalağa kadar enine olarak uzanır. Rengi sarımtırak ve hafif kırmızı olup endokrin ve ekzokrin bir organdır (16).

Epigastrium ve sol hipokondrium bölgesinde, bursa omentalisin arkasında bulunur.Burası arkada birinci ve ikinci lomber vertebra seviyesindedir. Pankreasa doğrudan fizik muayene yapılamaz. Organ kaput, korpus ve kauda olmak üzere kısımlara ayrılır (16). Pankreas korpusunun üst kenarı boyunca splenik arter seyredir. Üst kenar sağ kısmında tuber omentale denilen kabarıntı bulunur. Bu kenar çölyak trunkus ve çölyak ganglion ile komşudur (16).

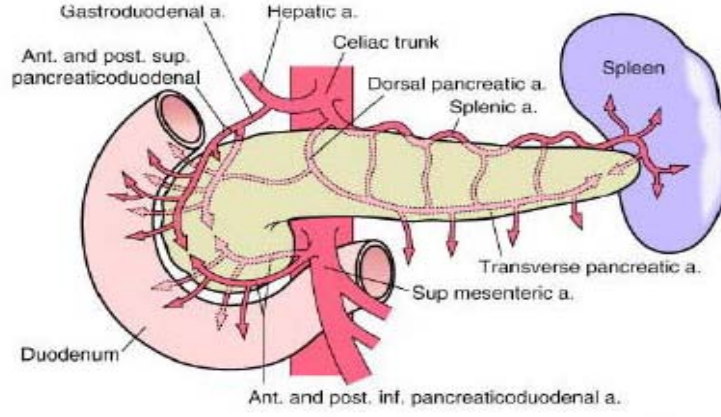
Wirsung adı verilen pankreatik duktus kuyruktan başlar, baş kısmında biraz aşağı döner, duedonum 2.parçasının duvarına girdikten sonra 1,5cm kadar aşağı iner ve koledok ile birleşerek papilla duedoni majore açılır. Bundan başka pankreas başından aksesuar pankreatik duktus sokulur. Sol aksesuar duktus ,wirsung ile birleşirken; santorini adı verilen sağ aksesuar duktus wirsungun ulaştığı papilla duedoni majorun yaklaşık 2 cm proksimalinde papilla duedoni minöre açılır (16). Ancak bu anatomik yapının çeşitli varyasyonları olabilir.

Koledok ve duktus pankretikus genellikle hepatopankreatikus (Ampulla Vateri) denilen bir odacığa ortak olarak açılırlar. Ampullanın etrafındaki kas düzenine Oddi Sifinkteri denir. Oddi sifinkteri plexus hepaticus ve sağ nervus vagusun her ikisinden de gelen lifleri olan N. Gastroduodenalis tarafından innerve edilir (16).

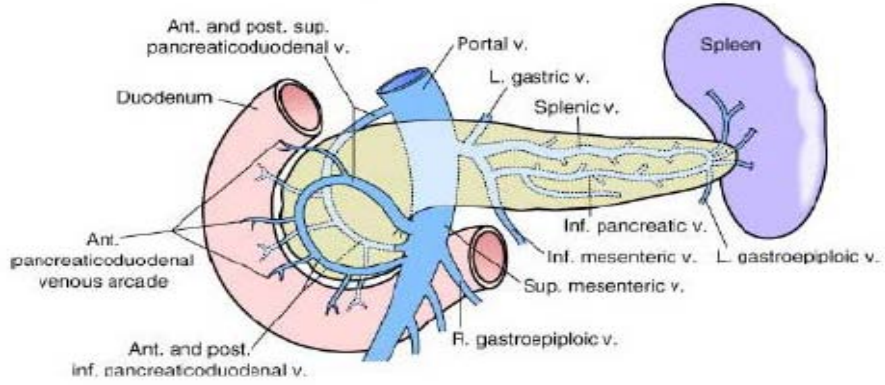
Pankreas kanlanması

Pankreasın arterleri gastroduodenal arter,superior mesenterik arter ve splenik arter dallarıdır. Pankreas baş kısmı, yukarıda gastroduenal aterden çıkan superior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler ve aşağıda superior mesenterik arterden çıkan inferior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterlerden beslenir. Bezin gövde ve kuyruk kısımları splenik arterden çıkan küçük dallar tarafından beslenir (şekil 1). Pankreasın venleri; arterlerle yandaştırılır ve aynı isimleri alarak vena portaya

dökülürler (şekil 2). Pankreas kütleinin %80'i ekzokrin doku,%18'i kanal, damar, sinir ve bağ doku, %2'si ise endokrin dokudan oluşur (16,17).



Şekil 1. Pankreas Arterleri



Şekil 2. Pankreas Venleri

2.2.Pankreas Fizyolojisi

Pankreas ekzokrin ve endokrin salgı yapan bir bezdir. Büyük bir kısmını oluşturan asini bölümü sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumludur. Pankreasın diğer bölümü Langerhans adacıkları adı verilen endokrin hücre gruplarından oluşur ve bu hücrelerden vücudun glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan insülin ve glukagon salgılanır (18).

Pankreasın sindirim sıvısı incebarsağın üst bölümündeki kimusun uyarısıyla salgılanır. Kimusta bulunan besin maddelerinin tipi bir dereceye kadar bu salgının niteliklerini de belirler. Salgılanan proteolitik enzimler tripsin ,kemotripsin, karboksipeptidaz ve elastazdır. Bu enzimler inaktif formlarında tripsinojen, kemotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve proelastaz olarak salgılanırlar. Enzimler barsağa dökülene kadar inaktif haldedir ve bunu sağlayan tripsin inhibitörüdür. Proteolitik enzimleri salgılayan hücreler tripsin inhibitörünü de beraber salgılar. Herhangi bir nedenle pankreas zedelenirse bezden ve kanallardan dışarı çıkan tripsin aktive edilebilir ve kısa sürede pankreas dokusu tamamen tahrip edilir (18).

Tripsinojenin tripsin haline dönüşmesinde duodenum mukoza hücrelerinden salgılanan enterokinaz rol oynar. Bu enzim tripsinojeni aktif tripsine dönüştürür. Tripsin de kemotripsinojeni aktif kemotripsine dönüştürür. Bu iki enzim endopeptidazdır ve proteinleri peptidlere ayırır. Bir ekzopeptidaz olan karboksipeptidaz ise peptidleri aminoasitlere parçalar.

Karbonhidratlar pankreatik amilaz tarafından sindirilir. Bu enzim nişastayı, glikojeni ve selüloz dışında birçok karbonhidratı hidrolize eder. Pankreatik lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz ise yağ sindiriminde rol oynayan enzimlerdir. Pankreatik enzimlerin yanı sıra, bikarbonat iyonları ve su salgıda bulunan iki önemli komponentdir (18).

Pankreas salgısının düzenlenmesi hem sinirsel hem de hormonal yolla olur. Mide sekresyonunun sefalik ve gastrik fazı ortaya çıktığı sırada vagus yolu ile pankreas uyarılır. Hormonal yol ise besinlerin ince barsağa geçişi ile oluşan intestinal duvar gerilmesi ile salgılanan sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile başlar. Sekretin ile pankreasdan bol miktarda bikarbonat ve su salgılanırken kolesistokinin ile sindirim

enzimleri salgılanır. Bu etkiler, pankreas sekresyonunun intestinal evresini temsil eder (17,18).

Pankreas ekzokrin sekresyonu esas olarak kolesistokininin tarafından uyarılır, ancak bir kaç diğer nörokrin ajanlar da uyarıda rol oynar. Bunlardan asetilkolin, vazoaktif intestinal polipeptid, gastrin salgılatıcı peptid, substant P sayılabilir. Pankreasın ekzokrin salgısının inhibisyonu ise somatostatin tarafından sağlanır (17).

Pankreasın diğer bir önemli fonksiyonu ise kan glukoz seviyesinin düzenlenmesini sağlayan endokrin fonksiyonudur. Glukagon salgılayan alfa hücreleri, insülin salgılayan beta hücreleri ve somatostatin salgılayan delta hücreleri endokrin fonksiyonu yerine getirirler (17,18).

2.3. Etyopatogenez

Safra taşları, alkol, hiperparatroidizm, hiperlipidemi ve herediter pankreatit etyolojiden sorumlu başlıca nedenlerdir (17,20-22). Akut pankreatit etyolojisi tablo 1’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri (17)

Neden	Görülme Oranı
• Safra taşları	%40
• Alkol	%40
• Idiopatik	%15
• Metabolik	% 5
Hiperlipidemi	
Hiperkalsemi	
Kistik fibrozis	
• Anatomik ve fonksiyonel nedenler	<% 5
Pankreatik kanal darlıkları veya tümörleri	
Ampuller stenoz veya tıkanıklık	
Oddi sfinkter disfonksiyonu	
• Mekanik nedenler	<% 5
Künt karın travması	
Intraoperatif yaralanma	
ERCP	
• İlaçlar	<% 5
Azotiyopürin, tiazid diüretikler, pentamidin,	
Furosemid, sulfonamid, kortikosteroidler, dideoksiinozin	
• Enfeksiyon ve toksik nedenler	<% 5
Kabakulak, viral hepatit, CMV, askariazis, akrep zehri	
Antikolinesteraz böcek ilaçları, Clonorchiazis	
• İskemi	Nadir
Kardiyak cerrahi	
Vaskülit	
• Herediter	Nadir
• Diğer	Olgu sunumu
Doğum travması	
Uzun mesafe koşu	
Peptik ülser penetrasyonu	

Akut pankreatit patogenezinden sorumlu çeşitli teoriler sunulmuştur. Bunlar :

Obstrüksiyon-sekresyon teorisi: Duktal basınç artışı ve buna bağlı duktal zedelenme ve yırtılma neticesinde pankreatik enzimlerin pankreas parankimine sızması ile olmaktadır.

Ortak kanal teorisi: Safra reflüsü ile safranın içerdiği lesitin ve safra tuzları pankreatik kanal mukozal bariyerini bozmaktadır. Bu nedenle pankreatik enzimler aktive olur, hemde pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artar.

Duodenal reflü teorisi: Duodenal içeriğin ampulla vaterde reflüsü ile enterokinaz tarafından aktif hale geçen pankreatik enzimler pankreatite neden olabilir.

Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması: Alkol alımı, akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler sonucunda pankreatik kanal geçirgenliği artmaktadır.

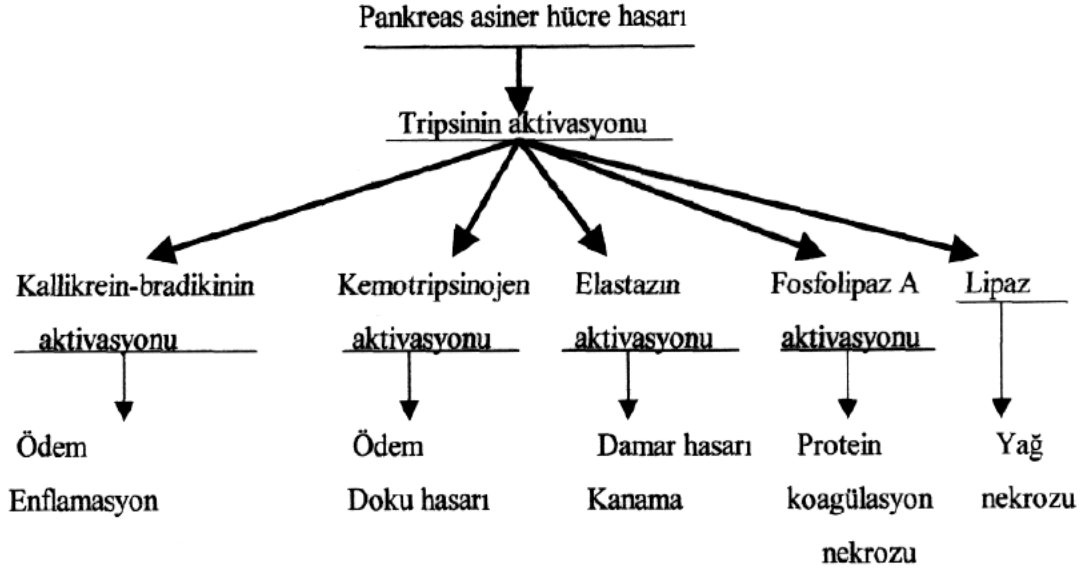
Enzim oto aktivasyonu: Mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Daha önce sunulan etyolojik nedenler ile hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz aktivasyonu, pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana getirirler. Tripsin, tripsinojenden intraasiner seviyede aktifleşerek pankreatit patogenezinde pek çok olayın başlamasına yol açar. Basit intersitisyel ödemden şiddetli nekroz, multi organ yetmezliği ve şoka kadar değişen klinik tabloya yol açabilir (20,23,24).

Kallikrein-bradikinin sisteminin aktif hale geçmesi sonucu vasküler permeabilitede artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşur. Bu vazoaktif peptidlerin dolaşımında artması sonucu hipotansiyon ve şok meydana gelir. Yine tripsinin aktifleştirdiği proteolitik enzim olan elastaz, vasküler yapıların yapısında bulunan elastik lifleri parçalayarak kanama ve ödeme neden olur. Fosfolipaz A'nın aktifleşmesi hücre duvarını tahrip ederek pankreas parankiminde nekroza neden olur. Dolaşıma karışan fosfolipaz A ve toksik etkili çeşitli hücre zarı lizolesitinleri, akciğerlerde surfaktan hasarı oluşturarak, pankreatit olgularında Adult Respiratuar Distres Sendromu'na (ARDS) neden olur (25,26).

Lipaz diğer enzimlerden farklı olarak asiner hücrelerde üretilir ve etkinlik gösterebilmesi için fosfolipaz A gibi ortamda safra asitlerinin varlığına ihtiyaç duyar. Yağ nekrozunun nedeni pankreasın kendi kendini sindirmesidir (24,27).

