

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL PANKREATİT MODELİNDE CURCUMİNİN  
ETKİSİ  
EFFECTS OF CURCUMIN ON EXPERIMENTAL PANKREATITIS IN  
RATS**

**UZMANLIK TEZİ**

**HAZIRLAYAN  
DR. SEMA KOÇYİĞİT**

**TRABZON-2016**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL PANKREATİT MODELİNDE CURCUMİNİN  
ETKİSİ  
EFFECTS OF CURCUMIN ON EXPERIMENTAL PANKREATITIS IN  
RATS**

**UZMANLIK TEZİ**

**HAZIRLAYAN  
DR.SEMA KOÇYİĞİT**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. SERDAR TÜRKYILMAZ**

**TRABZON-2016**

## TEŞEKKÜR

Bana ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma cerrahi sanatını sabır ve özveriyle, sevdirek öğreten, kendi tecrübelerinden bizim en iyi şekilde faydalanmamız için elinden gelen tüm gayreti sarfeden, çalışkanlık ve azmiyle hepimize örnek olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Serdar TÜRKYILMAZ 'a,

Eğitimim sırasında bilgi, yardım ve ilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan tüm genel cerrahi hocalarıma; uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her alanında destek ve yardımlarından dolayı sevgili aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Sema KOÇYİĞİT

## ÖZET

Bu çalışmada cerulein ve L-Arginin ile oluşturulan deneysel akut nekrotizan pankreatit (ANP) modelinde curcuminin pankreatitin sistemik etkileri ile pankreas dokusu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada ağırlıkları 300-350 gram arasında değişen 48 Sprague-Dawley cinsi rat 4 gruba ayrıldı. Grup 1 (sham, n=8), Grup 2 (curcumin, n=8), Grup 3 (ANP, n=16), Grup 4 (ANP+curcumin, n=16). Pankreatit, ratlara subcutan yolla cerulein ve intraperitoneal yolla L-Arginin verilerek oluşturuldu. Tedavi grubuna pankreatit indüksiyonundan 48 saat sonra curcumin gavaj yoluyla uygulandı. 24 saat sonra sakrifiye edilen ratlardan arteryel kan gazı, interlökin-6 (IL-6) ve biyokimyasal parametreler için kan örnekleri alındı. Bronkoalveolar lavaj (BAL) uygulanarak laktat dehidrogenaz (LDH) için örnek temin edildi. Histopatolojik inceleme ve miyeloperoksidaz (MPO) ile malonildialdehit (MDA) aktivitesi ölçümü için akciğer ve pankreas dokuları alındı. Histopatolojik inceleme gruplardan habersiz bir patolog tarafından yapıldı ve pankreas dokusunda; nekroz, ödem, perivasküler infiltrasyon değerlendirildi.

Pankreatit uygulamasının serum AST, amilaz ve IL-6 değerleri ile BAL LDH, PCO<sub>2</sub>, akciğer ve pankreas dokusunda MDA, MPO değerlerini artırdığı, kan basıncını, idrar volümünü, kan gazında pH, PO<sub>2</sub> değerlerini ise azalttığı tespit edildi. Curcumin uygulaması; serum amilaz, IL-6, BAL LDH, pH, PCO<sub>2</sub>, idrar volümü ile akciğer ve pankreasda MDA, MPO değerlerini düzeltti. Histopatolojik olarak pankreatit indüksiyonunun pankreas dokusunda ödem, perivasküler infiltrasyon ve nekrozun arttığı, curcuminin nekrozu azalttığı gözlemlendi.

Curcuminin ratlarda oluşturulan akut nekrotizan pankreatitte yararlı etkisi vardır.

## SUMMARY

The aim of this study was to investigate the influence of curcumin on the systemic effects of pancreatitis and effects on pancreatic tissue on experimental acute necrotizing pancreatitis (ANP) induced by cerulein and L-Arginine.

Fourty-eight Sprague-Dawley rats weighing 300-350 grams were used in this study. The rats were divided into four experimental groups. Group 1 (sham, n=8), Group 2 (Curcumin, n=8), Group 3 (ANP, n=16), Group 4 (ANP+Curcumin, n=16). The acute pancreatitis was induced by a subcutaneous injection of cerulein and intraperitoneal L-arginine. 48 hours after pancreatitis induction, curcumin was given to treatment groups with gavage. 24 hours later, the blood samples were obtained from the sacrificed rats for blood gas analysis, IL-6 and biochemical parameters. The bronchoalveolar lavage (BAL) was performed and samples were obtained for BAL-lactate dehydrogenase (LDH). The left lung and pancreas were harvested for the measurements of myeloperoxidase (MPO) and malonildialdehyde (MDA) levels and histopathological evaluations. The histopathological evaluations were performed by pathology specialist who does not informed about evaluated groups. The edema, inflammation and necrosis of pancreas were assessed.

Induction of pancreatitis were resulted with the increased level of AST, Amylase, IL-6, PCO<sub>2</sub> on blood analysis, increased level of MDA, MPO on lung and pancreatic tissue, decreased level of pH and PO<sub>2</sub> levels on blood gas analysis, decreased level of blood pressure and urine volume. Amylase, IL-6, BAL LDH, pH, pCO<sub>2</sub> levels on blood, urine volume, MDA and MPO levels on lung and pancreatic tissue were improved with the administration of Curcumin. In the histopathologic evaluation, induction of pancreatitis was resulted with the increased edema, perivascular infiltration and necrosis on pancreatic tissue. Curcumin significantly decreased the pancreatic necrosis.

This study demonstrates that curcumin has a beneficial effect on the cure of ANP in rats.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET .....	III
SUMMARY .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
KISALTMALAR .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. AKUT PANKREATİT .....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2 Sınıflandırma .....	3
2.3. Akut Pankreatit Etyolojisi .....	3
2.3.1. Alkolik Pankreatit .....	3
2.3.2. Bilier Pankreatit ( Safra Taşları ).....	7
2.3.3. Duktal Tıkanıklar .....	9
2.3.4. Pankreas Divisum .....	9
2.3.5. Enfeksiyonlar .....	10
2.3.6. İlaçlar .....	10
2.3.7. Metabolik Bozukluklar .....	10
2.3.8. İskemi .....	11
2.3.9. Diğer Nedenler.....	11
2.4. Patogenez.....	12
2.4.1. Akut pankreatitin (AP) patolojik formlarının sınıflaması .....	12

2.5. Etiyopatogenez .....	14
2.5.1. Duodenal içeriğın reflüsü .....	15
2.5.2. Pankreatik kanal tıkanması .....	15
2.5.3. Pankreatik iskemi.....	15
2.5.4. Oksidatif Hasar .....	16
2.6. Tanı.....	20
2.6.1. Klinik .....	20
2.6.2. Biyokimyasal Parametreler.....	22
2.6.3. Görüntüleme Yöntemleri .....	25
2.6.4. Skorlama Sistemleri (Prognoz Belirleyiciler).....	32
2.7. Tedavi.....	35
2.7.1. Medikal Tedavi .....	35
2.7.2. Cerrahi Tedavi .....	37
2.8. Akut Pankreatitin Komplikasyonları.....	40
2.8.1. Sistemik Komplikasyonlar.....	40
2.8.2. Lokal Komplikasyonlar .....	41
3. CURCUMİN .....	44
3.1. Curcumin'in Klinik Özellikleri .....	44
3.2. Metabolizması .....	45
3.3. Moleküler Özellikleri .....	46
3.4. Antioksidan Etkileri .....	47
3.5. Curcuminin Diğer Etkileri.....	48
4. MATERYAL VE METOD.....	50
5. BULGULAR.....	57
6. TARTIŞMA .....	74

## KISALTMALAR

**ERCP** : Endoskopik Retrograd Kolanjio Pnakretikografi

**PMNL**: Polimorf Nüveli Lökosit

**AP** : Akut Pankreatit

**SIRS** : Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu

**MODS**: Multiorgan Yetmezliği Sendromu

**COX** : Siklooksijenaz Enzimi

**ARDS** : Akut Respiratuvar Distres Sendromu

**SGOT** : Serum Glutamik Oxaloasetik Transaminaz

**SGPT** : Serum Glutamik Pirüvik Transaminaz

**PtO2** : Platin Oksit

**THC** : Tetra Hidro Curcumin

**I/R** : İskemi Reperfuzyon

**MDA** : Malonildialdehit

**MPO** : Myeloperoksidaz



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Akut pankreatit mekanizmasına alkolün iskemi yoluyla etkisi

**Şekil 2.** Cut- off belirtisi

**Şekil 3.** Pankreatitin Ultrasonografi Görüntüsü

**Şekil 4.** Akut pankreatit

**Şekil 5.** Akut pankreatit Flegmon

**Şekil 6.** Akut Pankreatit /Pankreatik Nekroz

**Şekil 7.** Akut Hemorajik Pankreatit

**Şekil 8.** Pankreatit ve Pseudokist ve Kalsifikasyon

**Şekil 9.** Pankreatik Kanalın ERCP Sırasındaki Görüntüsü

**Şekil 10.** Pankreatik Kanal Kanüle Edildikten Sonra

**Şekil 11.** Curcumunoidlerin Kimyasal Yapısı

**Şekil 12.** Curcumunoidlerin Kimyasal Yapısı

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Akut Pankreatit Sınıflaması (15)

Tablo 2. Akut pankreatit nedenleri (15)

Tablo 3. Alkole bağlı pankreatit patogenezi

Tablo 4. Akut pankreatitle ilişkili ilaçlar

Tablo 5. Hiperamilazemiye neden olan hastalıklar.

Tablo 6. Akut pankreatitte Balthazar'ın Dinamik Kontrastlı Tomografi Ölçütleri

Tablo 7. ERCP Endikasyonları

Tablo 8. Ranson Kriterleri

Tablo 9. APACHE II Kriterleri

Tablo 10. İmrie (Glaskow) Kriterleri

Tablo 11. BISAP (Bedside İndex Of Severity İn Acute Pancreatitis) (74)

Tablo 12. Tedavi Protokolü

Tablo 13. Akut pankreatitin nonoperatif tedavisi

Tablo 14. Pankreatit şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Schmidt Kriterleri (83)

Tablo 15. Biyokimyasal değerler, kan gazları, idrar volümü ve kan basıncı değerleri

Tablo 16. Pankreas ve akciğer dokusunda MDA ve MPO değerleri.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut pankreatit, aktif halde bulunmayan sindirim enzimlerinin herhangi bir etiyolojik nedenle etkinleşerek pankreas dokusunu lizise uğratması ve yaygın inflamasyon gelişmesi ile oluşan klinik bir tablodur. Etiyolojide; alkol, safra taşları, ilaçlar, enfeksiyon vb. faktörler rol oynar (1-3). Pankreasta interstisyel ödem ve minimal nekroz ile seyreden akut pankreatitin hafif formu, pankreatitlerin büyük kısmını oluşturur. Pankreatik nekrozun belirgin olduğu form ise ağır pankreatit olarak adlandırılır (4,5). Akut pankreatit, lokal, bölgesel ve sistemik komplikasyonlara yol açabilir (6,7). Septik komplikasyonlar mortalitenin ana nedenidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminin ve sitokinlerin etiopatolojide rolü olduğu gösterilmiştir (8). Serbest oksijen radikalleri lipid membran peroksidasyonuna neden olarak pankreas enzimlerini aktive eder ve protein hasarını başlatır.