Tripsinin aktif hale nasıl geçtiği bilinmemektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında oluşturulan pankreatitlerde tripsin duodenal enterokinaza ihtiyaç duymadan aktif hale geçmiştir ancak hangi mekanizma ile aktif forma geçtiği açık değildir (20).



Şekil 3. Akut Pankreatit Fizyopatolojisi

Son zamanlarda akut pankreatitin patogenezi çeşitli hayvan deneylerinde oluşturulan pankreatit olgularında hüresel düzeyde araştırılmıştır (28). Mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile karakterize enflamatuvar cevabın başlamasında santral rol oynadığı tespit edilmiştir. Akut pankreatitin indüksiyonundan sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda, özellikle de akciğer ve kolonda endotelial bariyerin disfonksiyonuna neden olur. Akut akciğer yetmezliği, pankreatik sepsis, multiple organ disfonksiyonu gibi mortaliteye neden olan klinik tablolar, enterik endotel disfonksiyon ve permeabilite artışı sonucu oluşan bakteriyel translokasyon ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik değişime aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, platelet aktive edici faktör, lökotrienler, oksijen radikalleri ve diğer mediatörler neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve neticesinde pankreatik nekroz gelişir. Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelikle tümör nekrozis faktörsalınır. Tümör nekrozis faktör

α 'nın etkisi ile daha sonra interlökin-1 ve interlökin-6 salgılanır. Bunlarda sistemik yanıtta anahtar rol oynarlar. Interlökin-10 ve indüklenbilir nitrik oksit (INOS) ise oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynarlar (25,29-31).

2.4. Semptom ve Bulgular

Akut pankreatit olgularında en önemli semptom karın ağrısıdır. Sırtta kuşak tarzında ve bazen de sol omuza yayılan epigastrik veya üst abdominal ağrı şeklinde olabilir. Çoğunlukla ağır bir yemeği veya alkol alımını takiben ortaya çıkar ve bulantı, kusma, öğürme eşlik eder. Hasta çoğunlukla fetal pozisyonda hareketsiz yatmayı tercih eder. Fizik muayenede epigastrik bölgede ve üst kadranda hassasiyet vardır. Defans ve rebound % 30-40 olguda görülür. Karında hafif bir distansiyon vardır. Pankreatik flegmon, apse, psödokist gibi durumlar yok ise, ele gelen bir dolgunluk yoktur. Barsak sesleri azalmıştır veya yoktur. Bazı hastalarda hafif ateş olabilir. Taşikardi çoğunlukla vardır. Bazı hastalarda hipotansiyon ve şok görülebilir. Sarılık, ciltte karın yan kadranda Gray-Turner veya göbek çevresinde Cullen belirtisi adı verilen ekimotik lezyonlar görülebilir. Bu cilt lezyonları peri pankreatik alandan retroperitoneal bölgeye kan sızması nedeni ile oluşur ve % 1 oranında ve nekrotizan pankreatit olgularında görülür. Dinleme bulgusu olarak özellikle sol akciğer bazalinde daha fazla olmak üzere solunum seslerinde azalma olabilir. Bu konsolidasyon veya plevral eflüzyona bağlı olarak gelişir. Hastalık şiddetlendiğinde peri pankreatik, retroperitoneal, intraperitoneal alanda sıvı toplanması ortaya çıkabilir (17,20).

Klinik bulgular genellikle doğru tanı için yönlendirse de bulgular laboratuvar bulguları ile desteklemek gerekir. Yaklaşık %5 olguda doğru tanı laparotomi ile konulur. Çocuk hastalarda genellikle aile hikayesi veya travma öyküsü vardır. Ailesel pankreatit olgularında ağrı atakları genellikle 10 yaşın altında görülür. Genç erişkinlerde genellikle alkol alımı, 40-70 yaş arası popülasyonda ise çoğunlukla safra taşı öyküsü vardır (17,20).

2.5. Tanı

2.5.1. Laboratuvar Bulguları

Akut pankreatit tanısı için klinik bulgular esas alınır. Klinik bulgular laboratuvar ve radyolojik bulgular ile doğrulanır. Laboratuvar olarak birçok parametre tanı için

yardımcıdır. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği görülen hastaların sadece %65’inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların %95’inde amilaz düzeyi yüksek bulunmuştur. Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır (17,20).

Serum amilaz değerleri akut atağın başlaması ile birlikte ilk 6 saat içinde normalin yaklaşık 2,5 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. 1000 IU/dl’nin üzeri serum amilaz değeri bilier pankreatit için önemli bir bulgudur. Bu değer daha altı ise akut alkolik pankreatit için tipiktir. Etyolojinin hiperlipidemi olduğu pankreatit tablosunda ise, amilaz değeri normaldir. Pankreatik enflamasyonun başlamasından kısa süre sonra idrar amilaz klerensi yükselir ve bu nedenle serum amilaz konsantrasyonu normale geriler. Bu nedenle amilaz düzeyi bazen normal olarak ölçülür. Bu durumda idrar amilaz düzeyi ölçmek daha yararlıdır. İdrarla günlük 5000 IU/24h’nin üzerinde amilaz düzeyi pankreatit için karar verdirir. Yine kronik pankreatit olgularında önemli oranda parankim fibrozisine bağlı amilaz salınım yetersizliği olacağından, serum amilaz düzeyleri akut atak sırasında normal olarak ölçülebilir. Bunların yanında, yükselmiş amilaz düzeyi pankreatit düşünülen durumlarda önemli bir bulgu olsa da spesifik değildir. Akut pankreatit olgularında, amilazın renal klerensi önemli oranda artmaktadır. Serum amilaz düzeyi ile pankreatit şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (17,20,25).

Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükrük bezi (s-tip) kaynaklı olmak üzere iki tip izoenzimi vardır.

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

Normal değerler: % 1-4

Akut pankreatit: >%6

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

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

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

Lipaz sadece pankreatik kaynaklı olduğundan, akut pankreatit tanısında daha güvenilir görünmektedir. Ancak ölçümü zaman aldığından ve her yerde ölçüm olanağı olmaması nedeni ile rutin laboratuvar tetkiki olarak sık kullanılmamaktadır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter enfarktüsü, ileus gibi hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde, hiperlipazemi de bulunabilir.

Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir, bu da gecikmiş olgularda tanısal değer taşır (20,24).

Başka laboratuvar bulguları da akut pankreatite eşlik edebilir. Lökositoz, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Yapılan bir çalışmada, serum alanin transaminaz düzeyinin 150 IU/L'nin üzerinde olmasının, %96 oranında biliyer pankreatit ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Ayrıca elastaz, immünoreaktif tripsin, fosfolipaz A2, C-reaktif protein, pankreatik spesifik protein gibi serum belirleyicileri de yüksek düzeyde saptanabilir. Bunlara ilave olarak serum kalsiyum düzeyinde, serum albumini ile eşzamanlı düşme gözlenir, ancak iyonize kalsiyum düzeyi çoğunlukla normaldir (17,20,32).

2.5.2. Radyolojik Bulgular

a) Direk karın ve akciğer grafileri: En sık görülen bulgu pankreasa komşu izole bir barsak ansında dilatasyondur. Buna “sentinel loop” denir. Gaz dolu sağ kolon veya transvers kolonda ani bir kesilme görülür. Bu bulgu enflamasyona komşu kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olur. Nadir olsa da pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları görülebilir. Akciğer grafilerinde sol diyafram yüksekliği, sol veya bilateral

plevral efüzyon görülebilir (17,20).

b) Ultrasonografi: Safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. Safra taşlarına sensitivitesi %100'e yakındır. Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebilir. Ultrasonografi ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokisti gösterebilir. Lokalizasyon olarak pankreasın kolon gazının arkasında kalması görüntülemeyi bozar. Gebelikte ve idiopatik grupta kullanım kolaylığı sağlar (17,20,33).

c) Bilgisayarlı tomografi (CT): Pankreatit tanı ve şiddetinin belirlenmesinde en önemli yöntemdir. Başlangıç değerlendirmesinde klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelmeye göstermeyen veya komplikasyondan şüphe duyulduğunda çekilmelidir. Normal pankreas, pankreatik ödem, peri pankreatik enflamasyon, pankreatik veya peri pankreatik sıvı koleksiyonu, psödokist, ve apse görülebilir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, enfeksiyonun tespitinde, perkütan iğne aspirasyonunda ve bazen tedavide oldukça faydalıdır. Komplikasyon gelişen olgularda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespiti, tedavi için oldukça önemlidir (25,31,33).

d) Manyetik rezonans (MR): MR akut pankreatit tanı ve evrelemesinde başarılı bir noninvazif alternatif yöntem olmuştur. Özellikle iyotlu kontrast maddeye karşı alerji veya böbrek yetmezliği durumlarında tercih edilmelidir. Kontrastlı tomografi ile karşılaştırıldığında başarı oranlarının aynı olduğu tespit edilmiştir (33).

e) Endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatikografi (ERCP): Özellikle idiopatik pankreatit olgularında, duktal darlık, ampuller tümör gibi etyolojik nedenlerin tespitinde kullanılır. İdiopatik pankreatit olgularında ERCP ile %30-50 oranında etyoloji tespit edilmiştir. Ayrıca kolanjitin eşlik ettiği pankreatit olgularında erken dönemde tedavi amacı ile sfinkterotomi yapılabilir (17,23,24).

2.6. Prognostik Kriterler

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

pankreatitin klinik gidişatını tahmin etmede bazı kriterler belirlemişlerdir. Uygulaması kolay ve güvenilir olduğunu düşündüğümüz Ranson Kriterlerini kendi kliniğimizde de uygulamaktayız.

Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir.. Ranson, skorum sisteminde, hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Başlangıçta yaş, lökosit sayısı, glukoz, LDH, AST olmak üzere 5 kriter, 48 saat sonra hematokrit, Ca, BUN, parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı defisiti olmak üzere 6 kriter esas alınır. Orjinal Ranson kriterleri alkolik pankreatitli olgular için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatit olguları da değerlendirilmek üzere modifiye edilmiş, 70 yaş üzeri hastalar için bazı kriterler de ayrıca vurgulanmıştır.

Mortalite faktör sayısı ile orantılı artmaktadır. İki veya ikiden az sayıda pozitif ise mortalite %1-3, 4 pozitif faktör varsa %15, 7-8 pozitif faktör olduğunda %100'e varan mortalite tahmin edilmektedir (Tablo 2). Ödematöz ve nekrotizan pankreatit ayırıcı tanısında kullanılan bazı spesifik biyokimyasal belirleyiciler de araştırılmıştır. Nekrotizan pankreatit olgularında serum α_2 makroglobulin seviyesi ve tripsin klama kapasitesi düşer, α_1 proteaz inhibitörü ve kompleman C3 ve C4 seviyesi yükselir. C-reaktif protein non-spesifik bir akut faz reaktanıdır ve nekrotizan pankreatit olgularında yükselir (17,20,21,25,34). Serum amyloid A, prokalsitonin, üriner tripsinojen aktive edici peptid, methem albumin yeni tespit edilen prognostik parametrelerdir (35-37).

Tablo 2. Ranson Kriterleri (Schwartz, Principles Of Surgery1999) (20).

Baş vuru anında	İlk 48 saatte	Skor	Mortalite
1-Yaş>55	1-Hematokrit düşmesi>%10	0-2	%2
2-Lökosit>16000/ μ L	2-BUN artışı >5mg/dl	3-4	%15
3-Kan şekeri>200mg/L	3-Serum Ca<8mg/dl	5-6	%40
4-Serum LDH>350IU/L	4- Arteriel PO ₂ <60mmHg	7-8	%100
5-SGOT(AST)>250 IU/L	5-Baz açığı>4mEq/L		
	6- Sıvı sekestrasyonu> 6 lt		

2.7. Tedavi

Akut pankreatit tedavisindeki yeni yaklaşımlara rağmen özellikle nekrotizan pankreatit olgularında mortalitede çok anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Akut pankreatit olgularının çoğu hafif klinik tablo ile seyrederek. Hastalar ilk 24 - 48 saat yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Akut pankreatit olgularında tedavinin esası medikaldir ve intravenöz sıvı desteği, elektrolitlerin düzenlenmesine ve pankreasın sekretuar fonksiyonunun inhibisyonuna dayanır. Kusması ve ağrısı fazla olmayan, klinik tablonun hafif olduğu hastalar dışında, nazo gastrik sonda birçok hastaya takılmalıdır. Gastrointestinal motilite düzeline kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz seviyesi normale gerileyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek olabilir. Bu dönemde ağızdan beslenme yeniden başladığında hastalar tarafından tolere edilir. Akut pankreatit olgularında ağrı en önemli semptomdur ve iyi bir analjezi sağlanmalıdır. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir. Özellikle retroperitona olmak üzere, sistemik enflamatuar mediatörler aracılığı ile üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olacaktır. Bu nedenle sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası en az 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat'in üzerinde olmalıdır. Yeterli hematokrit ve kan hacmini sağlamak, renal fonksiyonları korumak amacı ile albumin, taze donmuş plazma ve kan gibi kolloid sıvılar ve kristaloidler tercih edilmelidir.

Erken resüstasyonun en önemli basamağı sıvı replasmanıdır. Şok nedeni ile pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine neden olacaktır. Kusma nedeni ile dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Çoğunlukla hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Hipokalsemi görülebilir ve kardiyak aritmilere neden olabileceğinden acil parenteral tedavisi gerekir. Özellikle alkolik hastalarda sık olmak üzere hipomagnezemi görülebilir ve tedavisi gerekir. Hastaların %30'unda arteriyel hipoksi görülür ve O₂ desteğine ihtiyaç duyulur. Bazı hastalarda ise ARDS gelişir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulur (17,20).

Komplike olmayan akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımını savunur iken bazılarında bunun enfeksiyon riskini daha da arttıracığını ifade ederler (23,25,28,37-39). Nekrotizan pankreatit olgularında ve biliyer obstrüksiyonda antibiyotik kullanımı önerilmektedir (17,20). Pankreatik sekresyonu

azaltmak için kullanılan atropin, antikolinergikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H2 reseptör blokörleri, protolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların bir yararı olmadığı anlaşılmıştır (20). Parenteral beslenmenin özel bir faydası görülmemiştir. Uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda kullanılabilir (20).

Biliyer pankreatit olgularında patolojiye neden olan taş, genellikle kendiliğinden duodenuma düşer. Eğer serum bilirübin değeri 4 mg/dl'den yüksek, alkalen fosfataz değeri yüksek ve hastanın klinik bulguları 24-36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir. Eğer endoskopik sfinkterotomi yapılamıyor ise uygun hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut pankreatit olgularında ek olarak kolanjit mevcut ise, erken ERCP önerilmektedir (17,20,25). Biliyer pankreatit olgularında klinik bulgular genellikle 2 veya 3 günde düzelir ve erken dönemde laparoskopik veya açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir.

Ağır ataklar görülen biliyer pankreatit olgularında taburcu olduktan sonra en az 6 hafta beklemek gerektiği ve bu süre içinde enflamasyon yatıştıktan sonra düşük bir mortalite riski ile kolesistektomi yapılması önerilmektedir (20). Laparotomi sırasında hafif ödematöz pankreatit ve safra taşları tespit edilmiş ise, kolesistektomi yapılabilir ve kolanjiografi çekilebilir. Eğer distal koledokta taş tespit edilirse taş çıkarılır. Laparotomi sırasında şiddetli pankreatit ve safra taşı tespit edilmiş ise, kolesistostomi veya T - tüp uygulanabilir (20).

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

Enfeksiyonun varlığı görüntüleme eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ile tespit edilebilir (17,20,25).

2.8. Komplikasyonlar

2.8.1. Lokal Komplikasyonlar

a) Pankreatik Nekroz: Nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozun kötüleşmesine neden olabilir. Nekrotizan pankreatitlerin %40-70'inde enfeksiyon görülebilir. Bakteriye spektrum intestinal floraya benzer ve gram

negatif bakteriler çoğunluktadır, ancak anaerob bakteriler ve mantarlarda sorumlu olabilirler (25,40,41).

Pankreatik nekroz gelişmesi ile klinik tablonun kötüleşmesi olasılığı artar ve objektif tanı kriterleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Dinamik kontrastlı tomografi en uygun tanı yöntemidir. Pankreatik nekroz ise kapiller dolaşım bozukluğuna yol açarak, pankreasta fokal veya yaygın kontrastlanma yetersizliği nedeni ile heterojen görünüme neden olur. Bunun yanında klinik kullanımı sınırlı olan C-reaktif protein, polimorfonükleer nötrofil elastaz, tripsinojen aktive edici peptid gibi biyokimyasal serum belirleyicileri de nekroz tanısında kullanılabilir (20,34,35,40).

Makroskopik olarak fokal veya diffüz şekilde pankreatik parankim veya peripankreatik yağ nekrozu görülür. Pankreatik ve peripankreatik dokuda hemoraji olabilir. Nekroz tüm pankreası nadiren kapsar ve genellikle merkezde korunmuş bir alan bulunur. Nadiren loküle olabilen yağ nekrozu, psödokist veya steril apse gibi yanlış tanımlara yol açabilir(17,20,25).

Pankreatik enfeksiyon olgularının birçoğunda barsak lümeninden pankreatik nekrotik dokuya bakteri translokasyonu ile olmaktadır. Bakteri translokasyonuna neden olarak azalmış barsak motilitesi, mukozal bariyer hasarı ve baskılanmış immün sistem olarak gösterilmektedir. Ağızdan beslenmenin kesilmesi ve uzun süreli total parenteral nutrisyon ile beslenmenin barsak mukozasında atrofiye neden olması ve aynı zamanda beslenme olmadığı için mikrosirkülasyonun bozularak iskemiye neden olması barsak duvarından bakteri translokasyonuna neden olur. Bakteriyel translokasyon dışında nadiren akciğer, üriner sistem, safra yolları, duodenum ve santral venöz kateterler nedeni ile de enfeksiyon oluşabilir (17,25,40-42).

b) Pankreatik apse: Genellikle enfekte nekrozdan sonra tespit edilir. Klinik şikayetlerin başlamasından yaklaşık 4 hafta sonra oluşur. Hastalar, sistemik sepsis bulguları az olmakla beraber klinik olarak septik görünürler. Püye varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması apseyi, enfekte nekrozdan ayırmada yardımcıdır. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür (17,20,25,41,42).

Bilgisayarlı tomografi sıvı kolleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamaz. Enfekte nekrozda olduğu gibi sıvı içinde gaz bulunması

enfeksiyonu destekler, ancak sıvı aspirasyonu ve bunun gram boyaması ve kültürü tanı için gereklidir. Bakteriyoloji enfekte nekroz ile benzerdir. Eğer aspire edilen sıvı düşük yoğunlukta ve az partiküllü ise perkütan drenaj yeterli olabilir. Ancak aspire edilen materyal yüksek yoğunlukta ise, perkütan drenajı takiben hızlı bir düzelme olmuyor veya CT bulgusu olarak apseye komşu önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite yaklaşık %20 oranındadır (20,33).

c) Psödokist: Akut pankreatit olgularında %6 oranında görülürler. Psödokist oluşumu şikayetlerin ortaya çıkmasını takiben genellikle 4 hafta veya daha fazla süre gerektirir. Bu nedenle 4 haftadan daha kısa sürede oluşmuş ve kapsülden yoksun sıvı kolleksiyonları akut sıvı kolleksiyonu olarak tanımlanmalıdır. Psödokistlerin 1/3'ü pankreas başında, 2/3'ü gövde ve kuyrukta oluşur (17,20,25,41,42). Psödokist klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, abdominal kitle ve hassasiyet, sarılık, asit, Vena Kava'ya bası nedeniyle bacaklarda masif ödem, transvers kolon basısına bağlı ileus, enterik fistüle neden olabilir. Laboratuarda ise inatçı bir amilaz yüksekliği görülür (17,20).

Psödokist olgularında tanı için, radyolojik olarak ultrasonografi ve tomografi kullanılır. Ameliyat öncesi dönemde psödokist hakkında anatomik bilgi edinmek amacı ile rutin olmamakla birlikte ERCP yapılabilir(20,33). Psödokistlerin %40'a yakın önemli bir kısmı spontan olarak geriler. Gerilemeyen kistler eğer 5 cm'in altında ise ve komplikasyon gelişmemiş ise cerrahi endikasyon yoktur. Bu hastalar 3-6 aylık periyodlarla ultrasonografi ile takip edilirler. Semptomların başlaması, kistin büyüklüğünde artış veya komplikasyon gelişmesi cerrahi tedavi gerektirir.

Akut pankreatit sonucunda oluşan ve cerrahi girişim planlanan psödokistlerde kist matürasyonu için 4-6 hafta beklenmelidir (17,20,23,25). Psödokistlerde genelde tercih edilen yöntem internal drenajdır. Bunun için kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi yapılabilir. Eğer kist enfekte ise kistogastrostomi tercih edilmelidir, ancak cerrahi teknik olarak internai drenaj uygun değil ise eksternal drenaj uygulanmalıdır. Psödokist, mide ve duodenuma komşu ise endoskopik olarak transpapiller veya transenterik yolla drenaj uygulanabilir (17,20,23).

2.8.2 Sistemik Komplikasyonlar

Akut pankreatit olgularında ARDS ile seyreden solunum yetmezliği, böbrek

yetmezliği, myokard fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Akut pankreatitin en sık ve en erken görülen komplikasyonu sıvı-elektrolit imbalansıdır. Pankreatitlerde böyle ciddi bir sıvı-elektrolit imbalansının olması, kana geçen pankreas sekresyonlarının vazoaaktif olması ve sistemik dolaşımda kaotik vazokonstriksiyon/vazodilatasyonlara neden olması ile açıklanmaktadır.

Akut böbrek yetmezliği akut pankreatitin ikinci yaşamsal komplikasyonudur. Pankreas sekresyonlarının renal damarlarda oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu geliştii sanılmaktadır Multi organ yetmezliği pankreasın sekonder enfeksiyonu veya sepsisin sistemik etkileri sonucu gelişir. Kolondan bakteri translokasyonu, endotoksinlerin absorpsiyonu ve bunların sistemik etkileri önemlidir. Ayrıca enflamasyon gösteren pankreastan salınan ve sistemik dolaşıma geçen pankreatik proteazların, fosfolipaz A, tümör nekrozis faktör α (TNF α), interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi enflamatuvar sitokinlerin de sistemik komplikasyonlara katkısı bulunur. Peritoneal lavajın önemi, bu lokal salınan ve sistemik etki yapan sitokinlerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlamasıdır. Yoğun medikal tedaviye rağmen tedaviye direnç gösteren olgularda drenaj amaçlı cerrahi girişini gerekebilir.

Akut pankreatit olgularında görülen mortalite, sistemik organ yetmezlikleri ile ilişkilidir. Akciğer yetmezliği en sık görülen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multiorgan yetmezliğinin bir işaretidir.

Nekrotizan pankreatit olgularında solunum yetmezliğinin bulguları semptomların başlamasından birkaç saat sonra görülebilir. Bunların dışında hiperglisemi hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolik ve elementer komplikasyonlarda görülebilir. Bazı hastalarda sekonder kalıcı diabet gelişebilir (17,20,25,40).

Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alana yayılabilir. Bu durumdada retroperitoneal yada intraperitoneal fibrozis, adezyonlar ve hatta kanamalar oluşabilir. Ancak pankreas sekresyonlarına bağlı intraabdominal kanama çok nadirdir. Pankreatitli bir olguda trombosit sayısı düşüyorsa, bunun en sık nedeni vena splenika trombozudur. Böyle hastalarda vena splenika mutlaka radyolojik olarak görüntülenmelidir. Klasik olarak total kalsiyum 8.0 mg/dl'nin altına inmedikçe

veya semptom vermedikçe tedavi etmeye gerek olmadığı kabul edilir. Kalsiyum tedavisine rağmen hipokalsemi bulguları düzelmiyorsa veya kalsiyum seviyesi yükselmiyorsa asidoz veya hipomagnezeminin olabileceği, hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalseminin düzeltilemeyeceği bilinmelidir. Periton içindeki pankreatik sekresyon retroperitoneal alandan yada transdiyafragmatik olarak plevraya geçmesi durumunda plevral efüzyon gelişir. Torasentezle alınan sıvıda amilaz bakılması ile kesin tanı konulur. Bu efüzyonun en önemli özelliği sıvı geçişinin sürekli devam etmesi nedeniyle bu hastaların geçici tüp torakostomiden yara görmemeleridir. Akut pankreatit tamamen düzelmeden bu sorun da çözülmez.

2.8.3. Akut pankreatitin Akciğer Komplikasyonları

Akut pankreatit sistemik bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %20'sinde ekstra pankreatik komplikasyonlar gelişir (43). Bu komplikasyonlar, özellikle de adult solunum yetmezliğine götüren progresif akciğer hasarı hastalığının prognozunu çok olumsuz etkiler (44).

Antioksidanların akut pankreatitin akciğer komplikasyonu gelişimindeki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Akut pankreatitin mortalite oranı % 10-15 olarak bildirilirken, bu oran nekrotizan olgularda % 20-30'lara çıkmaktadır (4, 45). 400'ün üzerindeki bir hasta grubu üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında akut pankreatit sonrası gerçekleşen erken ölümlerin esas sebebi olarak akciğer ödemi (olguların % 95'i) olduğu gösterilmiştir (4). Nötrofiller tarafından salınan oksijen serbest radikallerinin akciğer hasarı patogeneğinde rol oynadıkları ileri sürülmüştür; serbest radikal sentezini bloke eden farmakolojik ajanların pankreatit modellerinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (46-48).

2.9. Cerulein

Bir dekapeptid olan cerulein, Hyla Caerulea isimli bir amfibinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (49). Kolesistokinin-pankrezimin analogu olan cerulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (50). Cerulein intravenöz, subkutan ve intraperitoneal olarak kullanılabilir (51). Ratlarda hem intravenöz bolus enjeksiyonu olarak, hem de intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde pankreas

dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyararak birkaç saat içinde pankreasta ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyon ve lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı bir çok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir (52-54). Deneysel akut pankreatit modellerinde cerulein yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.10.Etanercept

Etanercept; TNF α inhibitörü olup makrofajlardan üretilen TNF α nın reseptör düzeyinde inhibe edilmesini sağlar. Etanercept insan TNF α reseptörünün füzyon proteinidir ve IgG yapısındadır. Hücre membranındaki TNF α reseptörünün p75 subünitine bağlanmak suretiyle TNF α yı inhibe eder (8). Yarılanma ömrü yaklaşık 70 saattir. Enflamasyon bu aşamada engellenmiş olur. TNF α hücre membranında füzyonunun engellenmesi ile IL-1 β , IL2, IL-6, IL-8 ve IL-10 sentez ve ekspresyonu da engellenmektedir. TNF α eksprese eden hücreleri lizise uğratmadığından apoptozis ve monositopeniye yol açmaz (55,56).

Yaklaşık 15 yıldır psöriatik artirit ve romatoid artiritli hastalarda kullanılmaktadır. Psöriasis tedavisinde 2004 yılında FDA onayı almıştır. Uzun vadede kümülatif etkilerinin olmadığı ve güvenilir bir ilaç olduğu anlaşılmıştır (56). Fries ve arkadaşlarının dimetil benzilalkol ile yapılan deneysel enterokolit modelinde etanerceptin mukozal hasarı azalttığı saptanmıştır (57). İatrojenik olarak özellikle de endoskopik retro kolanjiopankreatikografi esnasında akut pankreatit gelişme riski (%1-22) oldukça yüksektir. Buscaglia ve arkadaşlarının köpeklerde post ERCP sonrası gelişen akut pankreatit modelinde etanerceptin serum pankreatik enzim düzeylerini ve enflamasyonu azalttığını ortaya koymuşlardır (58).