Curcumin, literatürde turmeric (*curcuma longa*) , halk arasında ise zerdeçal veya safran olarak bilinen sarı renkte ve oldukça lipofilik bir pigmenttir. Özellikle Hint ve Çin geleneksel tıbbında topikal ve oral olarak cilt, mide-barsak hastalıkları ile yara iyileşmesinde kullanılmıştır. Curcuminin antioksidan etkisi ile böbrek, kalp, beyin dokusu, karaciğer, iskemi reperfüzyon hasarında oksidatif stres ve doku hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir. Son yıllarda antioksidan etkisinin yanında antikanserojen, antidiyabetik, antiviral, antibakteriyel, antiinflamatuvar, analjezik ve antimutajenik etkileri olduğu da bildirilmiştir (9,10).

Bu çalışmada, ratlarda L-Arginin ve ceruleinle oluşturulan pankreatit modelinde curcuminin pankreatite sistemik etkilerini, biyokimyasal parametreler ve histopatolojik incelemeler yardımıyla araştırmayı amaçladık.

## 2. AKUT PANKREATİT

### 2.1. Tanım

Akut pankreatit, çevre dokular veya uzak organ sistemleri tutulumu ile beraber seyrebilen, pankreasta ödemden nekroza kadar değişik şiddette patolojik olaylara yol açabilen bakteriyel olmayan enflamatuvar bir hastalıktır. Bu süreç pankreasın kendi enzimlerinin interstisyel aralığa sızması ve aktive olmasıyla bezin kendisini sindirimi (otodigesyon) sonucu gerçekleşmektedir. Bu enflamasyon ödemden nekroza kadar farklı patolojik tablolarla seyrebilir. Süreç fibrozisle seyrederse endokrin ve ekzokrin fonksiyon bozukluğu ile sonlanabilir. Tüm akut pankreatit vakalarının % 80'ine alkolizm ve safra yolu hastalıkları neden olur. Pankreatitin en sık nedeni safra yolu taşlarıdır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülen hastalığın insidansında artış olduğu bildirilmektedir (5,11).

Akut pankreatit esnasında aktif hale gelen enzimler doğrudan pankreasa zarar verebilecekleri gibi oluşturdukları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şok, respiratuvar distres, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler ve ölüme neden olabilirler (12).

Akut pankreatit, klinik olarak akut ödematöz pankreatitten ölümcül infekte pankreatik nekroza kadar değişik şiddetlerde seyrebilen ve mortalitesi % 5-10'lara çıkabilen bir hastalıktır. Hastalık çoğu hastada orta düzeyde, kendi kendisini sınırlayıcı şekildedir ve prognoz iyidir. Şiddetli pankreatik nekroz ile karakterize veya uzak organ yetmezliği olan % 10-20'lik hasta grubunda yoğun bakım ihtiyacı ve cerrahi girişim gerekli olabilir. Bu hasta grubunda mortalite % 40'lara ulaşabilmektedir (13,14).

## 2.2 Sınıflandırma

Akut pankreatit patolojik olarak; ödematöz akut pankreatit, fokal yağ nekrozu veya nekroz içeren ödematöz pankreatit, hemorajik nekrotizan pankreatit ve süpüratif pankreatit olarak sınıflandırılabilir (15). (Tablo 1)

## 2.3. Akut Pankreatit Etyolojisi

Akut pankreatite neden olan birçok faktör olmasına rağmen safra taşları ve alkolizm tüm vakaların %70-80'inden sorumludur (Tablo 2) (15).

**Tablo 1.** Akut Pankreatit Sınıflaması (15)

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

### 2.3.1. Alkolik Pankreatit

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

Alkolün akut pankreatite nasıl yol açtığı bilinmemektedir (16). Her ne kadar alkolün hangi mekanizmayla akut pankreatite neden olduğu kesin olarak bilinmese de kronik alkolizm ile hastalık arasında belirgin bir ilişki vardır (16-18). Genel kabul gören görüş alkolün kronik pankreatite neden olduğu ve bu hastalarda görülen akut pankreatit ataklarının kronik pankreatit zemininde geliştiği şeklindedir. Her ne kadar bazı hastalarda çok az, hatta tek bir kez alkollü içecek kullanımı kaydedilmişse de,

alkole bağlı pankreatit olgularının çoğunda en az 2 yıllık düzenli bir alkol kullanım öyküsü vardır. Olguların büyük çoğunluğunda bu süre 10 yılın üzerindedir.

**Tablo 2.** Akut pankreatit nedenleri (15)

---

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

---

---

Ascaris lumbricoides  
Clonorchis sinensis  
İskemi  
İdiopatik

---

Pankreatitin, alkolün ya da metabolitlerinden birisinin direkt yada indirekt toksik etkisine bağlı olması muhtemeldir. Bu ilişkiyi açıklamaya çalışan teoriler şunlardır (Tablo 3):

Oddi sfinkterinde parsiyel obstrüksiyon gelişmesi ile birlikte pankreasın ekzojen salgısının artması pankreas kanalı içindeki basıncın artışına, bu durumda makromoleküllere karşı duktal geçirgenliğin artmasına neden olur. Alkol, mideden asit salgısı artışına ve duodenumun asidifikasyonuna neden olarak sekretin salgısını uyarır. Sekretin etkisiyle de pankreastan bikarbonat ve sudan zengin salgının artışı gerçekleşerek kanal içinde basınç artışına ve küçük kanallarda rüptüre neden olur. Ayrıca alkolün pankreatik salgıda protein konsantrasyonunu artırdığı, nidus oluşumu ve daha sonra da kalsifikasyona neden olduğu da ileri sürülmektedir (18).

**Tablo 3.** Alkole bağlı pankreatit patogenezi

---

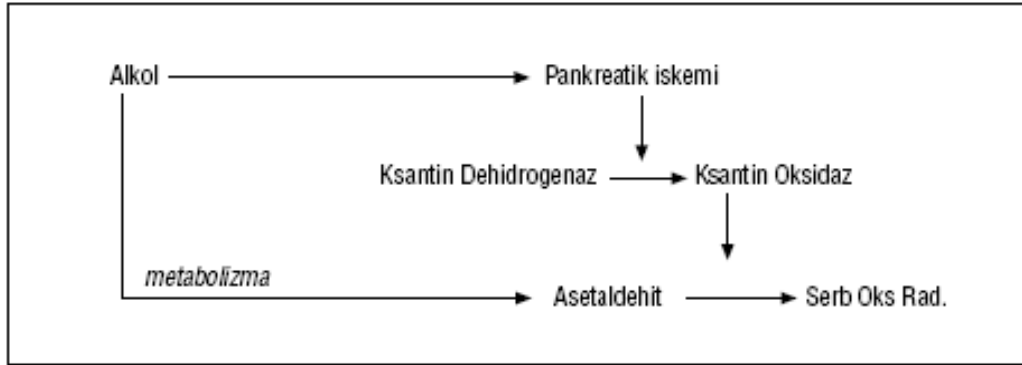
Parsiyel ampuller tıkanıklık
Pankreatik hipersekresyon
Pankreas kanalında protein tıkaçlarının oluşumu
Geçici hipertrigliseridemi
Pankreas iskemisi
Hipoperfüzyon
Ateroemboli
Vaskülit

---

Alkol, serbest oksijen radikallerinin (süperoksit ve hidroksil radikalleri) oluşmasına neden olabilir. Pankreas iskemisi asiner hücrelerdeki ksantin dehidrogenazı aktif ksantin oksidaza dönüştürür. Bu enzim özellikle bir alkol oksidasyon ürünü olan asetaldehide etki ederek serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Serbest oksijen radikalleri, hücre ve lizozomların

membranlarındaki fosfolipidlere etki ederek lizozomal enzimlerin açığa çıkmasına, dolayısıyla hücre bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu bu hasarın deneysel çalışmalarda serbest oksijen radikallerini temizleyen, süperoksit dismutaz, katalaz veya ksantin oksidaz inhibitörü allopürinol ile engellenebildiği bildirilmiştir (Şekil 1).

Kronik alkolizmin pankreasta protein tıkaçlarının oluşumuna yol açtığı ve bu tıkaçların pankreatik kanalda tıkanmaya yol açarak pankreatite neden olduğu bildirilmiştir . Alkole bağlı akut pankreatitlerin kronik pankreatit zemininde gelişebileceği de bilinmektedir. Migliori pankreatik nekroz nedeniyle cerrahi müdahale uygulanan akut alkolik pankreatitli 6 hastanın pankreaslarının histopatolojik incelenmesinde akut ve kronik değişikliklere rastlandığını bildirmiştir. Diğer yandan akut alkolik pankreatit geçiren hastaların bir kısmında alkol alımı devam etmesine rağmen kronik pankreatit gelişmediği de bildirilmiştir (19).



**Şekil 1.** Akut pankreatit mekanizmasına alkolün iskemi yoluyla etkisi

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

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



### 2.3.2. Bilier Pankreatit ( Safra Taşları )

Safra taşları ve pankreatit arasındaki ilişki 1901 yılında Opie tarafından "ortak kanal" teorisi ile tanımlanmış olmasına rağmen safra taşının pankreatik inflamasyonu başlatma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Opie'nin "ortak kanal" teorisi yanlıları distal obstrüksiyon sonucu pankreatik duktal sisteme safra reflüsü geliştiğini, bunun pankreatik enzimleri aktive ederek veya doğrudan pankreatik hücrelere etki ederek pankreatite yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Ancak safra taşı hastalarının yalnızca %3-7'sinde pankreatit gelişmesi ve akut pankreatit olgularının sadece %17'sinde koledokolitiazisin saptanabilmesi tartışmalara neden olmuştur. Acosta ve Ledesma, akut pankreatit geçiren hastaların dışkılarında sıklıkla safra taşı saptamış ve bu nedenle safra taşı migrasyonunun ve papillada geçici tıkanmanın pankreatit gelişiminde önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar; safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olmasını, taşların boyutlarının küçük ve sistik kanalın geniş olmasını, koledokta taş bulunmasını, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olmasını ve müşterek kanalın ortalama 5 mm'den uzun olmasını akut pankreatit gelişimi için risk faktörü olarak kabul etmişlerdir (18,20).

Safra taşı pankreatitlerinin patogenezinde duodenal reflü ve pankreatik kanalın taş ile tıkanmasının rol oynadığı ileri sürülmekte ise de bu teoriler pek kabul görmemiştir. Senninger ve arkadaşları, eş zamanlı biliyer ve pankreatik obstrüksiyonun daha önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir (21). Safra taşı varlığında pankreatit gelişme riski, erkeklerde daha fazla olmasına rağmen safra taşı kadınlarda daha fazla görüldüğü için pankreatite kadınlarda daha sık rastlanır (22).

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

hasarı, pankreatik nekroz, pseudokist ve abse gelişimi şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmiş) ve hastalara ERCP uygulanmıştır (23)2.3.3. Posttravmatik Pankreatit (İatrojenik )

Postoperatif pankreatitler, klinikte saptanan pankreatitlerin yaklaşık %8'ini oluşturur. Kolesistektomi sonrası görülen akut pankreatit ataklarının nedeni, büyük olasılıkla operasyon sırasında koledoğa kaçan ve oradan da Oddi sfinkterine giden bir taştır. Pankreas kanalının hasar görmesi veya tıkanması sıklıkla akut pankreatitte neden olmaktadır. Splenektomi esnasında pankreas kuyruğunun yaralanması akut pankreatiti başlatan diğer bir neden olabilir (26).

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

ERCP, safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan invazif bir tetkiktir. Günümüzde, biliyer pankreatit düşünülen ve hastalığın erken döneminde bulunan çoğu hastaya ERCP ve sfinkterotomi uygulanması yaygın olarak kabul görmekteyse de ERCP'nin kendisi de pankreatite yol açabilmektedir. ERCP sonucunda, pankreasta doğrudan yaralanma ve/veya intraduktal hipertansiyon gelişimine bağlı olarak %2-10 oranında pankreatit gelişebilir. Aşırı manipülasyon, diatermi, irrigasyon ve kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması da akut pankreatit gelişimine neden olabilmektedir (18,24). Ayrıca bir endoskopun özofagus, mide ya da duodenuma

giriş, serum amilaz aktivitesinde artışa yol açabilmektedir. Bu artış, pankreastan ziyade tükürük bezlerinden salgılanan amilazdan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte ana pankreatik duktusu kanüle edilip kontrast madde verilen vakalarda ilk 6 saat içinde serum amilaz seviyesi yükselmektedir. Asemptomatik hiperamilazemi ERCP yapılanların %35-70 kadarında ortaya çıkmaktadır (25).

### **2.3.3. Duktal Tıkanıklar**

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

### **2.3.4. Pankreas Divisum**

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

Fizyolojik bir bozukluk olan Oddi sfinkteri disfonksiyonu da pankreatitlerin bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır. Oddi sfinkter disfonksiyonu, sfinkterin istirahat basıncının 45 mmHg'nın üzerinde olması ve pankreas kanalı ile safra kanalından kontrast maddenin 7 dakikadan daha geç boşalması şeklinde tanımlanır. Pankreatitin Oddi disfonksiyonu nedeniyle geliştiğinden emin olmak oldukça güçtür. Bu durumda hastalar sfinkterotomiden büyük oranda yarar görmektedirler (18).

### **2.3.5. Enfeksiyonlar**

Enfeksiyöz akut pankreatit etiyolojisinde esas olarak viral ajanlar rol oynamaktadır. Kabakulak, enterovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis A, CMV, rubella, koksaki virus, varisella, rubeola, kızamık, influenza virüsü sık görülen viral etkenlerdir. HIV ile enfekte çocuklarda CMV, mycobacterium avium intracellulare, pneumocystis carini, criptosporidium parvum gibi sekonder enfeksiyonların, HIV'e yönelik verilen ilaçların, ascaris clonorchis ve ascaris lumbricoides gibi parazitlerin de pankreatite yol açtıkları bildirilmiştir. Parazitlerin duktal sistemde direnaji engelleyerek pankreatite yol açtıkları kabul edilmektedir (21,27,28).

### **2.3.6. İlaçlar**

Pankreatit ilaç alımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Lankisch ve ark. 1613 akut pankreatit olgusu arasında yalnızca 22 olgunun (%1-4) ilaca bağlı olduğunu bildirmişlerdir (29). İlaça bağlı olarak gelişen akut pankreatit, seyrek görülmesinin yanı sıra hafif seyirlidir. Pankreatite neden olduğu düşünülen ilaçlar potansiyellerine göre zayıftan kuvvetliye doğru, muhtemel ilişkili ilaçlar, ilişkili olduğu düşünülen ilaçlar ve kesinlikle ilişkili ilaçlar olarak üç ayrı gruba ayrılabilir (Tablo 4). HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlardan pentamidin ve 2,3- dideoksinozin'in uzun süreli alımının pankreatite yol açabileceği bildirilmiştir. Çocuklarda en sık akut pankreatit yapan ilaç, bir antikonvülzan olan valproattır. İlacın kullanım süresi ve dozu ile pankreatit gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir. İlaça bağlı pankreatitin mekanizması spekülatif olup, bu konudaki teoriler ilacın ve metabolitlerinin hücre metabolizması üzerine etkilerine dayandırılmaktadır (24,18,20,31)

### **2.3.7. Metabolik Bozukluklar**

Hiperparatiroidi de görülen hiperkalsemi, akut ve kronik pankreatite neden olabilir. Buradaki mekanizma hipersekresyon ve duktus içinde kalsiyum taşları oluşmasıdır. Hiperlipidemide lipazın, fazla miktarda toksik yağ asitinin pankreas mikrodolaşımına girmesini sağladığı düşünülmektedir. Bu durumun endotel hasarına,

kan hücrelerinin kümeleşmesine ve bunların neticesinde iskemik sorunlara yol açarak pankreatit gelişimine neden olduğu varsayılmaktadır (24).

**Tablo 4.** Akut pankreatitle ilişkili ilaçlar

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

### 2.3.8. İskemi

Pankreasın dolaşımını bozan herhangi bir etken sonuçta iskemiye ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilmektedir. Aortografide uygulanan pankreatikoduodenal arter embolizasyonu, çölyak arter stenozu, abdominal aort anevrizması disseksiyonu veya miyokard enfarktüsü pankreas dolaşımını bozabilen ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilen durumlardır (18)

### 2.3.9. Diğer Nedenler

Bazı otoimmün hastalıklar (vaskülitler, Sjögren sendromu, romatoid artrit, Behçet hastalığı, primer biliyer siroz, sistemik lupus eritematosus vs.), Mendelyen kalıtımla aktarılan dominant gen mutasyonlarına bağlı gelişen herediter pankreatitler, çeşitli protein anormalileri, azotemi, gebelik, akrep zehiri, antikolinesterazlı böcek ilaçlarıyla olan zehirlenmeler gibi nedenlerin pankreatite yol açtığı bildirilmiştir (18,24).

## 2.4. Patogenez

Akut pankreatit seyrinde ilk değişiklikler, pankreasın interstisyel septumu boyunca yer alan yağ dokusunda nekroz ve az miktarda PNL infiltrasyonu şeklinde başlar. Asiner hücreler sağlamdır. İnterstisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik değişiklikler oluşur (32). Bu tablo ödematöz pankreatit olarak adlandırılır. Olguların %70-80'inde patoloji bu haliyle sınırlı kalma eğilimi gösterir. Olaya glandüler hücreler ve yağ dokusunun koagülasyon nekrozu eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu gelişir. Nekroz pankreasın tümünü uniform olarak tutmayabilir (34). Nekrotik alanlar arasındaki sağlam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarlarının aktif elastaz nedeniyle tahrip olması sonucu hemorajik pankreatit gelişir. Hemoraji dokuları diseksiyon ederek cilt altına kadar ulaşabilir. Ölü dokular, pankreatik sıvı, kan ve yağ damlacıkları pankreas içinde veya kenarında birikerek psödokistlere neden olabilir. Bu psödokistler retroperitoneal olarak büyüyebildikleri gibi, komşu organlara bası yapacak şekilde herhangi bir yönde de büyüyebilirler. Aktive olmuş pankreas enzimleri ve inflamatuvar hücrelerin peritona irritatif etkileri sonucu sıvı koleksiyonu olur. Bu sıvı en sıklıkla omentum minusta olmak üzere, intraperitoneal (asit) veya diyafragmatik lenfatikler yoluyla intraplevral (plevral efüzyon) olabilir. Nekrotik materyal ve pankreas sıvısı içeren koleksiyonların enfekte olması sonucu pankreas abseleri meydana gelebilir. (33). Pankreas abseleri, enfekte psödokistler ve enfekte nekroz ayrı histopatolojik durumları temsil ederler.

### 2.4.1. Akut pankreatitin (AP) patolojik formlarının sınıflaması

Akut pankreatit;

- 1-Ödematöz akut pankreatit,
- 2-Fokal yağ nekrozu veya nekroz içeren ödematöz pankreatit,
- 3-Nekrotik hemorajik pankreatit,
- 4-Süpüratif pankreatit olarak sınıflandırılabilir (35).

Akut ödematöz pankreatitte bezin herhangi bir segmenti hastalanabilir. Bu genellikle pankreasın baş kısmıdır. Ödem çoğunlukla peripankreatik dokulara da yayılarak, bezin sınırları belirgin görüntüsünün kaybolmasına neden olabilir.

Beyaz opak plaklar halindeki yağ nekrozu, pankreasın yüzeyinde, mezenterde, parietal ve visseral periton üzerinde ve nadiren plevra ve perikardda görülebilir. Pankreasın kendi enzimi olan lipazın etkisi ile yağlar, yağ asitleri ve gliserine ayrılırlar. Yağ nekrozu olmadan hemorajik lezyonlar görülmediğinden nekroz kanamanın öncülüdür denebilir. Pankreas yağ nekrozu sonucu kanamaya bağlı olarak vücutta iki bulgu görülür. Bunlardan birisi, periton boşluğundaki koyu renkli, kanlı sıvıdır. Diğeri ise periumblikal bölgede ve karnın yan taraflarındaki renk değişiklikleridir ki bunlar Cullen ve Gray-Turner belirtileri olarak tanımlanır. Süpüre pankreatit oldukça nadirdir (35).