En sık yan etkisi enfeksiyonlardır. En sık yan etkisi solunum yolu enfeksiyonudur. Etanercept olgularının yaklaşık %37'sinde enjeksiyon yeri reaksiyonuna neden olur (59). Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, septik artrit, osteomyelit daha az bildirilmesine karşın, viral ve fungal enfeksiyonların sıklığı artmıştır. Histoplazmozis, toksoplazmozis, sporotrikoz, pulmoner aspergilloz, atipik mikobakteri enfeksiyonları bildirilmiştir (58,59). Kronik kullanımda TNF α inhibitörlerinin lenfoproliferatif bozukluk geliştiği bildirilmiştir. Olguların %81'i non-hodgkin lenfomadır. Tedaviden ortalama 8 hafta sonra gelişmektedir (59). İlaç

bırakıldıktan sonra lenfoma gerilemektedir. Etanercept kullanan hastalarda konjestif kalp yetmezliği gözlenmiş olup, orta-şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde kullanılması kısıtlanmıştır (59,60).

2.11. Metil Prednisolon

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve Aldesteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır. Tedavi protokollerine 1940'larda girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli bir çok türevleri yapılmıştır. Steroid deyimi, dört halkalı bir yapı olan siklopentanoperhidrofenantren iskeletinden türeyen maddeler için kullanılır. Bu halkalar A,B,C ve D diye adlandırılır. Steroid halka sisteminin çeşitli yerlerine metil veya etil grubu getirmek suretiyle kortikosteroidler, androjenler ve estrogenler gibi doğal hormonların veya sentetik analoglarının ana yapısını oluşturan temel steroid türevleri elde edilir. Bunlar pregnan, androstan ve estrandır. Bütün kortikosteroidler 21 karbon atomlu pregnan iskeleti içerirler.

Kortizol ve diğer doğal glukokortikoidler adrenal korteksin zona fasikülata ve zona retikularis tabakalarında, dezoksikortikosteron ve aldesteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomeruloza tabakasında kolesterolden sentez edilirler. Sentetik kortikosteroidler ilk zamanlarda kolesterol ve safra asitlerini başlangıç maddesi olarak kullanmak suretiyle ve bitkisel kaynaklı diosgenin adlı steroidi kullanarak elde edilmişlerse de günümüzde çok daha basit yapılı başlangıç maddelerinden başlayarak kortikosteroid sentezine olanak veren yeni yöntemler ile üretilmektedirler. Doğal glukokortikoidlerden farklı yapıda olan yeni steroid sentez etmenin amacı bu tür ilaçların önemli bir yan tesirini oluşturan su ve tuz tutucu etkilerinin minimum dereceye indirilmesidir. Sentetik glukokortikoidler genellikle ağızdan kullanılırlar ve mide barsak mukozasından kolayca absorbe edilirler. Hedef organlarda hücre membranını aşip sitoplazma içine girerler ve orada reseptör protein ile birleşirler.

Kortikosteroidlere özgü reseptör protein, estrogenik ve androjenik diğer steroid maddeleri bağlamaz. Kortikosteroid reseptör protein kompleksi hücre çekirdeğine girer. Orada kromatin ile birleşir ve kendine özgü genleri etkilemek suretiyle derepresyon

yapar ve o genlerin ekspresyonunu yani o genlere özel mRNA türlerinin yapımını artırır. Sonuçta hücrenin ribozomlarında belirli proteinlerin (ki bunların bir kısmı enzimdir) sentezi hızlandırılır. Hücre içi bu etkileşimin ardından hedef organ ve tüm vücut düzeyinde fizyolojik ve farmakolojik etkiler meydana gelir:

- a. Karbonhidrat metabolizması
- b. Protein metabolizması
- c. Yağ metabolizması
- d. Antiinflamatuvar etki
- e. İmmünosupresif etki
- f. Hemotopoietik sistem
- g. Santral Sinir Sistemi
- h. Böbrekler
- i. Kalsiyum metabolizması
- j. Çizgili kaslar
- k. Strese karşı korunma
- l. Doğum eylemindeki etkiler
- m. ACTH salgılanmasının inhibisyonu ve korteks atrofisi

Bunlardan konumuzla ilgisi nedeniyle Antiinflamatuvar etki üzerinde durmamız yerinde olacaktır.

2.11.1. Antiinflamatuvar Etki

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. İltihap olayı hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradyasyon gibi) bağlı olursa olsun inhibe edilir. İltihabın ortak makroskopik özelliklerini oluşturan belirtiler bu ilaçlar tarafından ortadan kaldırılır. İltihabın erken fizyolojik belirtileri olan olayları (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme gibi) inhibe ederler. Antijen antikor birleşmesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu allerjik iltihap olayı da glukokortikoidler tarafından inhibe edilir.

2.12. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri

2.12.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği

Duodenunun, pankreatit kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının, intraduodenal basınç artışıyla pankreatik kanala reflü olmasıyla pankreatit oluşturulur (61).

2.12.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit

Etiyoninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile ratlarda pankreatit oluşturulabilir. Etiyonin pankreasın asiner hücrelerine karşı toksik etki göstermektedir (62).

2.12.3. Duktus Obstrüksiyonu

Pankreatik kanalın bağlanması pankreatite neden olmadan pankreas asiner hücrelerinin atrofisine neden olmaktadır (63). Ancak beraberinde sekretin ile stimülasyon olursa ileri düzeyde ödem ve yağ nekrozu görülmektedir (63).

2.12.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi

İskemi, akut pankreatiti başlatmak veya şiddetini artırmak için kullanılabilir. Köpekte, mikron çaplı polietilen mikro küreler kullanılmış ve bu yöntemle 11. saatte hemorajik nekroz oluşmuştur (64).

2.12.5. Duktal perfüzyon Modeli

Pankreatit kanalın permabilitesinin artırılması, pankreatite neden olabilecek bazı maddelerin parankime geçmesiyle sonuçlanmaktadır. Pankreatik kanalın permabilitesi; enfekte safra, aspirin (pH: 2.3), HCl (pH: 2.3), etanol (%5-10), ve sekonder safra asitiyle bozulabilir (65,66).

2.12.6. Sekresyonun Artırılması

Cerulein, kolesistokininin-pankreozeimin analogudur. Pankreas asiner hücrelerinin kaba endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinler golgi cisimciği

tarafından kullanılacakları yere göre ayrılmaktadır. Sindirim enzimleri ve zimojenler, inaktif formlarında sekresyon için hazırlanmakta, lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içine yerleştirilmektedirler. Cerülein bu aşamaları bozmakta ve her iki enzim grubu büyük immatür vakuoller içinde toplanmaktadır. Lizozomal bir enzim olan katepsin B'nin tripsinojeni aktive ederek sindirim enzimlerinin intrasellüler aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (67,68).

Sitoplazma içinde bulunan zimojen granüller içeriklerini lizozomlara boşaltırlar. Buna krinofaji denilmektedir. Sonuçta yaygın enflamasyon ve pankreatit görülmektedir (69). Cerülein intraperitoneal verileceği zaman 5-200 µg/kg doz aralığında ve birer saatlik intervallerle tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (70).

Schoenberg ve arkadaşları, antioksidan tedaviyi denedikleri çalışmalarda ratları 30.dakikada, 3,5 saatte ve 12. saatte sakrifiye etmişler (71). Otuzuncu dakikada histopatolojik hasar görülmemiş 3,5 saatten sonra interstisyel ödem, granülositlerin intravasküler migrasyonu, zimojen degranülasyonu ve asiner hücre nekrozu tespit edilmiştir. Ödem 12. saatte yaygınlaşmakta PMNL infiltrasyonu ve yağ nekrozu artmaktadır (68,71). Ayrıca deneysel pankreatit modeli olarak; “izole exvivo perfüzyon modeli”, “retrograd infüzyon modeli”, “exvivo duktal perfüzyon modeli”, “intraparenkimal sodyum taurokolat enjeksiyonu” ve çeşitli infüzyon modelleri kullanılabilir. Bu modeller, yapılacak çalışmaya göre kombine de edilebilirler (50,71).

3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma; Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı alındıktan sonra OMÜ Cerrahi Araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada ortalama ağırlıkları 200 ile 250 gr arasında değişen 48 adet Spruge dawley cinsi sıçan kullanıldı. Denekler dişi cinsiyete sahip olup, 12 saat ışık,12 saat karanlıkta 20 derecede büyütüldü. 48 rat her biri kendi içerisinde eşit sayıda (8 adet) altı gruba bölündü. Çalışma grupları tablo 3 de verilmiştir.

Grup 1 (K)'de kontrol grubu olarak 8 rata birer saatlik arayla beş defa toplam 80 mikrogram/kg cerulein ile eş hacimli serum fizyolojik intraperitoneal enjekte edildi. (Şekil 4). İkinci (P) ve üçüncü (P12) gruba ise 8 rata birer saat ara ile beş defa, toplam 80µg/kg cerulein intraperitoneal enjekte edildi.(Şekil 4).

Dördüncü gruba (E) birer saat ara ile beş defa toplam 80 mikrogram/kg cerulein intraperitoneal enjekte edildi.Cerulein enjeksiyonu sonrasındaki 6.saatin sonunda birer saat arayla iki kez 5mg/kg etanercept intraperitoneal (ip) enjekte edildi (Şekil 5).

Beşinci gruba (S) birer saat ara ile toplam 80 mikrogram/kg cerulein intraperitoneal enjekte edildi. Cerulein enjeksiyonu sonrasındaki 6.saatin sonunda birer saat arayla iki kez 10 mg/kg metilprednisolon intramuskuler (im) enjekte edildi.

Altıncı gruba (ES) ise, birer saat ara ile beş defa toplam 80 µ/kg cerulein intraperitoneal enjekte edildi. Cerulein enjeksiyonu sonrasındaki 6.saatin sonunda birer saat arayla eş zamanlı olarak iki kez 10mg/kg metilprednisolon intramuskuler (im) ve iki kez 5 mg/kg etanercept intraperitoneal (ip) enjekte edildi.

İkinci grup (P) son doz cerulein uygulaması sonrasındaki 6.saatin sonunda, kontrol (K) grubu son doz serum fizyolojik enjeksiyonu sonrasındaki 12.saatin sonunda sakrifiye edildi. Diğer dört (P12, E, S, ES) grup ise, son doz cerulein enjeksiyonu sonrasındaki 12.saatin sonunda sakrifiye edildi.

Üçüncü gruba (P12) cerulein uygulaması sonrasındaki 12.saatin sonunda, dördüncü grup (E) etanercept, beşinci grup (S) metilprednisolon ve altıncı grup (ES) etanercept+metilprednisolon uygulaması sonrasındaki 6.saatin sonunda; ksilazin ve ketamin ile intraperitoneal yol ile anestezi sağlandıktan sonra biyokimyasal analizler için kuyruk veninden kan örnekleri alındı, sonrasında ratlar sakrifiye edildi.



Şekil 4.



Şekil 5.

İntraperitoneal cerulein enjeksiyonu İntraperitoneal etanercept enjeksiyonu

Tablo3.Grupların enjekte edilen ilaçlara ve sakrifikasyon sürelerine göre dağılımı

Gruplar	Enjekte edilen ilaç	Sakrifikasyon süresi
Kontrol (K)	Serum Fizyolojik	16h
Pankreatit (P)	Cerulein	10h
Pankreatit (P12)	Cerulein	16h
Etanercept (E)	Cerulein+Etanercept	16h
Steroid (S)	Cerulein+Metilprednisolon	16h
Etanercept+Steroid (ES)	Cerulein+Etanercept+Metilprednisolon	16h

3.1. Biyokimyasal İnceleme

Her bir ratdan anestezi sonrası kuyruk damarlarından yaklaşık 4-5 cc kan alındı ve oda sıcaklığında yaklaşık 40 dakika bekledi (santrifüj işlemi öncesinde). Daha sonra 3500 Rpm de +4 C° de 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Amilaz , lipaz ve laktat dehidrogenaz için 0.5 cc serum epanorf tüplerine konularak biyokimya laboratuvarına götürüldü. Amilaz, lipaz ve LDH düzeyleri Roche Preanalitil modüler Sistem (DPP) cihazı ile International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) 'e göre ölçüldü. Grupların sonuçları kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. $p < 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

3.2. Histopatolojik İnceleme

Anesteziyi takiben median laparotomi ile ratların batını açıldı. Pankreas dokusu histopatolojik değerlendirme için çıkartıldı (Şekil 6). Çıkarılan spesmen %10 luk formaldehit solüsyonuna konularak patolojiye götürüldü. Histopatolojik inceleme gruplardan habersiz bir patolog tarafından yapıldı. Pankreas doku kesitleri hemotoksilen eozin ile boyanıp ışık mikroskopisi altında incelendi. Pankreas dokusundaki ödem, inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz için her biri 0-4 arasında değişen skorlama (Schonberg) kullanılarak değerlendirildi.

Schonberg'in akut pankreatit skorlama indeksi

Ödem	0	yok
	1	İnterlobar septalarda fokal genişleme
	2	İnterlobar septalarda diffüz genişleme
	3	2(+)İnterasiner septalarda fokal genişleme
	4	3(+) İnterasiner septalarda diffüz genişleme

İnflamasyon	0	yok
	1	Duktuslar etrafında
	2	Parankim içerisinde(<%50 lobülde)
	3	Parankim içerisinde (%51-75 lobülde)
	4	Parankim içerisinde (>%75 lobülde)

Vakuolizasyon	0	Yok
	1	Periduktal(<%5)
	2	Fokal(%5-20)
	3	Diffüz(%21-50)
	4	Şiddetli(>%50)

Nekroz	0	Yok
	1	1-4 nekrotik hücre*
	2	5-10 nekrotik hücre
	3	11-16 nekrotik hücre
	4	> 16 nekrotik hücre
		*(mikroskopik sahasında)

2-5 arası	hafif pankreatit
5-8 arası	orta dereceli pankreatit
8 ve üzeri	ağır pankreatit



•
Şekil 6. Median Laparotomi ve Pankreatektomi

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler OMÜ Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildi ve normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde Anova testi uygulandı. Buna göre pankreatik amilaz, lipaz ve laktat dehidrogenaz normal dağılım gösterdiği saptandıktan sonra gruplar arası ikili karşılaştırma için Post Hoc Tukey HSD testi uygulandı. Gruplar arasında $p < 0,05$ farklı kabul edildi.