#### **2.4.1.1. Akut Ödematöz Pankreatit**

Makroskopik olarak, gland büyük, çevredeki mezenter ve omentumda beyazımsı gri renkli sertçe yağ nekrozu alanları dikkati çeker. Ancak ödematöz pankreatitte yağ nekrozu fazla değildir ve çok defa mikroskopik düzeyde kalır. Genellikle karın içinde açık pembe renkli bir sıvı vardır. Mikroskopik olarak pankreas lobülleri cam gibi bir görünüm almıştır ve içleri inflamatuvar hücrelerle, özellikle PNL ile doludur. Asiner hücreler genellikle bozulmamıştır. Ultrastrüktürel incelemede asini hücrelerinin lümen kenarındaki mikrovillilerin kaybolduğu, endoplazmik retikulum ve mitokondrilerinin bozulduğu görülür. Enzimleri depolayan zimojen granülleri membranları sağlam olup büyüklük ve dansiteleri normaldir. Kapiller ve lenfatikler genişlemiş olabilir ancak tromboz görülmez. Tüm AP'lerin yaklaşık %80'i bu formdadır. Pankreas makroskopik olarak ödematöz bir görünüme sahiptir, pankreatik inflamasyon hafif olup kendi kendini sınırlar, parankimal hasar minimaldir. Nadiren hafif interstisiyel fibrozis vardır. Çok seyrek olarak minimal yağ nekrozu bulunabilir. Hafif derecede PMNL ya da lenfosit infiltrasyonu vardır. İnflamasyonun düzelmesinin ardından, organ sekel bırakmadan iyileşir (32).

#### **2.4.1.2. Akut Nekrotizan Pankreatit**

Makroskopik olarak gland şişmiş ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda, duodenum, kolon ve mide gibi komşu organlarda belirgin ödem vardır. Karın üst bölümünde yaygın yağ nekrozları saptanır. Pankreatitin ağırlığı ile karın boşluğunda kirli kahverengi-siyah renkli bir sıvı bulunur. Retroperitoneal bölgede, ağır olgularda kolon mezosunda ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır. Mikroskopik olarak pankreasın tümü nekroze olabileceği gibi, yer yer normal ve nekroze pankreas yanyana da görülebilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini bekleyen kapiller arteriol ve venüllerdeki tıkanmalardır. Prelobüler damarların tıkanmaları, nekroz için tipiktir. Nekroz alanlarının yanında, ödemli, mononükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür (36 -40). Tüm AP'lerin yaklaşık %20 kadarını oluşturur.

Pankreas asinuslarında ve kanallarında fibrozis ile kalıcı harabiyet gösteren histopatolojik değişiklikleri takiben klinik olarak iyileşme gerçekleşir (34). Nekrotizan AP'nin neden geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Genel kabul gören görüşe göre; AP'deki en erken olaylar, asiner hücreler içerisinde başlamaktadır. Asiner hücre hasarı, AP'de lokal inflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır. Şayet bu inflamatuvar reaksiyon belirgin ise, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ortaya çıkmaktadır. Aşırı SIRS ise uzak organlarda hasarlara ve multipl organ yetmezliği sendromuna (MODS) yol açmaktadır. MODS, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (33).

#### **2.5. Etiyopatogenez**

Etyolojide rol alan faktörlerin, AP'deki inflamasyon kaskadını nasıl harekete geçirdikleri ve niçin her durumda geçirmedikleri bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili bazı hipotezler mevcuttur (8).



### **2.5.1. Duodenal içeriğin reflüsü**

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

### **2.5.2. Pankreatik kanal tıkanması**

Üç değişik mekanizma ileri sürülmüş olup, hiçbiri olayı, bütünüyle açıklamaya yetmemiştir (41). Bunlardan ilki ve en eskisi, ortak kanal teorisidir. Bu teoriye göre safra taşı ortak kanalı tıkar ve safranın ana pankreatik kanala kaçışına yol açar. Deneysel olarak bu teorinin doğruluğu özellikle safra enfekte olduğunda kanıtlanmıştır. Safra ve pankreas içeriğinden oluşan karışım ana pankreatik kanalda geçirgenliğin artmasına ve çevresel inflamasyona yol açmaktadır. Pankreatik kanaldaki basıncın ortak safra kanalındaki basınçtan daha yüksek olduğu saptanınca, bu teori popülaritesini kaybetmiştir. İkinci teoriye göre, taş ampulladan geçerken hasara yol açarak sfinkter fonksiyonlarının bozulmasına bunun sonucunda da duodenal içeriğin pankreatik kanala geçerek hastalığa neden olduğu düşünülmekteydi. Ancak sfinkterotomi yapılan hastalarda bile böyle bir durumla ender karşılaşılması, bu teoriyi de çürütmüştür. Üçüncü teori de ise, safra taşının ortak kanalda sıkışması sonucunda pankreatik kanal basıncı artmakta, bu basınç artışı da kanalların mukozal bütünlüğünü bozarak kanaldaki enzimler parankime geçmesine olanak sağlar.

### **2.5.3. Pankreatik iskemi**

Pankreatik dolaşım bozukluğunda, inflamatuvar bir cevap ile AHP gelişebilmektedir. Ancak AP gelişiminde, iskeminin yeri objektif olarak saptanamadığından bu teori geri planda kalmıştır. İntravital mikroskopi tekniklerinin bulunması ile mikrovasküler yapıda oluşan değişiklikler gösterilmiş ve iskemi gelişimi net olarak ortaya konulabilmektedir. Mikrosirkülatuar değişiklikler

(vazokonstrüksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma, progressif iskemi), deneysel AP modellerinde erken evrede oluşmaktadır. Bu değişiklikler vasküler permeabiliteyi artırmakta ve glandda ödeme yol açmaktadır. Vasküler hasar, lokal mikrosirkülatuar yetersizliğe ve pankreatik hasarın daha da artmasına yol açmaktadır (42). Hasarlı dokuların reperfüzyonu; serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınımına, bu da daha ileri hasarlara yol açabilmektedir (42). AP tedavisinde agresif sıvı tedavisinin; bu hasarı minimuma indirmesi, mikrosirkülatuar hasarın önemini ortaya koymaktadır. Mikrosirkülatuar hasarın, AP gelişiminde önemli bir yeri olduğuna şüphe yoktur. Ancak bunun başlangıçta mı, yoksa AP seyrinin herhangi bir basamağında mı olayı potansiyelize ettiği hala tartışmalıdır.

#### **2.5.4. Oksidatif Hasar**

AP'in seyrinde ortaya çıkan oksidatif hasar ile ilgili olarak çeşitli patolojik mekanizmalar ileri sürülmektedir (43):

AP'de başlangıçtaki inflamatuvar olaylar, asiner hücrelerde apoptozise ve serbest oksijen radikallerinin üretimine neden olabilir.

Nitrik oksidin oksidasyon ürünü olan peroksinitrit ve süperoksit, asiner hücre hasarına ve ölümüne neden olabilir. Bu hasar, serbest radikal temizleyicisi olan süperoksit dismutaz ile önlenir.

Biyoaktif prostoglandin benzeri bileşikler olan izoprostonatlar; araşidonik asidin, serbest radikaller ile katalizlenmesiyle oluşan bileşiklerdir ve güçlü vazokonstrüktör etki gösterirler. COX inhibitörleri, izoprostonatların miktarını artırır ve iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak pankreatik fonksiyonların kaybına yol açar.

Serbest radikaller, pankreatik dokuda antioksidanların kaybına yol açarak iskemi-reperfüzyona bağlı asiner hücre hasarına katkıda bulunabilirler. Serbest oksijen radikalleri asiner hücreler üzerine direkt toksik etki gösterebilirler.

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

Deneysel pankreatitlerde; apopitozisin indüksiyonunun, pankreatitin ciddiyetini azalttığı, inhibisyonunun ise hastalığı daha da kötüleştirdiği gösterilmiştir (41-44). AP'deki apopitozis olayında proteaz ailesine ait caspase, proapopitotik Bax gen ekspresyonu, transkripsiyon faktörleri (p53, nükleer faktör kappa beta, aktivatör protein-1), nötrofil depleasyonu ve bazı sitokinler (TNF-alfa, IL-1↓) apoptoziste rol almaktadırlar.

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

Lipaz, safra asitleri varlığında, trigliseridleri parçalayıp yağ nekrozuna yol açar. Bradikinin, kallikrein ve kallidin de vasküler permeabilityyi artırarak vazodilatasyon, ödem ve şok gelişimine katkıda bulunurlar. Aktif pankreatik enzimlerin intrapancreatik salınımı, pankreatik otosindirimi başlatarak kısır döngüye

yol açar. Böylece harabiyet, gland boyunca ve peripankreatik dokulara doğru yayılır. Bhatia ve arkadaşlarının yaptığı bir deneysel çalışmada, E-64 (güçlü spesifik ve irreverzibl bir cathepsin B inhibitörü) kullanılarak, bir kolesistokininin analogu olan cerulein'in yol açacağı tripsinogen aktivasyonu önlenmiştir (45). Bu gözlem, tripsinogenin cathepsin B aktivasyonunun anlamını ve pankreatik sindirim enzimlerinin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca cathepsin B inhibisyonunun pankreatitin önlenmesinde ve tedavisinde rolü olabileceği fikrini desteklemektedir. İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonu, erken dönemde intrasellüler pH'daki düşüşle birlikte artmaktadır. Bu durum, tripsinogenin prematür aktivasyonuna ve sonra nükleer faktör kB ve aktive edici protein-1' in upregülasyonuna yol açmaktadır. Artmış kalsiyum düzeylerinin, hücre hasarı ve ölümünü de aktive ettiği iyi bilinmektedir. Yine deneysel bir çalışmada spesifik bir tripsin inhibitörü kullanılarak, tripsinogenin tripsine dönüşümü tamamen inhibe edilmiş, buna rağmen cerulein ile AP oluşturulmuştur (33). Araştırmacılar buna dayanarak tripsinogen aktivasyonunun, intrapancreatik proteolitik kaskadını başlatıcı bir faktörü olmadığını ileri sürmüşlerdir. AP'de fizyopatolojik mekanizma tetiklendikten sonra olay, zincirleme olarak devam eder. Buna sebep tetiklenen mekanizmaların etkilerinin doku düzeyinde artarak ortaya çıkmasıdır. Bu olayın temel sebepleri; inflamasyon, sitokin ve kemokinlerin salınması, iskemi ve enfeksiyondur. Bunlar olayı ilerleten mekanizmalar olarak da bilinmektedir. Mikroskopik çalışmalar ve Indium-111 ile işaretli lökositler kullanılarak yapılan radionuclide çalışmalar, pankreatitin erken döneminde belirgin olarak makrofaj ve PMN lökosit invazyonu olduğunu göstermiştir (37). İnflamatuar mediatörler; pankreatitin ve devam eden inflamatuvar cevabın patogenezinde kritik bir rol oynamaktadırlar. Sitokinlerin salınımı, inflamasyonla bir arada gerçekleşmektedir. Patofizyolojide rol aldığına inanılan proinflamatuvar mediatörler şunlardır: TNF-alfa, IL-1, IL-6, PAF, ICAM-1, IL-8, GRO-alfa/CINC (growth related oncogene-B/cytokine-induced neutrophil chemoattractant), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), substans P (33). AP'de önemli rol oynayan antiinflamatuvar mediatörler ise şunlardır: IL-10, C5a, sTNFR (solubl TNF reseptörü), IL-1 ra (IL-1 reseptör antagonisti) ve NEP (nötral endopeptidazlar) (33). Granülosit ve makrofajların aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin, araşidonik asit metabolitlerinin, proteolitik ve lipolitik enzimlerin ve

reaktif oksijen metabolitlerinin (ki bunlar endojen antioksidan sistemlerin koruyucu kapasitesini aşarlar) salınımına yol açarlar. Bu substantlar aynı zamanda pankreatik mikrosirkülasyon ile etkileşerek vasküler permeabilityi artırır, tromboz ve hemorajiye yol açarak pankreatik nekroza götürürler. Bu kompleks etkileşimler, bu faktörlerin pankreatik hasardaki her birinin rollerini ayrı ayrı tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca vakaların % 20 kadarında niçin nekrotizan formun geliştiği de bilinmemektedir.

Ciddi pankreatik hasarı takiben bazı hastalarda sistemik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. SIRS olarak adlandırılan bu tablo, muhtemelen inflame pankreastan dolaşıma aktif pankreatik enzimlerin ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkmaktadır. ARDS, mikrovasküler trombozlarla bağlı olabileceği gibi, surfaktanın major bir komponenti olan lesitini parçalayan aktif fosfolipaz A'ya (lesitinaz) bağlı olarak da gelişebilir. Miyokardiyal depresyon ve şokun, vazoaktif peptitlere ve miyokardiyal depresan faktöre bağlı olarak geliştiği sanılmaktadır. Akut böbrek yetmezliği; hipovolemi ve hipotansiyona bağlı olabilir. Hiperkalseminin patogenezi multifaktöriyeldir (kalsiyum-sabun oluşumu, hormonal dengesizlikler, kalsiyumun serbest yağ asitleri-albümin komplekslerince bağlanması, kalsiyumun intrasellüler translokasyonu). SIRS, nekrotizan pankreatitlerin yaklaşık %50'sinde gelişmektedir ki bu komplikasyonların gelişip gelişmeyeceğini, pankreatik nekrozun derecesine ya da enfekte nekrozun var olup olmamasına göre tahmin etmek mümkün değildir (37).

Normal insan bağırsağı, kompleks bir bariyer vasıtasıyla (immünolojik, bakteriyolojik, morfolojik) bakterilerin sistemik dolaşıma geçişini önlemektedir. AP'in seyri sırasında bu bariyer bozulur ve bakteriyel translokasyon gerçekleşir. Lokal ve sistemik komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu bariyer bozukluğunun; hipovolemiye bağlı iskeminin ve pankreatite bağlı bağırsak arteriovenöz şant oluşumunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (37). AP'deki çoğu enfeksiyonlar, yaygın rastlanılan enterik mikroorganizmalarca oluşturulmaktadır.

Hem santral, hem de periferik nöral mekanizmalar, muhtemelen AP mekanizmasına katılmaktadır. Çeşitli deneysel çalışmaların sonucunda; kan

akımında değişiklik yaparak pankreatitin şiddetini değiştirebilen efferent vagus ve pankreatik eNOS (endotelyal nitrik oksit sentetaz)'un da katıldığı santral olarak düzenlenen bir potansiyel mekanizmanın varlığı kabul görmektedir (46). Kan akımı üzerindeki etkilerine ek olarak nöral sistemler, pankreatitte görülen ödem ve inflamatuvar cevaplarda da rol alırlar. Duysal nöronların uyarılması; inflamatuvar hücreleri takiben plazmanın interstisyel alana ekstrasvazasyonuna neden olan, pankreatik dolaşımdaki postkapiller nörokinin 1 reseptörlerine bağlanan substans P'nin salınımına yol açmaktadır (47). Substans P, 11 aminoasitli bir nöropeptit olup, pek çok dokuda bulunan sinir uçlarından salınmaktadır. Takiben efektör hücrelerin yüzeyindeki Nk1 (nörokinin-1) reseptörlerine bağlanmakta, ağrının mediatörü olarak pek çok inflamatuvar durumda önemli bir rol oynamaktadır (33). Substans P, pankreastaki duysal afferent sinirler için de bir nörotransmitter olarak rol oynamaktadır. Nk1 reseptörü bulunmayan farelerin pankreatite karşı korundukları gösterilmiştir (48). Bu bulgu, AP patogenezinde nöral katılımın ve substans P'nin önemini ortaya koymaktadır. AP patogenezi ile ilgili çok sayıda araştırma tüm dünyada devam etmektedir. Patogenezele ilgili yeni görüş ve anlayışların geliştirilmesi, çok ciddi sonuçlara yol açabilen bu hastalığın tedavisinde yeni ufukların açılmasına hizmet edebilecektir.

## **2.6. Tanı**

### **2.6.1. Klinik**

Akut pankreatitte, hastanın ilk ve en önemli şikayeti genellikle epigastriumdan başlayıp sırta doğru yayılan, kuşak tarzında ve çok şiddetli karın ağrısıdır (15,50). Ağrı devamlı olup künt ya da batıcı tarzdadır. Hafif pankreatitli olgularda ağrı genellikle 1-3 gün devam eder ve daha uzun süren ağrı pankreatitin ciddi olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle başlangıçta şiddetli ağrıya rağmen, abdominal hassasiyet ve defans yoktur. Bu yüzden akut karın ağrısı olan ancak fizik muayenede batın bulguları normal olan olgularda AP ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Epigastrik hassasiyet, akut pankreatitin değişmez bir bulgusudur. Bulantı ve kusma vakaların %80'inde

vardır. Nazogastrik tüp takılması kusmanın devamını engeller. Olguların %60-90'ında ateş mevcuttur. Ateş varlığı infeksiyon olduğu anlamına gelmez. Yüksek ateş varlığı; infekte pankreatik nekroz, abse, pnömoni ve kolanjit gibi septik olaylara bağlı olabilir. Periumblikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber boşluklarda (Grey Turner belirtisi), inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) mavimsi mor lekeler, hemorajik pankreatiti gösteren fasiyal tabakalar boyunca subkutan dokuya kan veya kanlı asitin yayılmasıyla oluşan ve nadir rastlanan lezyonlardır (49).

AP olgularında, inflamatuvar olayın diafragmatik lenfatikler aracılığı ile toraksa geçmesi ve dolaşımdaki toksik maddelerin alveollerdeki harabiyetine bağlı pulmoner semptom ve bulgular vakaların %20-40'ında görülür. Olguların 1/3'ünde solda daha sık olmak üzere her iki diafragma da yükselme, solda daha sık plevral effüzyon, akciğer alt loblarında infiltrasyon ve ateletazi akut pankreatite eşlik eden bulgulardır. %20 ARDS gelişir ve hastalığın şiddeti ile paralel olup kötü prognoz işaretidir. Hipokalsemik tetani nadir rastlanan (%1) ve kötü prognozu gösteren bir bulgudur Subkutan yağ nekrozuna bağlı eritema nodozum benzeri lezyonlara hastalığın ileri evrelerinde rastlanabilir. İkter vakaların %30'unda görülür. Akut antral gastrit ve duodenite bağlı minor mukozal kanamalar olguların %20'inde görülür. Abse veya psödokistin gastrointestinal kanala veya safra yollarına fistülizasyonu sonucu melena gelişebilir, ancak nadiren kan transfüzyonu gerektirecek şiddette kanamaya neden olur. Hipotansiyon ve taşikardiden ağır şoka kadar değişen ölçülerde kardiyovasküler depresyon olabilir. %30-40 oranında görülen bu duruma; kusma ile sıvı kaybı, retroperitoneal alana plazmanın kaçışı, atonik barsak lümeninde sıvının birikmesi ve hemorajiler neden olur. Ağır pankreatitte %40 oranında psödokist gelişir (15,24,50). Psödokistler %30 oranında ele gelen kitle şeklinde kendini gösterir. Olguların %3-7'sinde pankreas absesi gelişir. Pankreatik absenin mortalitesi %25-35 oranında olup, psödokist veya nekrotik alanların enfekte olması sonucu gelişir. Pankreas nekrozu bölgesel ya da yaygın, yüzeysel veya parankimal olabilir. Akut ataktan ortalama 7-10 gün sonrasında nekroz yaklaşık %60 sterildir. Pankreas absesi geç komplikasyon olup 1-4 hafta sonra gelişir. Hastaların %80'inde oligüri, proteinüri ve lökositüri görülebilir. %20-25 oranında akut böbrek yetmezliği görülebilir ve bu durum %50 fatal

seyirlidir. Renal ven trombozu ve renal kortikal nekroz, nekrotizan pankeatitin fatal komplikasyonlarıdır.

## **2.6.2. Biyokimyasal Parametreler**

Akut pankreatit tanısında kullanılan çok sayıda biyokimyasal parametre mevcuttur.

### **2.6.2.1. Amilaz**

Pankreatitli hastaların 3/4'ünde başlangıçta yükselerek 7-10 gün süreyle yüksek kalır. Zirve değerine 12-72 saat arasında ulaşır. Hassasiyet %75-92 ve özgünlüğü %20-60'dır. Akut ataktan 10 gün sonra devam eden yüksek amilaz düzeyi psödokist veya abse oluşumunu düşündürmelidir. Amilazın erken dönemde normale dönmesi, hastalığın düzelmekte olduğunu gösterebileceği gibi ağır pankreas hasarının belirtisi de olabilir (47,51,52). Amilaz düzeyi ile hastalığın prognozu arasında bir ilişki yoktur. Alkole bağlı formlarda amilaz düzeyi normal olabileceği gibi hipertrigliseridemili hastalarda normal ya da düşük bulunabilir. Amilaz tayini ucuz ve pratik bir teknik olmasına rağmen pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. Pankreas dışında tükrük bezi, over, meme, akciğer, karaciğer, ve ince barsak gibi organlarda da amilaz bulunmaktadır. Akut pankreatit dışında hiperamilazemiye neden olan bir çok hastalık vardır (Tablo 5).

Akut pankreatitli hastalarda serum amilazından önce yükselen idrar amilazı, 10 güne kadar yüksek kalabildiğinden değerli bir bulgudur. Daha hassas ve spesifik belirleyiciler araştırıldığında idrar amilazı ve amilaz klirensinin serum klirensine oranı bu seçeneklerden birisi olarak gündeme gelmiştir. Hastaların periton ve plevral sıvılarında amilaz değeri seruma göre 4-5 kat yüksek olabilir (47).