Histopatolojik değerler olan; ödem, enflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz değerlendirmesinde ise Chi-Square Testi uygulandı.

4.BULGULAR

4.1 Pankreatik Amilaz Değerlerinin Sonuçları

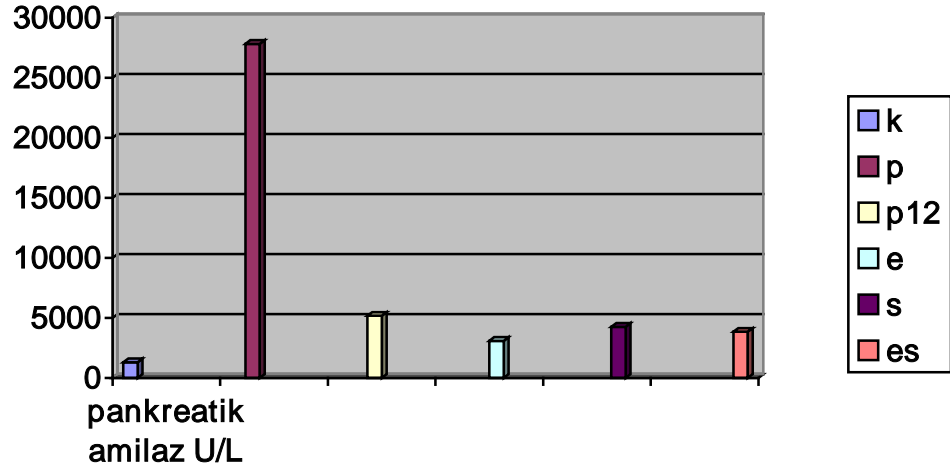
Amilaz sonuçlarının değerlendirilmesinde Anova uygulandı. Gruplar arasında fark saptanması üzerine grupların karşılaştırılmasında Post Hoc Tukey HSD Testi uygulandı.

Kontrol(K) grubunda amilaz ortalama sonucu ve standart deviasyonu 1291,3±217,4 iken; pankreatit (P), pankreatit12 (P12), etanercept (E), steroid (S) ve etanercept+steroid (ES) gruplarında artışı olarak 27830,7±14438,7 5172±2557,3 3085±1228,7 4243±2341,9 3836±1399 U/L idi. Gruplar arasında amilaz sonuçlarının istatistiksel analizinde; pankreatit (P) grubunda diğer gruplara göre anlamlı fark saptandı.(p<0,05) (Tablo 4, Şekil 7).

Tedavi grupları (grupE, S ve ES) ile kontrol (K), pankreatit12 (P12) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05).

Gruplar	Mean U/L	Std. Deviation	N
KONTROL	1291,375	217,4567	8
PANKREATİT	27830,750	14438,7357	8
PANKREATİT12	5172,000	2557,3310	8
ETANERCEPT	3085,000	1228,7355	8
STEROID	4243,000	2341,9943	8
ETANERCEPT+STEROID	3836,000	1399,8583	8
Total			48

Tablo 4. Grupların ortalama pankreatik amilaz değerleri



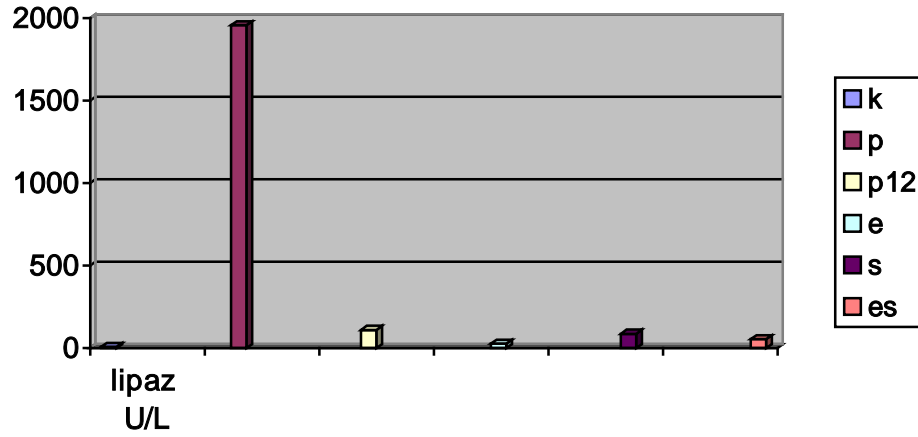
Şekil 7. Grupların grafiksel pankreatik amilaz değerleri

4.2 Lipaz Değerlerinin Sonuçları

Grupların ortalama lipaz değerleri ve standard deviasyonu sırasıyla; (K) $7,5 \pm 0,9$ (P) $1959, \pm 1661,1$ (P12) $110,1 \pm 87,1$ (E) $28,8 \pm 19,7$ (S) $87,3 \pm 79,5$ ve (ES) $54 \pm 46,6$ U/L idi. Lipaz sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde Anova testi ile gruplar arasında ($p < 0,05$) fark saptanması üzerine Post Hoc Tukey HSD Testi uygulandı. Değerlendirme sonucunda pankreatit (P) grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Tedavi grupları (grup E, S ve ES) ile kontrol (K) ve geç pankreatit (P12) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($P > 0,05$) (Tablo5, Şekil8).

Gruplar	Mean U/L	Std. Deviation	N
KONTROL	7,500	0,9258	8
PANKREATİT	1959,000	1661,1710	8
PANKREATİT12	110,125	87,1279	8
ETANERCEPT	28,875	19,7009	8
STEROID	87,375	79,5917	8
ETANERCEPT+STEROID	54,000	46,6292	8
Total			48

Tablo 5. Grupların ortalama lipaz değerleri



Şekil 8. Grupların grafiksel lipaz değerleri

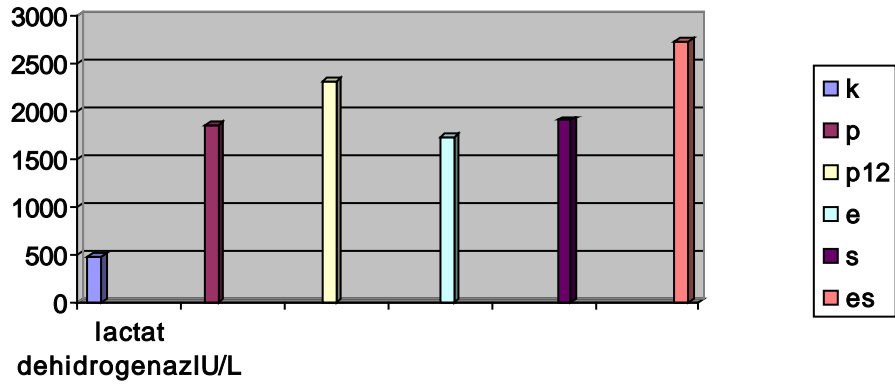
4.3. Laktat Dehidrogenaz Değerlerinin Sonuçları

Laktat dehidrogenaz değerleri normal dağılım gösterdiğinden Anova Testi ile değerlendirildi ve gruplar arasında fark saptandı ($p < 0,05$). Grupların ikili karşılaştırılmasında Post Hoc Tukey HSD Testi uygulandı. Grupların laktat dehidrogenaz değerleri ve standard deviasyonları sırasıyla; (K) $474,3 \pm 156,1$ (P) $1850,3 \pm 989,1$ (P12) $2319,6 \pm 831,3$ (E) $1725,6 \pm 880,5$ (S) $1910,3 \pm 776,8$ (ES) $2732,6 \pm 440,4$ IU/L olarak saptandı (Tablo6, Şekil9).

Laktat dehidrogenaz değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda; kontrol (K) grubuna göre geç pankreatit (P12), pankreatit (P), steroid (S) ve etanercept+steroid (ES) gruplarının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$). Diğer grupların ikili karşılaştırılmasında fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Gruplar	Mean IU/L	Std. Deviation	N
KONTROL	474,375	156,1784	8
PANKREATİT	1850,375	989,1049	8
PANKREATİT12	2319,625	831,3890	8
ETANERCEPT	1725,625	880,5115	8
STEROID	1910,375	776,8320	8
ETANERCEPT+STEROID	2732,625	440,4332	8
Total			48

Tablo 6. Grupların ortalama Laktat Dehidrogenaz değerleri



Şekil 9. Grupların grafiksel Laktat Dehidrogenaz değerleri

4.4.Histopatolojik Değerlendirme

Cerulein uygulanan gruplarda (P, P12, E, S ve ES) akut pankreatit geliştirilmiştir. Değerlendirme Schonberg'in Pankreatit Skoru baz alınarak yapıldı. Grupların istatistiksel değerlendirmesi ise, Chi-Square Testi ile yapıldı.

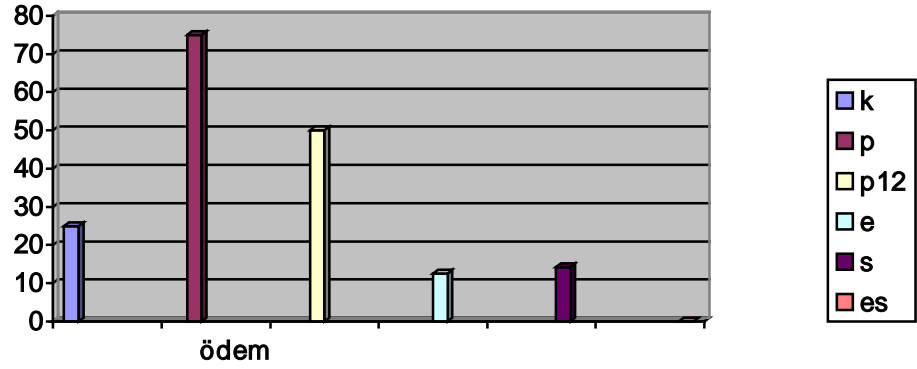
4.4.1 Ödem

Değerlendirme sonucunda kontrol (K) grubunda 2 (%25) ratta ödem saptandı. Ödemin şiddeti (+1) idi. Enflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz saptanmadı .

Pankreatit (P) grubunda %75'inde ödem saptandı. Ödemin şiddeti +1 idi. Pankreatit (P) grubunda ödem açısından diğer gruplara göre farklı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Geç Pankreatit12 (P12) grubunun %50'sinde (+1) şiddetinde ödem saptandı. Etanercept (E) grubunun %87,5'inde ödem yok iken %12,5'inde (+1) ödem saptandı. Steroid (S) grubunda %14,3'ünde (+1) şiddetinde ödem saptandı, %85,7'sinde ödem yoktu. Etanercept+Steroid (ES) grubunda ödem saptanmadı ve Chi-Square Testi ile karşılaştırmaya dahil edilmedi (tablo 7, şekil 10).

Gruplar	Ödem yok(%)	Ödem +1(%)
Kontrol	75	25
Pankreatit	25	75
Pankreatit 12	50	50
Etanercept	87,5	12,5
Streoid	86,7	14,3
Etanercept+Steroid	100	0

Tablo 7. Grupların ödem şiddeti ve dağılımı



Şekil 10. Grupların ödeme değerleri(schonberg skoru +1).

k=0,25. p= 0,75. p12=0,5. e=0,125. es=0.

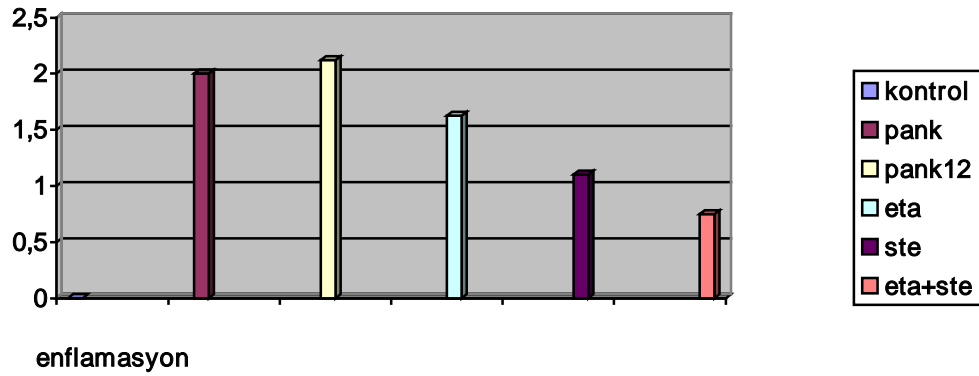
4.4.2.Enflamasyon

Enflamasyonun değerlendirilmesinde; kontrol (K) grubunda enflamasyon saptanmadı. Pankreatit (P) grubunda %25'inde (+1) şiddetinde ,%50'sinde (+2), %12,5'inde (+3) ve %12,5'inde (+4) şiddetinde enflamasyon saptandı. Geç Pankreatit12 (P12) grubunun ise; %25'inde (+1), %37,5'inde (+2), %37,5'inde (+3) enflamasyon saptanırken (+4) enflamasyon saptanmadı. Etanercept (E) grubunun %50'sinde (+1), %37,5'inde (+2), %12,5'inde (+3) enflamasyon saptanırken (+4) enflamasyon saptanmadı. Steroid (S) grubunun enflamasyonunun değerlendirilmesi sonucunda %28,6'sında enflamasyon gözlenmezken, %28,6'sında (+1) ve %42,8'inde (+2) enflamasyon saptandı. Etanercept+Steroid (ES) grubunda ise; %25'inde enflamasyon saptanmazken %75'inde (+1) enflamasyon saptandı (Tablo 8, Şekil 11).

Kontrol grubuna göre diğer grupların hepsinde enflamasyon saptandı. Tedavi (E, S ve ES) gruplarındaki enflamasyonun ortalama şiddeti Pankreatit (P ve P12) gruplarındakine göre daha az saptandı (P/T=2/1). Fakat istatistiksel olarak Chi-Square testi ile karşılaştırma yapılamadığından değerlendirme yapılmadı.