**Tablo 5.** Hiperamilazemiye neden olan hastalıklar.

---

Kronik böbrek hastalığı
Tükrük bezi hastalıkları ( infeksiyon, alkolizm, radyasyon, kanser)
Kronik karaciğer hastalığı
Sindirim sistemi hastalıkları ( koledok taşı, akut kolesistit, peptik ülser perforasyonu, intestinal obstruksiyon, akut apandisit, Crohn hastalığı, mezenter emboli)
Diyabetik ketoasidoz
Akciğer hastalıkları ( pnömoni, pulmoner emboli, kanser)
Jinekolojik hastalıklar ( ektopik gebelik, over tümörleri)
Kafa travmaları
Makroamilazemi
Prostat kanseri

---

### **2.6.2.2. Lipaz**

Trigliseritleri digliseritlere ve yağ asitlerine parçalayan sadece pankreastan değil karaciğer ve mideden de salgılanan bir enzimdir. Moleküler ağırlığı amilazinkine yakındır. Glomerüler filtrasyondan sonra tamamen emilir ve idrarda görülmez. Pankreatik lipaz ekzokrin asiner hücreler tarafından salgılanır ve salgılandığı anda aktiflenir. Akut pankreatitli olgularda serum lipaz düzeyi %87 oranında yüksek bulunur. Amilazdan daha spesifiktir. Ancak akut kolesistit, peptik ülser perforasyonu ve mezenter emboli gibi hastalıklarda da yükselebilir. Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre devam ettiği için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir. Lipaz/Amilaz oranının yüksek olması alkolik pankreatit tanısında kullanılabilir. Lipaz, alkolik pankreatitte biliyer pankreatite oranla, amilazdan daha fazla artış göstermektedir (47).

### **2.6.2.3. Elastaz 1**

Elastaz 1, özgün elastolitik aktivitesi olan ve aynı zamanda hemoglobin, kazein, fibrin ve albümini de yıkabilen bir enzimdir. Akut pankreatitteki başlıca vasküler lezyonlardaki rolü 1968'de tanımlanmıştır. Radyoimmünolojik yöntemlerdeki son gelişmelere kadar, plazmada dolaşan inhibitör kompleksler nedeni ile serum elastaz düzeyleri doğru olarak ölçülememekteydi (52). Elastaz 1, akut pankreatitli bütün hastalarda, pankreas kanseri olan hastaların çoğunda ve daha az

olmak üzere gastroenterik hastalıklarda yüksek oranlarda saptanmaktadır. Bu enzimin dikkate değer olmasının nedeni amilaz, lipaz ve tripsine kıyasla daha uzun süre serumda yüksek oranlarda bulunmasıdır (52,53). Elastaz 1, böbrek yetmezliği durumunda diğer proteazlara göre daha az etkilenmektedir. Plazma elastazının uzun süreli varlığı geç dönemdeki pankreatit hasarını göstermede özel olarak faydalıdır. Öte yandan, tripsin gibi elastazın da klinik önemi kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır (52).

#### **2.6.2.4. Diğer parametreler**

Serum kan şekeri, AST, ALT, alkali fosfataz, bilirubin düzeyi yükselmiş olabilir. Hipovolemi nedeniyle hematokrit anlamlı olarak yüksektir. %50'den fazla hemotokrit önemli miktarda sıvı kaybını gösterir ve acil sıvı resüsitasyonunu gerektirir. Sıvı açığı sonucu prerenal azotemiye ya da akut böbrek yetersizliğine bağlı olarak, BUN ve kreatinin yükselebilir. Serum kalsiyum düşüklüğü erken dönemlerde saptanabilir. Kalsiyum düşüklüğünün önemli nedeni albümin kaybıdır. Albümin yerine konulduğu takdirde serum kalsiyum düzeyi yükselir. İyonize kalsiyum kaybı daha geri plandadır. İyonize kalsiyum yağ nekrozu sahalarına kaybedilir. Oksijen saturasyonu %90'dan azsa önemli bir hipoksemi var demektir ve arteriyel kan gazlarına bakılmalıdır (55).

Methemalbumin tayini, tanı ve özellikle prognoz tayininde önemlidir. Hemoglobinin nekroz dokusunda yıkılmasıyla ortaya çıkan hematinin albümine bağlanmasına bağlıdır (53). Özellikle alkolikler olmak üzere bazı olgularda pankreatitin akut atakları esnasında aşırı hiperlipidemiye bağlı olarak serum süt görünümünde olabilir. Olayın mekanizması, pankreas kapiller dolaşımdaki fazla miktardaki toksik yağ asitlerinin lipazla serbestleşmesiyle olabilir. Trigliserid düzeyi 1700–2000 mg/dl bulunabilir. Serum kolesterolü normal ya da hafif yüksek olabilir. Akut atağın ilk gününden itibaren akut faz proteinlerinde artış saptanır. Bunlardan CRP düzeyi prognoz tayininde önemli bir testtir (54).

### 2.6.3. Görüntüleme Yöntemleri

#### 2.6.3.1. Düz Grafi

Direkt karın grafisinde elde edilen bulgular;

Retroperitoneal yağ dokusu nekrozu ve inflamasyona bağlı organ konturlarında (psoas kası ve böbrek) belirsizleşme ve sol çevresinde radyolüsen halka,

Asite bağlı silik görünüm,

Pankreasa komşu ince barsak ansındaki lokal ileusa bağlı “sentinel loop” belirtisi,

Transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı tranvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (Cut- off belirtisi) (56). (Şekil 2)

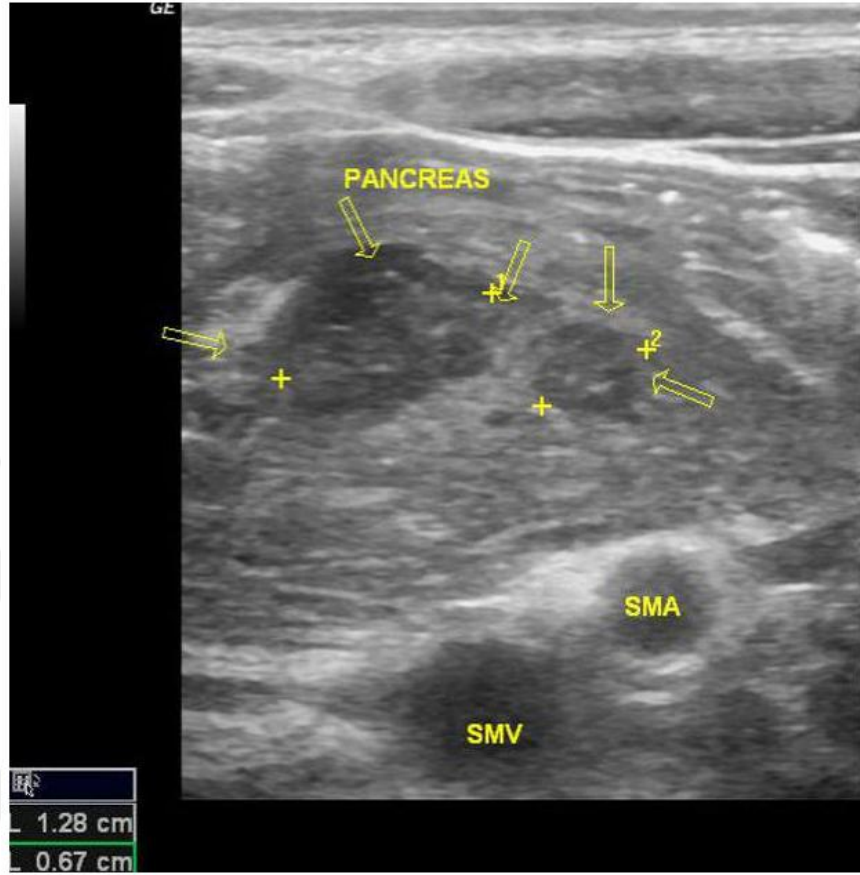


Şekil 2. Cut- off belirtisi

#### 2.6.3.2. Ultrasonografi (USG)

Ucuz ve noninvazif olması, yatak başında her an yapılabilmesi ve gerekli görüldüğünde tekrarlanabilmesi nedeniyle özellikle takip açısından çok yararlıdır. Bu avantajlara karşın olguların %25-40'ında gaz nedeniyle pankreas değerlendirilememektedir. USG'nin akut pankreatitteki tanı değeri %75-85 arasındadır. Bezde ödem ve büyüme, ekojenitede azalma, Wirsung kanalında

genişleme, psödokist, abse, asit ve kronik pankreatite ait kalsifikasyonlar USG bulguları olarak sayılabilir (56). (Şekil 3)



Şekil 3. Pankreatitin Ultrasonografi Görüntüsü

### 2.6.3.3. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Akut pankreatit tanısında ve özellikle nekrozun görüntülenmesinde en yararlı yöntemdir. İntravenöz kontrast madde verilerek yapılan BT incelemesi ile nekroz, hemoraji ve vasküler yapılar gösterilebilmektedir. Dinamik kontrast BT (anjio-CT) akut pankreatit tanısı ve nekrozu göstermede son geliştirilen yöntemlerdendir. BT'nin safra yolları patolojisini göstermede USG'ye üstünlüğü yoktur. Akut pankreatitin BT'deki spesifik bulguları, hastalığın derecesine bağlıdır. Hafif olgularda, BT'de sadece pankreatik genişleme görülebilir, ödem ve inflamasyon çevre yağ dokusuna yayılırsa, pankreasın sınırları düzensizleşir ve belirsizleşir. Hafif olgularda, BT'de %14–28 oranında pankreasın tamamen normal olduğu görülebilir. Bu nedenle BT tanıda amilaz düzeyinden daha başarısızdır (57).