Gruplar	Enflm. (0)%	Enflam. (+1)%	Enflam. (+2)%	Enflam. (+3)%	Enflam. (+4)%
Kontrol	100	0	0	0	0
Pankreatit	0	25	50	12,5	12,5
Pankreatit 12	0	25	37,5	37,5	0
Etanercept	0	50	37,5	12,5	0
Streoid	28,6	28,6	42,8	0	0
Etanercept+Steroid	25	75	0	0	0

Tablo 8. Grupların enflamasyon şiddeti ve dağılımı



Şekil 11. Grupların ortalama enflamasyon skoru (Schonberg skoru)

k=0. p=2. p12=2,1 e=1,6. s=1,1. es=0,75.

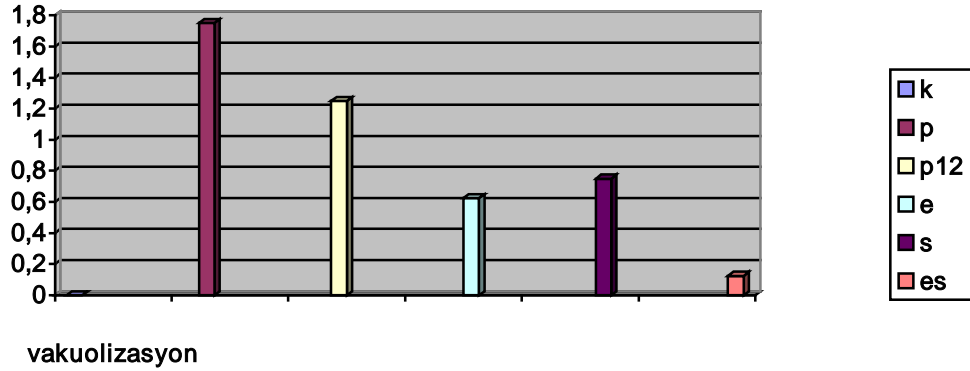
4.4.3. Vakuolizasyon

Vakuolizasyonun değerlendirilmesinde; kontrol grubunda vakuolizasyon saptanmadı. Pankreatit (P) grubunun; %50'sinde (+1), %25'inde (+2) ve %25'inde (+3) vakuolizasyon saptandı. Geç Pankreatit (P12) grubunun; %75'inde (+1), %25'inde (+2) vakuolizasyon saptandı. Etanercept (E) grubunun %50'sinde vakuolizasyon yok iken, %37,5'inde (+1) ve %12,5'inde (+2) vakuolizasyon gözlemlendi. Steroid (S) grubunun %42,8'inde vakuolizasyon gözlenmezken %57,2'sinde (+1) vakuolizasyon saptandı. Etanercept+Steroid (ES) grubunun ise %87,5'inde vakuolizasyon gözlenmez iken %12,5'inde (+1) vakuolizasyon saptandı (Tablo 9, Şekil 12).

Tedavi gruplarının (E, S, ES) karşılaştırılmasında vakuolizasyon açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Gruplar	Vakuoliz.		Vakuoliz		Vakuoliz.		Vakuoliz.	
	(0)	%	(+1)	%	(+2)	%	(+3)	%
Kontrol	100		0		0		0	
Pankreatit	0		50		25		25	
Pankreatit 12	0		75		25		0	
Etanercept	50		37,5		12,5		0	
Streoid	42,8		57,2		0		0	
Etanercept+Steroid	87,5		12,5		0		0	

Tablo 9. Grupların vakuolizasyon şideti ve dağılımı



Şekil 12. Grupların ortalama vakuolizasyon skoru (Schonberg skoru)

k=0. p= 1,75. p12= 1,25. e=0,625. s=0,75. es=0,125.

4.4.4. Nekroz

Nekrozun değerlendirilmesinde; kontrol (K) grubunda nekroz saptanmadı. Pankreatit (P) grubunun %37,5'inde (+1) nekroz gözlemlendi. Geç pankreatit (P12) grubunun %50'sinde (+1), %37,5'inde (+2) nekroz saptanırken, %12,5'inde nekroz saptanmadı.

Etanercept (E) grubunun %12,5'inde (+1) nekroz saptandı. Steroid grubunun %14,3'ünde (+1) nekroz saptandı. Etanercept +Steroid (ES) grubunda ise nekroz saptanmadı. Kontrol (K)ve Etanercept+Steroid (ES) grubuna göre diğer gruplar nekroz açısından farklı saptandı. P, P12, E ve S grupları arasında nekroz açısından fark saptandı ($p<0,05$). Farkı oluşturan Geç Pankreatit (P12) grubu idi (Tablo10).

Her iki pankreatit (P veP12) grubundaki ödem,inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz bulguları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı.Geç

Pankreatit (P12) grubunun ortalama nekroz sıklası pankreatit (P) grubuna göre daha yüksek saptandı (3/1).

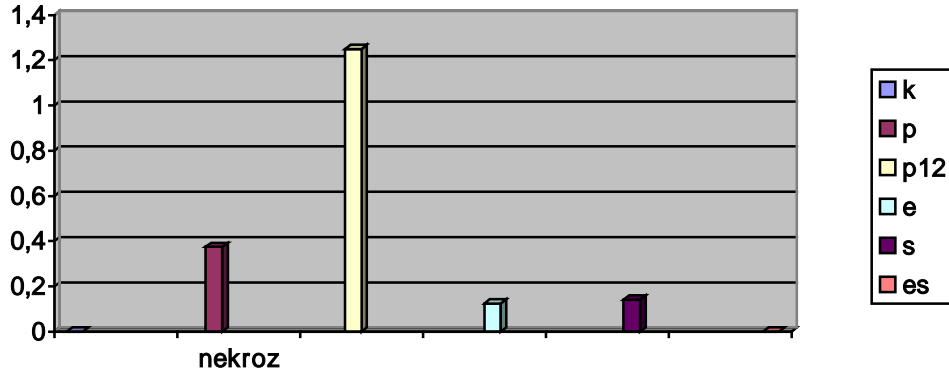
Tedavi gruplarının (grup E, S, ES) pankreatit (P ve P12) gruplarına göre ödem skoru düşük saptanırken, kontrol (K) grubu ile aynı olarak tespit edildi. Tedavi gruplarının nekroz ve vakuolizasyon değerlerinin, pankreatit (P ve P12) gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı.

Etanercept (E) grubunda pankreatit (P) ve pankreatit12 (P12) grubuna göre ödem, vakuolizasyon ve nekroz anlamlı derecede düşük, enflamasyonun ise şiddetinin azalmış olduğu görüldü.

Steroid (S) grubu pankreatit grupları (P ve P12) ile karşılaştırıldığında ödem skorunun azaldığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Enflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz skorunun azaldığı saptandı.

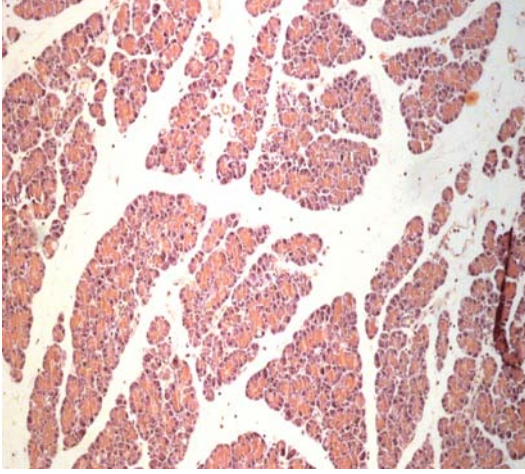
Gruplar	Nekroz(0) %	Nekroz (+1) %	Nekroz(+2) %	Nekroz(+3) %
Kontrol	100	0	0	0
Pankreatit	62,5	37,5	0	0
Pankreatit 12	12,5	50	37,5	0
Etanercept	87,5	12,5	0	0
Streoid	85,7	14,3	0	0
Etanercept+Steroid	100	0	0	0

Tablo 10. Grupların Nekroz şiddeti ve dağılımı

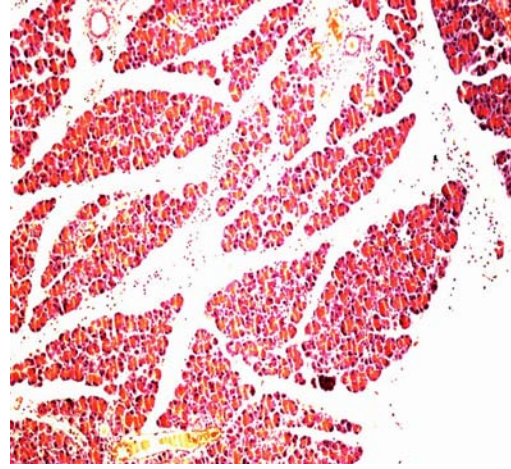


Şekil 13. Grupların ortalama nekroz skoru (Schonberg skoru).

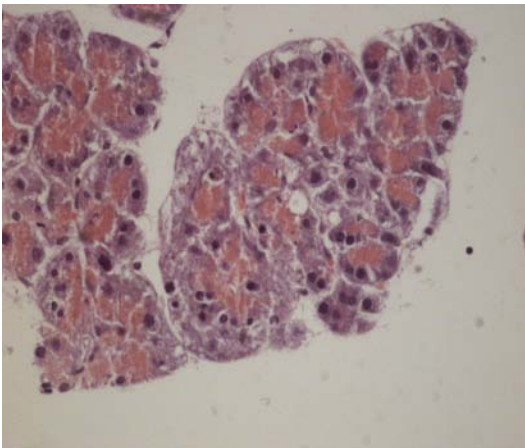
k=0. p=0,375. p12=1,25. e=0,125. s=0,143. es=0.



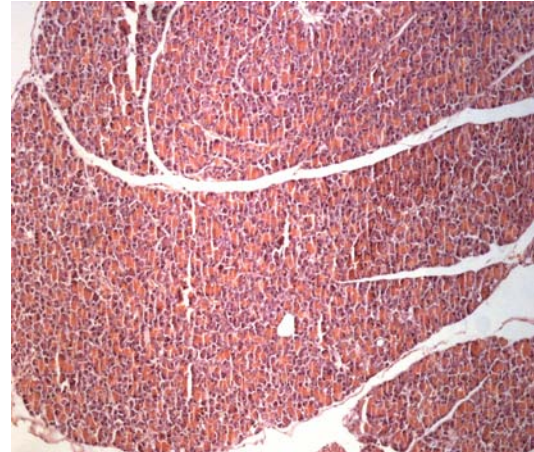
Şekil 14. Akut pankreatitte ödem.



Şekil 15. Akut pankreatitte enflamasyon



Şekil 16. Akut pankreatitte nekroz



Şekil 17. Normal pankreas dokusu

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, temelde pankreas enzimlerinin gland içerisinde aktif hale geçmeleri ile başlayan otodijesyonudur (1). Akut pankreatitin seyrinde, lokalize olaylara ek olarak sistemik enflamatuar olaylar da oluşmaktadır. Akut pankreatitin patogenezinde serbest oksijen radikallerinin önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (72,73). Serbest oksijen radikallerinin, çeşitli moleküllerle ve özellikle hücre membranındaki fosfolipidlerle reaksiyona girdiği bilinmektedir. Membrandaki lipidlerin peroksidasyonu, hücre membranının parçalanmasına ve hücre ölümüne yol açar. Bu olay, ortamda serbest oksijen radikallerinin ve diğer inflammatuar mediatörlerin (TNF α , İnterlökin-1,-6,-8,-10)artmasına sebep olur. Bu mediatörlerin etkisiyle lökositler aktive olur. Nötrofillerin yüzeyindeki adezyon molekülleri aracılığı ile vasküler endotelde etkileşime, çok daha fazla miktarda sitokin (IL-1, IL-8, TNF α) kimokin, serbest oksijen radikalleri gibi enflamatuar mediatörlerin ortaya çıkmasına yol açar (74-79).

Mikrosirkülasyonun bozulması da patogenezdaki önemli basamaklardan birisidir. Arterioller ve venüllerin endotel tabakasında permeabilite artışı ortaya çıkar. Bunun sonucunda plazma ve eritrositlerin ekstravazasyonuna bağlı dokuda ödem ve mikro hemarajiler oluşur (74). Hasarlı dokudan açığa çıkan kemotaktik faktörler nötrofillerin birikimine neden olur. Biriken nötrofiller kapiller lümeni tıkayıp iskemiye yol açarak proteaz ve elastaz gibi enzimleri sitimüle eder. Bu enzimler serbest oksijen radikalleri ve diğer enflamatuar mediatörlerin salınımını daha da artırırlar (78). Bu zincirleme olaylar neticesinde bir kısır döngü meydana gelir (74,78). Pankreas ve/veya diğer organlarda (özellikle akciğer dokusunda) nötrofil birikimi bu sürecin sistemik hastalık haline gelmesi anlamını taşır (78). Bu mekanizmanın klinik yansıması; şok, ARDS, multisistem organ yetmezliği olabilmektedir (79). Klinik seyrin oldukça ağır olduğu bu tabloda mortalite %50 ile %90 civarındadır. Mortalitenin %60'ı çoğunlukla pulmoner komplikasyonlar sebebi ile ve ilk hafta içerisinde olmaktadır. İlerleyen günlerde ise hasta sepsisten kaybedilidir (80). Akut pankreatit nedeniyle ölen 228 hastanın otopsisini içeren bir çalışmada, erken ölümlerin bir sebebi olarak pankreatojenik şokun yol açtığı enzimatik poliserozit, akut pulmoner trombo hemorajik komplikasyonlar ve parankimatöz organlarda meydana gelen dejeneratif değişiklikler

iken, geç ölümlerin sebebi olarak pankreasın pürülan-nekrotik destrüksiyonu, retroperitoneal apse, pürülan peritonit, sindirim kanalı fistülleri ve erozif hemorajiler gösterilmiştir (81).

Willemer ve arkadaşları (82) cerulein ile oluşturdukları akut pankreatit modelinde, akciğerde kapiller damarlarda PNL birikimini, alveoler endotelial hücrelerdeki hasarı, vasküler permeabilite artışı sonucu gelişen interstisyel ödem göstermişler ve bu bulguların 12.saatte maksimal derecede bulunduğunu, 84.saatte ise tamamen kaybolduklarını söylemişlerdir. Bu sebeple erken dönemde tedavinin önemini vurgulamaktadırlar. Bir çok deneysel çalışma modelinde akut pankreatitin ödematöz evresi oluşturulmuş ve sistemik komplikasyonların önlenmesi hedeflenmiştir.

Deneysel pankreatit modellerinde farklı yöntemler kullanılmakla birlikte akut pankreatit patofizyolojisine uygun olan ve en çok tercih edilen yöntemlerden birisi sekresyonun arttırılmasıdır. Cerulein bu etkisi ile bir çok deneysel çalışmada başarı ile kullanılmıştır (71,73). Cerulein pankreastaki etkisi doza ve zamana bağlıdır.Oluşturulmak istenen pankreatit şekline göre doz ve uygulama süresi belirlenir (69,70,83). Strowski ve arkadaşları birer saatlik intervallerle üç kez 40 mikrogram/kg dozlarda cerulein uyguladıkları ratlarda, akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır (70). Kontrek ve arkadaşları da ratlarda 10 mikrogram/kg dozlarda ceruleini subkutan uygulayarak akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır (84).

Bir çok kapsamlı deneysel çalışmalardan elde edilen veriler serbest oksijen radikallerinin doku hasarının pek çok çeşidinin patogeneğinde önemli mediatörler olarak üretildiğini göstermektedir (71,75,73,83,85). Serbest oksijen radikalleri, akut pankreatitin patofizyolojisinde hem başlangıç, hem de progresyon aşamalarında yer alır (71,73). Bu sebeple akut pankreatitte serbest oksijen radikallerinin etkinliğini ortadan kaldırmaya yönelik deneysel çalışmalar yapılmıştır. Reaktif oksijen radikalleri akut pankreatitin ve pulmoner komplikasyonlarının oluşumunda ve progresyonunda önemli bir faktör olarak suçlanmışlardır (85).

Bizim çalışmamızda erken dönem akut pankreatit modeli oluşturmak için birer saatlik arayla beş kez toplam 80 mikrogram/kg cerulein intraperitoneal olarak ratlara verildi. Cerulein uygulanan gruplarda (grup P, P12, E, S ve ES) histopatolojik ve biyokimyasal olarak akut pankreatit oluşturuldu (Şekil10,11,12). Pankreatit gruplarının (P, P12) kontrol grubuyla (K) karşılaştırılmasında histopatolojik

değerlendirme ve biyokimyasal ölçümlerde anlamlı olarak fark bulundu.

Akut pankreatit modeli oluşturan çalışma grupları, pankreatit oluştuğunu göstermek için serum pankreatik amilaz, lipaz ve laktat dehidrogenaz düzeylerini parametre olarak kullanmışlardır (85,86). Amilaz, akut pankreatitte, kronik pankreatitin akut atağında, perfore veya penetre peptik ülserde, üst abdominal cerrahinin postoperatif döneminde, pankreas kanalının tıkanıklığında, akut alkol alımı veya zehirlenmesinde, tükürük bezi hastalıklarında, ilerlemiş böbrek yetmezliklerinde yükselir. Akut pankreatitte 3-6 saat içinde yükselmeye başlar. İdrardaki seviyesi serum seviyesi yükseldikten 6 ila 10 saat sonra artmaya başlar. Tek başına anlamı oldukça azdır. Amilaz ile kreatinin klirensi hesaplanır. Eğer %5'ten büyükse akut pankreatit yönünden anlamlı kabul edilir. Biz çalışmamızda lipaz ve histopatolojik değerlendirmeleri de kullandığımız için bu oranı kullanmadık.

Serum lipaz değeri akut pankreatitte, perfore veya penetre peptik ülserde ve pankreatik kanal tıkanıklıklarında artar. Amilaz normale döndükten 14 gün sonrasına kadar yüksek kalabilir. Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ratlarda intravenöz cerulein infüzyonu ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde antioksidanların etkisi incelenmiş akut pankreatitteki hiperamilazemi ve doku hasarını düzeltmede etkin olduğunu savunmuşlardır (87).

Laktat dehidrogenaz seviyesinde artış gözlenebilir ve hasara uğramış pankreas hücreleri olduğunu gösterir. laktat dehidrogenaz seviyesi enflamasyon ile yükselir (88).

Serbest oksijen radikallerinin akut pankreatit sonucu gelişen akciğer patolojisiyle ilgili yapılan az sayıda çalışmalardan birinde Guice ve ark, deneysel akut pankreatit modelinde akciğer dokusunda endotel hücre hasarı ve mikrovasküler geçirgenlikte artış sonucu ödem oluşumu ve intraalveolar kanama geliştiğini göstermişlerdir(46,47). Yazarlara göre, aktive olan nötrofiller oksijen radikalleri salgılanmakta ve yapıştığı endotele zarar vermektedir.

O'Donovan ve ark' nın çalışmasında, cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde, endotel hücre hasarı ve ödem oluşumu hem pankreas hem de akciğer dokusunda tespit edilmiş ve her iki olayın da nötrofillerle ilgili olduğu düşünülmüştür (48). Deneysel pankreatit modelinde oluşturulan akut pankreatit, insandaki ile aynı morfolojik özellikleri göstermiş; ayrıca, artan serum amilaz ve lipaz seviyeleriyle biyokimyasal olarak da insandakine benzer bir tablo oluşturulmuştur. Üstelik,

insandakine benzer olarak akut pankreatitte gelişen ve ölümcül olmayan akciğer hasarı; pulmoner ödem, mikrovasküler protein kaçağı ve akciğer nötrofil infiltrasyonu ile karakterize olan belirgin akciğer hasarı izlenmiştir (46).

Çalışmada cerulein enjeksiyonu (son doz enjeksiyonu) sonrası 6.saatte biyokimyasal ve histopatolojik olarak akut pankreatit geliştirilmiştir. Akut pankreatitin şiddeti cerulein dozuna ve süresine bağlıdır. Geç pankreatit (P12) ve pankreatit (P) grubunda orta şiddette akut pankreatit gelişti (shonberg skoru ortalaması =5). Geç pankreatit (P12) grubunda saptanan nekroz pankreatit (P) grubuna göre yaklaşık 3 kat fazla idi.

Osman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tavşanların, pankreatik kanallarına kenodeoksikolik asit verildikten sonra pankreatik kanalları bağlanmak suretiyle pankreatit oluşturulmuştur. İşlem öncesi deneklere steroid enjeksiyonu yapılmış ve steroidin amilaz, TNF α , IL-8 düzeylerine etkileri incelenmiş. Steroid verilen deneklerde amilaz, TNF α ve IL-8 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş saptanmış (11).

Bizim çalışmamızda Schoenberg pankreatit indeksine göre yapılan skorlamada, cerulein verilen ratlarda akut pankreatitle uyumlu bulgular elde edilmiştir. Metilprednisolon verilen grupta amilaz , lipaz laktat dehidrogenaz seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmakla beraber, aynı gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde metilprednisolon verilen gruplarda (S ve ES) pankreas skorunun düşük saptandı. Metilprednisolonun akut pankreatitte oluşan inflamasyon, ödem, nekroz ve vakualizasyonun gelişmesini engellediği düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak, verilen steroidin akut pankreatitte gelişen histopatolojik değişikliklerin gelişmesini engellediği düşünülmektedir.

TNF α reseptörü p55 ve p75 olmak üzere 2 subunitten oluşmaktadır. TNF α 'nın etkisinin hücresel düzeyde başlaması için hücre membranındaki reseptörünün her iki subunitin birleşmesi gerekmektedir. Etanercept, insan TNF α reseptörü subuniti olan p75'in antikoru olan bir proteindir ve subunit p75'e bağlanmak suretiyle TNF α 'yı inhibe eder. TNF α nötrofillerden sentez edilen ve enflamasyonun başlamasında önemli role sahip proinflamatuvar özellikte olup,hücre düzeyinde stokin üretilmesine ve dolayısıyla enflamasyona yol açar.Bu sitokinlerden bazıları;IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10. Etanercept klinik olarak özellikle romatolojide sıkça kullanılmakta ve olumlu

sonuçlar alınmaktadır. Bunun yanında deneysel olarak da birçok enflamatuar reaksiyonda deneysel çalışmalar yapılmıştır. Fries ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada deneysel enterosit hasarının mukozal düzeyde etanercept ile azaldığını ortaya koymuşlardır (57). Buscaglia ve arkadaşlarının 2008’de yaptıkları çalışmada; işlem öncesi etanercept verilen köpeklerde ERCP sonrası gelişen akut pankreatit oranının ve şiddetinin azldığını göstermişlerdir (58).

Etanercept anti enflamatuar etkisini sitotoksisiteye yol açmadan hücre membranındaki reseptör inhibisyonu mekanizması vasıtasıyla yapmaktadır.

Çalışmamızda etanercepti akut pankreatit tedavisindeki etkisini saptamak amacıyla kullandık. Bu amaçla, cerulein ile akut pankreatit geliştirildi. Son doz cerulein enjeksiyonundan 2 saat sonra birer saat ara ile iki defa 5mg/kg intraperitoneal etanercept enjeksiyonu yapıldı. Etanercept gruplardan sadece etanercept (E) ve etanercept+steroid (ES) gruplarına verildi. Her iki gruba da aynı zaman diliminde ve döneminde verildi.

Etanercept (E) grubunda , kontrol grubuna göre pankreatik amilaz, lipaz ve laktat dehidrogenaz seviyeleri yüksek saptanmakla birlikte bu fark anlamlı değildi. Pankreatik amilaz ve lipaz ise pankreatit (P) grubuna göre anlamlı olarak daha az seviyede saptandı. Etanercept grubunda pankreatit (P) grubuna göre pankreatik amilaz ve lipaz seviyesini azalırken, laktatdehidrogenaz seviyesinde anlamlı azalma saptanmadı.

Histopatolojik olarak, etanercept (E) grubunda ödem, vakuolizasyon, enflamasyon ve nekrozun pankreatit (P) ve geç pankreatit (P12) grubuna göre azaldığı saptandı.

Steroid (S) grubunda; pankreatit geliştikten sonra tedavi amacıyla metilprednisolon verildi. Pankreatik amilaz, lipaz değerleri için sadece pankreatit (P) grubuna göre farklı saptandı. Ancak geç dönem pankreatit (P12) grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. Metilprednisolon uygulanan (S ve ES) ratlarda ödem, enflamasyon, vakuolizasyon ve nekrozun her iki pankreatit grubuna göre azalmış olduğu saptandı.

Etanercept (grupE) ve Steroid (grupS) gruplarında etanercept ve steroid gerek yalnız gerekse de birlikte (grup ES) kullanıldıklarında E, S ve ES gruplarının birbirilerine göre biyokimyasal ve histopatolojik fark saptanmamıştır.

Tedavi gruplarının aralarındaki karşılaştırılmasında E, S, ES gruplarında anlamlı fark saptanmadı. Histopatolojik değişikliklerin ise, pankreatit (P) ve geç pankreatit (P12) gruplarına göre şiddetinin azalmış olduğu saptandı. Steroid ile birlikte verilen grupta ise anlamlı fark saptanmadı. Vakuolizasyon ve nekrozun pankreatit (P) ve geç pankreatit (P12) gruna göre azaldığı saptandı. Etanercept hem tek başına hem de Metilprednisolon ile birlikte verildiğinde histopatolojik değişikliklerin gelişimini engellediği düşünülmektedir.

Etanercept ve steroidin birlikte verildiği (ES) grup ile ayrı ayrı verildikleri E ve S grupları arasında histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler açısından fark saptanmadı. Gerek steroidin gerekse de Etanercept'in bağımsız olarak deneysel akut pankreatit modelinde hem biyokimyasal hem de histopatolojik değişikliklerin gelişimini engellemek suretiyle akut pankreatit tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir.

6.SONUÇ

Bu deneysel çalışmada, ratlarda akut pankreatit modeli oluşturmayı, akut pankreatitin ve buna bağlı olarak gelişen biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri ortaya koymayı ve tedavide denenebilecek bazı maddelerin etki derecesini araştırmayı amaçladık.

Ceruleinin intraperitoneal enjeksiyonu sonrası ratlarda hem histopatolojik olarak hem de laboratuvar bulguları olarak akut pankreatitin geliştiğini gözlemledik. Gelişen akut pankreatit (Schonberg'e göre) orta şiddette akut pankreatit idi.