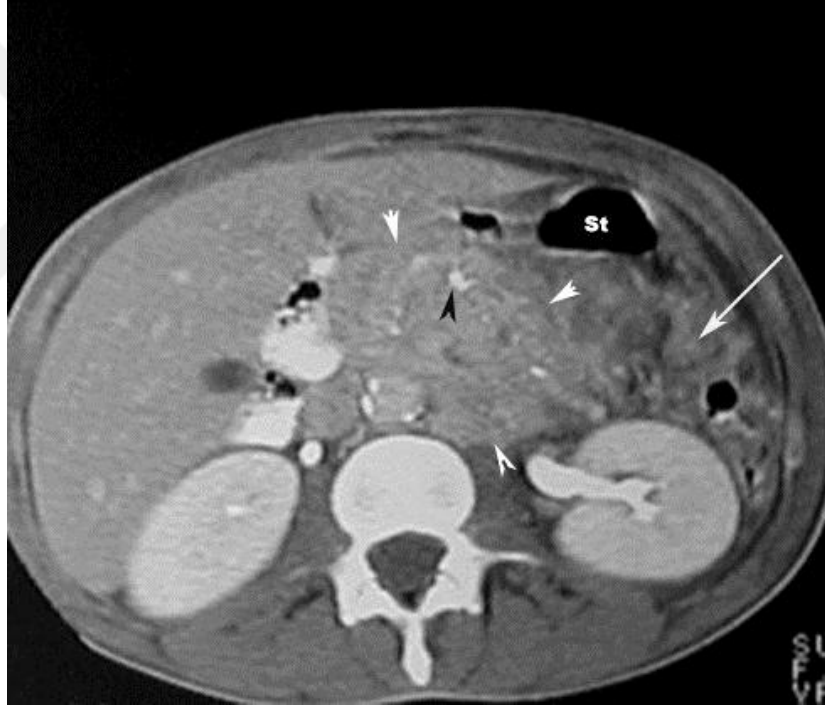
BT'yi değerlendirme ve sınıflamada Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma kullanılmaktadır. Balthazar'ın önerdiği BT şiddet indeksi gerek pankreasın radyolojik görünümü, gerekse enflamasyonunu ve nekrozun şiddetini içermesi dolayısıyla kullanılabilirliği yüksektir (Tablo 6). Hesaplanan BT şiddet indeksi BT görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Balthazar tarafından yapılan çalışmada şiddet indeksi 0-2 olan hastalarda mortalite %0, morbidite % 4; şiddet indeksi 3-6 olanlarda mortalite %6, morbidite %35; şiddet indeksi 7-10 olanlarda mortalite %17, morbidite %92 olarak bulunmuştur (57). Balthazar BT şiddet indeksi hesaplanmasındaki sınırlamalardan biri zamanlamadan kaynaklanmaktadır. Nekroz genellikle ilk 24 saat içinde gelişmekte, bu nedenle nekrozu doğru olarak tespit için klinik semptomların başlamasından 2-3 gün sonra BT çekilmesi önerilmektedir. (Şekil 4,5,6,7,8)

**Tablo 6.** Akut pankreatitte Balthazar'ın Dinamik Kontrastlı Tomografi Ölçütleri

Kontrastsız BT		
Grade	Bulgular	Skor
A	Normal pankreas, normal boyut, keskin sınırlı, düz kontur, homojen kontrast tutulumu, retroperitoneal peripankreatik yağ kontrast tutmuyor.	0
B	Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi, peripankreatik inflamasyon üzerinde kontür düzensizliği olabilir.	1
C	Peripankreatik inflamasyon ve pankreas içinde anormallikler	2
D	Pankreas içi veya dışında sıvı birikimleri	3
E	Pankreas veya retroperitoneal 2 veya daha fazla gaz gölgesi	4

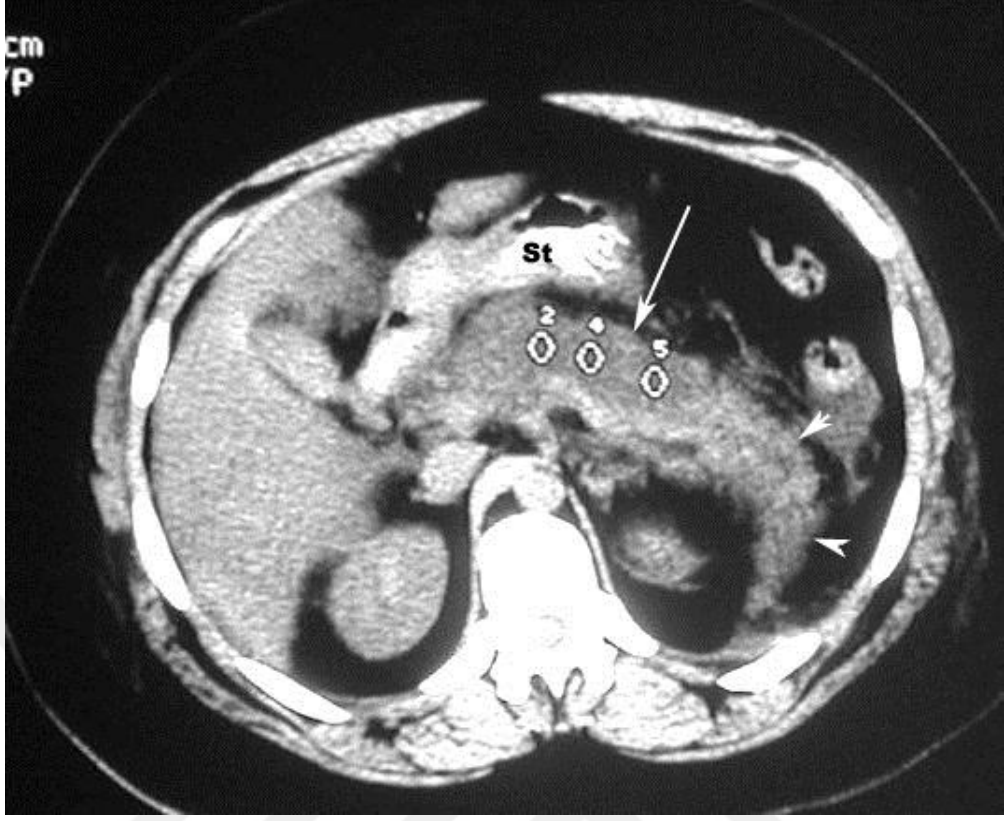


Şekil 4. Akut pankreatit  
(c:kolon, st:mide, p:pankreas)



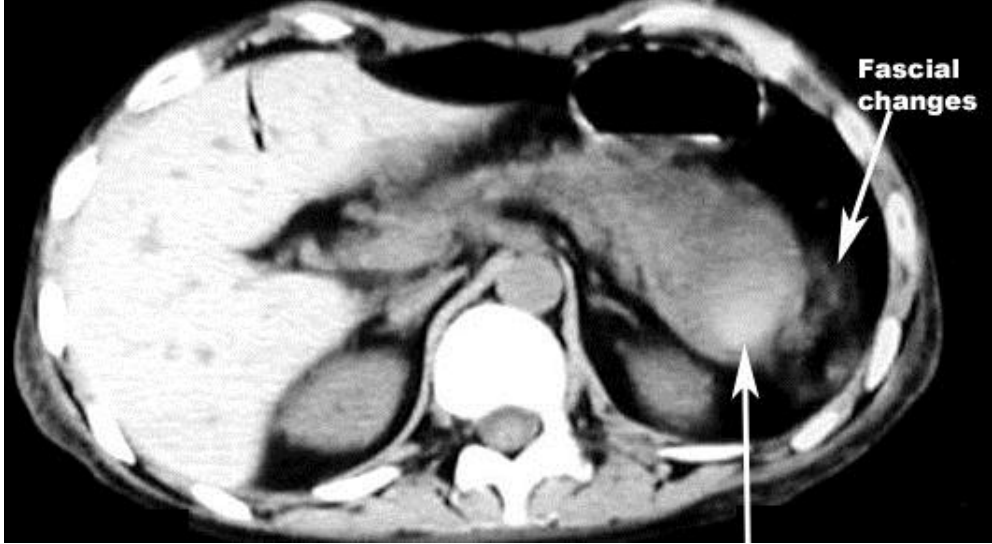
Şekil 5. Akut pankreatit Flegmon

(St:Mide, Beyaz oklar:flegmon, siyah oklar:pankreatik kalsifikasyon; büyük ok:peripancreatik infiltrasyon)



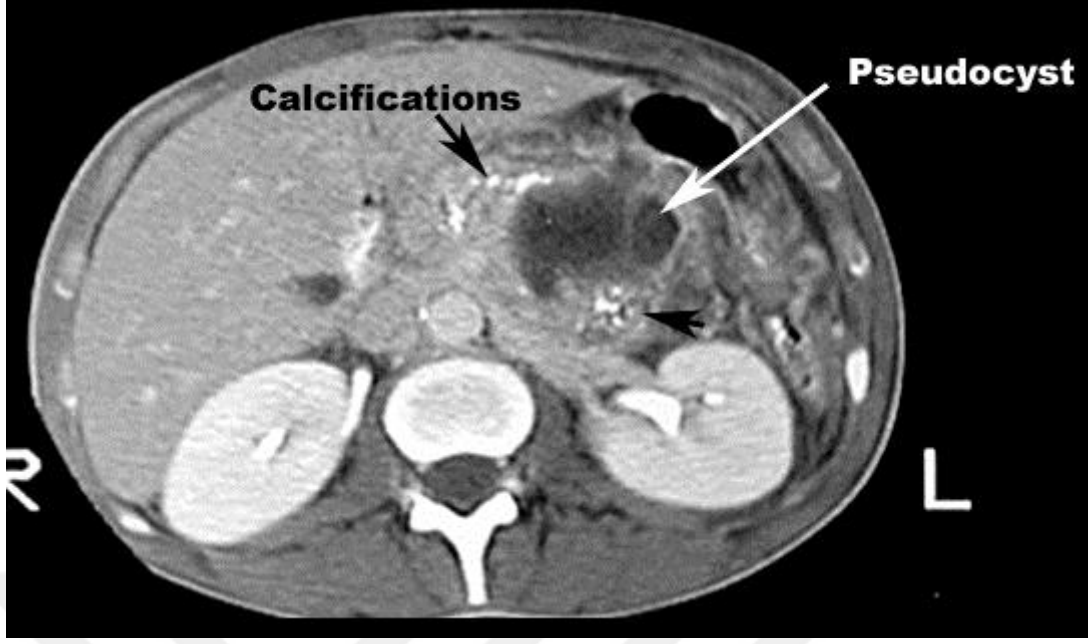
**Şekil 6.** Akut Pankreatit /Pankreatik Nekroz

(St: Mide, Büyük ok: Pankreasın nekroza uğradığı alanlar)



**Şekil 7.** Akut Hemorajik Pankreatit

(Pankreas kuyruk kısmı genişlemiş,ok işareti: hemoroji nedeniyle kuyruk kısmında artmış dansiteye bağlı değişiklikler.)



**Şekil 8.** Pankreatit ve Pseudokist ve Kalsifikasyon

#### **2.6.3.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)**

Magnetik rezonans görüntülemenin (MRI) akut pankreatitteki değeri konusundaki çalışmalar yeni ve yetersizdir. Nekrozu daha iyi gösterdiğine dair sporadik çalışmalar varsa da BT'ye üstün olmadığı geniş kabul görmektedir.

MR kolanjiopankreatografi (MRCP), spiral BT kolanjiografi ve endoskopik USG gibi noninvazif ya da miniinvazif diagnostik yöntemler değerlendirilmekte ve selektif ERCP kullanımını yardımcı olmaktadır (58).