Akut pankreatit olup tedavi alan (grup E, S ve ES) ratlarda pankreatik amilaz, lipaz düzeylerinde gerileme saptanırken; laktat dehidrogenaz düzeylerinde gerileme saptanmamıştır. Tedavi almayan ve ceruleinin uzun süre etkisi altında kalan geç pankreatit grubunda (P12) histopatolojik değişikliklerin özellikle de nekrozun şiddetli seyrettiği (Schonberg nekroz skoru=1,25) dikkat çekmiştir. Ancak tedavi alan ratlarda (grup E, S ve ES) tüm histopatolojik değişiklik skorunun azalmış olduğu gözlemlendi. Bu bulgular bize, orta şiddette akut pankreatitin erken döneminde metilprednisolon ve etanerceptin tedavi üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Metilprednisolon ve etanercept; akut pankreatit tedavisinde , serum pankreatik amilaz ve lipaz düzeylerinde anlamlı olarak azalma ile birlikte enflame pankreas dokusunda histopatolojik değişikliklerin gelişimini engellemesinden dolayı tedavi üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada, akut pankreatitte tedavi edici etkisini araştırdığımız Etanercept ve Metil prednisolonun, pankreas dokusundaki enflamasyon üzerine tedavi edici etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Ancak bu konuda her iki ajanın değişik dozları ve kombinasyonları ile yeni çalışmaların yapılmasına gerek olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- **Schwart's** Principles of Surgery, 1999 (7.edition);1494-1500.
- 2- **Austin JL, Reber HA.** Pathophysiology of acute pancreatitis. "Surgical disease of pancreas, Washington, Lea & Febiger 1987;s.377-385.
- 3- **Yeo CJ, Cameron J.** Acute pancreatitis." Shackelford's surgery of the alimentary tract, GD Zuidema, Philadelphia, Saunders Company "1991;s.19-36.
- 4- **Renner LG, Savage WT, Pantoja JL.** Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases.Dig Dis Sci.1985;30(10):1005-1018.
- 5- **Matuszczak Y, Viires N, Aubier M, Desmots JM, Dueuil B.** Diaphragmatic function is markedly altered in cerulein-induced pancreatitis. Crit Care Med.1998;26:1327-1331.
- 6- **Lin E, Lowry SF, Calvano SE.** The systemic response to injury. Principles of surgery (7. edition). Mc Graw-Hill,USA 1999;pp 13-21.
- 7- **Norman J, Franz M, Riker A, Fabri PJ, Gower WR.** Rapid elevation of systemic cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas. Surg Forum. 1994;45:148-150.
- 8- **Callen JP.** New psoriasis treatments based upon a deeper understanding of the pathogenesis of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a personal appraisal of their use in practice. J Am Acad Dermatol. 2003;49:351-356.
- 9- **Pezzilli R, Fantin L.** Glucocorticoids and Acute Pancreatitis: Suggestions for Future Clinical Trials. JOP. J Pancreas . 2006;7(2):249-251.
- 10- **Abe R, Shimosegawa T, Kimura K, Abe T, Kashimura J, Koizumi M, Toyota T.** The role of endogenous glucocorticoids in rat experimental models of acute pancreatitis. Gastroenterology .1995; 109(3):933-943.
- 11- **Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, Larsen CG, Jensen SL.** Beneficial effects of hydrocortisone in a model of experimental acute pancreatitis. Dig Surg.1999;16(3):214-2121.
- 12- **Imahori SC, Studley JG, Schenk WG Jr.** Experimental acute pancreatitis in dogs and effects of steroids. A light and electron microscopic study with reference to pathogenesis. Pathol Res Pract. 1984;178:483-490.
- 13- **Manso MA, Rebollo A, Pescador R, de Dios I.** Action of CCK on CDE diet-

induced acute pancreatitis in rats treated with hydrocortisone. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 1995;111:257-263.

14- Briegel J, Kellermann W, Forst H, Haller M, Bittl M, Hoffmann GE. Low dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig.* 1994; 72:782-787.

15- Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med.* 1995; 98:266-271.

16- Sobotta İnsan Anatomisi Atlası Urban Schwarzenberg. 18. baskı,1985; 2.cilt:131.

17- Current Surgical and Treatments 11.ed. 2000;27:627-629.

18- Guyton A C. Text Book of Medical Physiology. 7th ed. Saunders Co. 1989.

19- Mallory A, Kren F. Drug Induced Pancreatitis: a critical review. *Am J Gastroenterology.* 1990; 78: 813-820.

20- Schwartz S I. Pancreas. Reber H A. Principles of Surgery. Mc Graw-Hill Co. 1999;7:1489-1500.

21- Toskes P P. Hyperlipidemia pancreatitis. *North Am Gastrentorlogy* 1990; 19:783-791.

22- Izsak E M, Shicke M, Roulet M, Jeejeebhy K. N. Pacreatitis in associated with hypercalcemia in patients receving total parenteral nutrition. *Gastroenlorology* 1980; 79:555-558.

23- Blumgart L H, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3 rd ed. Edinburg Churchill Livingstone. 2000.

24- Marshall J B. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med,* 1993; 153(10):1185-1198.

25- Büchler M W, Friess H, Malfertheiner P, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess T, Beger HG. Human pancreatic tissue concentraion of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology.*1992;103(6):1902-1908.

26- Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevallainen T J, Freiss H, Beger H. Role of phospholypas A2 in human acute pancreatitis. *Gastroentorology,* 1989; 97(6):1521-1526.

- 27- Geokas MC, Baltaxe HA, Banks PA, Siva J Jr, Frey CF.** Acute Pancreatitis. *Ann Intern Med* 1985 Jul; 103(1):86-100.
- 28- Tsiotas G G, Luque-de Leon E, Söreide J A, Bannon M P, Zietlow S P, Varela Y B, Sarr M G.** Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a Zipper technique. *Am J Surg.* 1998; 175(2):91-98.
- 29- Sweeney K J, Kell M R, Coates C, Murphy T, Reynolds J W.** Serum Antigen(s) Drive the Inflammatory T Cell Response in Acute Pancreatitis. *Br J Surg.* 2003; 90(3):313-319.
- 30- Dib M, Zhoa X, Wang W D, Andersson R.** Role of Mast Cells in the Development of Pancreatitis-Induced Multiple Organ Dysfunction. *Br J Surg.* 2002; 89(2):172-178.
- 31- Michael D M, Thorsten P L, Vollmar B.** Microcirculatory derangments in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg,* 2001; 8:187-194.
- 32- Vivek V G, Pradyuman B, Dawe D W, Julio M.** A new index that distinguishes acute episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *Gastroentorlogy.* 1991; 101(5):1361-1366.
- 33- Balthazar J B.** Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002; 223:603-613.
- 34- Neoptolemos J P, Kemppainen E A, Mayer M J, Fitzpatrick J M, Toraty M. GT, Slavin J, Beger H, Hietoranta AJ, Pauolakkainen PA.** Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptid: a multicentre study. *The Lancet,* 2000; 355(9219):1924-1925.
- 35- Mayer M J, Rotary M, Slavio J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Pvolakkinen P, Beger H G, Neoptolemos JP.** Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;(2) 89:163-171.
- 36- Ammori B J, Becker K L, Kite P, Snider R H, Nylén E S, White J C, Larvin M, McMahon M J.** Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br J Surg.* 2003; 90:197-204.
- 37- Lankish P G, Shirrea C A, Otto J.** Methemalbumine in acute pancreatitis: An evaluation of its prognostic value and comperison with multiple prognostic parameters. *Am J Gastroenlorology,* 1989; 84(11):1391-1394.
- 38- Hartwig W, Werner J, Uhl W, Büchler M W.** Management of infection in

acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002; 9(4):423-428.

39- Hartwig W, Werner J, Müller C A, Uhl W. Büchler M W. Surgical management of severe acute pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002; 9:429-435.

40- Beger H G, Bettina R, Isenmann R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001;8:140-147.

41- Beger H G, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surgical Clinics of North America.* 1999; 79(4):783-799.

42- Beger H G, Bittner R, Btöck S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 1986; 91:433-438.

43- Ranson JHC, Roses DF, Fink SD. Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1973;178:75-79.

44- Schoenberg MH, Buchler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol,* 1994; 41:313-319.

45- Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg.* 1997;132(5):487-492.

46- Guice KS, Miller DE, Oldham KT, Townsend CM Jr, Thompson JC. Superoxide dismutase and catalase: a possible role in established pancreatitis. *Am J Surg* 1986;151(1):163-169.

47- Guice KS, Oldham KT, Caty MG, Johnson KJ, Ward PA. Neutrophil-dependent, oxygen-radical mediated lung injury associated with acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1989;210(6):740-747.

48- O'Donovan DA, Kelly CJ, Abdih H, Bouchier-Hayes D, Watson RW, Redmond HP, Burke PE. Role of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1995; 82(8):1122-1126.

49- Anastasi A, Erspamer V, Endean R. Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experimentia* 1967;23(9):699-704.

50- Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi.* 1997;5:185-198.

51- Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch Pathol Anat Histol.*

1977;373(2):97-117.

52- Manuel A, Manso PD, Jose I, San R. Caurelin induced acute pancreatitis in the rat. Pancreatic secretory response to cholecystokinin. *Arch Int Physiol Biochim.* 1990;98(5):237-243.

53- Baxter JN, Jenkins SA, Day DW, Robertts NB, Cowell DC, Mackie CR, Shields R. Effect of somatostatin and a long acting somatostatin analouge on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg.* 1985;72(5):382-385.

54- Adler G, Hupp T, Kern HF. Course and spontaneous regresion of acute pancreatitis in the rat. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1979; 382(1):31-47.

55-. Mpofo S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology(Oxford).* 2005;44(3):271-273.

56- Lebwohl MG. Use of etanercept in the dermatology setting. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(1):49-59.

57- Walter Fries, Carmello Muja Carmela Crisafulli. Infliximab and Etanercept are equally Effective in Reducing Enterocyt Apoptosis in Experimental Colitis. *J Med Sci.* 2008;5: 169-180.

58- Jonathan M Buscaglia, Brian W Simons, Brent J Prosser, Dawn S, Ruben, Samuel A. Etanercept, a TNF-alpha Binding Agent, Is Ineffective in the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis in Canines JOP. *J Pancreas* 2008; 9(4):456-467.

59- Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:280-294.

60- Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:393-398.

61- Mc Cutcheon AD. Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 1964;5:260-265.

62- Lombardi B, estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis with fat necrosis induced in mice by Detthionine fed with a cholin deficient diet. *Am J Pathol.* 1975;79:46-54.

63- Page BJ, Toid DF, Müller CJF, Mattysen J, Lyners R. An immuno cytochemical profile of the endocrine pancreas using an occlusive duct ligation model.

J Pancreas.2000;1:191-203.

- 64- Mc Cutcheon AD, Race D.** Experimental Pancreatitis:A Possible Etiology of Postoperative Pancreatitis. *Ann Surg.* 1962 Apr;155(4):523-531.
- 65- Reber HA, Roberts C, Way LW.** The pancreatic mucosal duct barrier. *Am J Surg.* 1979;137:128-134.
- 66- Liu Q, Djuricin G, Nathan C, Gattuso P, weinstein RA, Prinz RA.** The effect of epidermal growth factor on septic complication of acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1997;69:171-177.
- 67- Watanabe O, Baccino M, Steer ML, Meldorasi J.** Supramaximal cerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic aciner cell: Early morphological changes during development of acute pancreatitis.*Am J Physiol.* 1984;246:457-467.
- 68- Satio I, Hashimoto S, Saluja A, Steer ML, Meldosi J.** Intracellular transport of pancreatic zymogens during cerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol.* 1987;251:517-526.
- 69- Steer ML, Meldolesi J.** The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med.* 1987;316:144-150.
- 70- Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F.** Cerulein pancreatitis increase mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *Am J Physiol.* 1997 Oct;273(4 Pt 1):937-945.
- 71- Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A.** Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut.* 1990;31:1138-1143.
- 72- Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron JL.** The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1984;200:405-413.
- 73- Dobrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczynska U, Chyczewski L.** Oxygen-derived free radicals in cerulein induced Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1988;47:1245-1249.
- 74- Wenbo QI, Dun-Xian Tan, Reiter JR, Seok KJ, Lucien CM, Cabrera J, Rosa MS, Mayo JC.** Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue edema in cerulein induced Acute Pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci.* 1999;44(11):2257- 2262.
- 75- Wisner J, Gren D, Ferrel L, Renner I.** Evidence for acute pancreatitis: Role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of cerulein induced acute pancreatitis

in rats. Gut. 1988;29:1516-1523.

76- Deveny ZJ, Orchard JL, Powers RE. Xantine oxidase activity in Mouse pancreas: Effect of cerulein induced acute pancreatitis. Biochem Biophys Res Commun. 1987;149:841-845.

77- Harwig W, Jimenez RE, Castillo CF, Kelliher A. Expression of the adhesion molecules Mac-1 and L-Selectine on neutrophils in acute pancreatitis is protease and – complement-dependent. Ann Surg. 2001;3:371-378.

78- Matuszczak Y, Vires N, Allameddin H, Aubier M. Alteration in diaphragmatic function induced by acute necrotizing pancreatitis in a rodent model. Am J Resp Crit Care Med. 1999;160:1623-1628.

79- Bathi M, Saluja AK, Hofbauer B, Frossard JL, Lee HS. Role of substance P neurokini 1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis associated lung injury. Physiol. 1998;95:4760-4765.

80- Gündoğdu RH. Akut pankreatit. ve beslenme desteği Türkiye klinik Cerrahi.1994;4:114-118.

81- Titova GP, Megomedov MK. Clinico anatomical analysis of the complications and causes of death in pancreonecrosis. Arch Pathol. 1985; 47:65-70.

82- Willemer S, Feddersen CO, Kerges W. Lung injury in acute experimental pancreatitis in rats. Int J Pancreatol.1991;8:305-321.

83- Steer ML, Rutledge PL, Powers RE, Saluja M, Saluja AK. The role of oxygen-derived free radicals in two models of experimental acute pancreatitis: Effects of catalase, superoxide dismutase, dimetil sulfoxide and allopurinol. Klin Wochenschr. 1991;69:1012-1017.

84- Konturek PC, Dembinki A, Warzecha Z, Ihml A. Comparison of epidermal growth factor and transforming growth factor beta 1 expression in hormone induced pancreatitis in rats. Digestion. 1998;59(2):110-119.

85- Dembinski A, Warzecha Z, Konturek PC, Konturek SJ. Epidermal growth factor accelerates pancreatic recovery after cerulein induced pancreatitis. Euro J Pharm.2000;398:159-168.

86- Jaworek J, Jachimczak B, Tomaszewska R, Konturek PC, Pawlik WW, Sendur R, Hahn EG, Stachura J, Konturek SJ. Protective action of lipopolysaccharides in rat cerulein-induced pancreatitis: role of nitric oxide.

Digestion. 2000;62(1):1-13.

87- Joo Young Choi, Kyung Hwan Kim. Effects of Small Molecular Antioxidants on Cerulein-induced Acute Pancreatitis in Rat. Korean J Physiol Pharmacol. 1998;2:629-635.

88- W. Haertwig, E. Schimmel, T.Hackert. A Novel animal model of severe pancreatitis in mice and it a differences to the rat. J Surgery. 2008;144(3):394-403.