#### **2.6.3.5. ERCP**

Akut pankreatitli olgularda erken ve geç dönemde uygulanan önemli bir tetkik yöntemidir. Ağır biliyer pankreatitli olgularda acil ERCP uygulanmalı, koledokta taş saptanırsa taş ekstraksiyonu ve ES (endoskopik sfinkterotomi) uygulanmalıdır. Hastaya daha sonra kolesistektomi yapılmalıdır. Bazı araştırmacılar erken preoperatif ERCP'yi rutin yapmakta ve önermektedirler (59,60). Bu yaklaşımın amacı koledok taşı bütün olguların laparoskopik kolesistektomiden önce



belirlenebilmesi ve tek bir yöntemle tedavi sağlayabilmektedir. Ancak taşların çoğu akut faz esnasında ve ERCP yapılırken duodenuma geçmektedir. Bu yüzden yapılan gereksiz ERCP'ler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (61 - 63). Pankreatitli olgularda ERCP endikasyonları Tablo 7'de verilmiştir. Ağır bilier pankreatitli olgularda ise acil ERCP ve sfinkterotomi önerilmektedir (64).

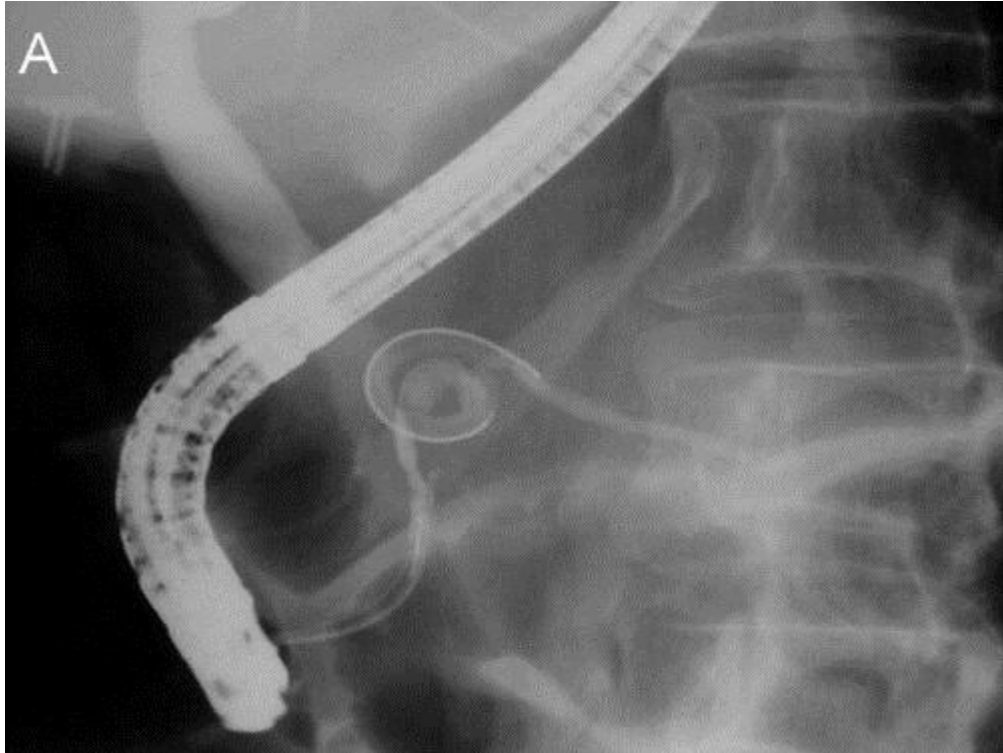
**Tablo 7.** ERCP Endikasyonları

---

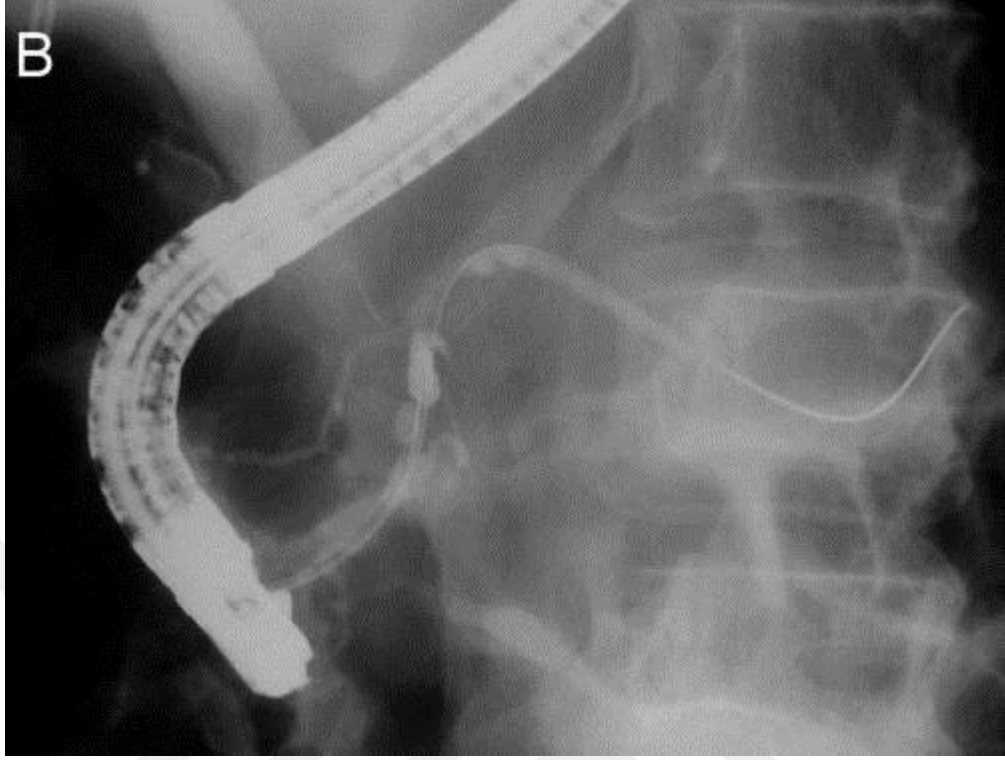
Serum bilirubin değerinin 2mg/dl'nin üzerinde olması, USG ile safra yollarına ait patolojinin kesin olarak gösterilmemesi durumunda diagnostik, koledokun geniş olduğu ve koledokta taş gösterilmesi durumunda terapötik olarak, İyileşme göstermeyen, komplikasyon gelişen ve cerrahi girişim planlanan pankreatitli hastalar, Akut kolanjit tablosu gelişen hastalar, Diğer yöntemlerle tanı konulamayan hastalar, SGPT ve AF değerlerinin yüksek olduğu hastalar
--

---

ERCP ile patoloji gösterildikten sonra sfinkterotomi, pankreatik kanal dilatasyonu, endoprotez veya stent konulması, taş ekstraksiyonu gibi terapötik girişimlerle cerrahiye gerek kalmaksızın tedavi gerçekleştirilebilir. (Şekil 9-10)



**Şekil 9.** Pankreatik Kanalın ERCP Sırasındaki Görüntüsü



**Şekil 10.** Pankreatik Kanal Kanüle Edildikten Sonra

#### 2.6.4. Skorlama Sistemleri (Prognoz Belirleyiciler)

Skorlama sistemlerinden APACHE II, Modifiye Glaskow, Ranson kriterleri, laboratuvar, klinik bulgular ve destekleyici CT bulguları ile hastalığın şiddetini ve nasıl seyredeceğini belirlemede yardımcı olur.

**Tablo 8.** Ranson Kriterleri

İlk gelişte		48. saat içinde	
Yaş	>55	Htc'de düşme	>%10
Lökosit	>16000/mm <sup>3</sup>	BUN'da artış	>5mg/dl
Glikoz	>200mg/dl	Ca	<8mg/dl
LDH	>350U/L	PaO <sub>2</sub>	<60mm/Hg
SGOT	>250U/L	Baz defisiti	>4mEq/L
		Sıvı açığı	>6L

**T**

## ablo 9. APACHE II Kriterleri

---

Solunum hızı  
Ortalama kan basıncı  
Kalp atım sayısı  
Serum Na düzeyi  
Serum K düzeyi  
Serum kreatinin düzeyi  
Hematokrit  
Lökosit  
Rektal ısı  
Arteriyel PH  
Oksijenasyon

---

Tablo 10. İmrie (Glaskow) Kriterleri

---

pO<sub>2</sub> düzeyinin 8kpa'nın altında olması  
Kalsiyum düzeyinin 2.0 mmol/l'in altında olması  
Albumin düzeyinin 3.2 g/l' nin altında olması  
Glukoz düzeyinin 10 mmol/l' nin üzerinde olması  
Üre düzeyinin 16 mmol/l' nin üzerinde olması  
LDH düzeyinin 16 mmol/l' nin üzerinde olması  
AST düzeyinin 200 IU' nin üzerinde olması  
Lökosit düzeyinin 15000/mm<sup>3</sup> 'ün üzerinde olması

---

Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir. ABD'de daha yaygın kullanılmaktadır. Ranson skorum sistemi, 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 değerlendirilir. Orijinal Ranson kriterleri alkolik pankreatitli olgular için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatit olgularda kullanılmak üzere modifiye edilmiştir. 70 yaş üzeri hastalar için bazı kriterlerde ayrıcalık vurgulanmıştır (65,66). Mortalite faktör sayısı ile orantılı artmaktadır. İki veya ikiden az sayıda pozitif ise mortalite %1-3, 4 pozitif faktör varsa %100 mortalite tahmin edilmektedir. (Tablo 8)

Glasgow (İmrie) skorum sistemi ise daha basit 8 faktör önermiştir. Her faktör bir puan olarak değerlendirilir ve total skor >3 ise şiddetli pankreatiti gösterir. Bu kriterler Avrupa ülkelerinde yaygın kullanılmaktadır (62). Bu iki sistemde açık olan husus kesin değerlendirme için 48 saat sonunu bekleme gereğidir. Oysa

APACHE-II skorlaması ile hasta yoğun bakıma başvurduğu anda değerlendirilmekte ve prognostik tahmin mümkün olmaktadır. 13'ün üzerindeki skorlar artmış mortalite riskini gösterir. Başlangıçta önerilen 34 orijinal parametre bugün 12'ye indirilmiştir. Buna göre APACHE-II sistemi sensitivite ve spesifitesi en yüksek testtir. Bunu Ranson ve modifiye Glasgow kriterleri izlemektedir. Klinik veriler ve parasentez verileri yüksek spesifite de fakat düşük sensitivitededirler (63,64). (Tablo 9-10)

Akut pankreatit için yeni bir skorlama sistemi olarak The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) tanımlanmıştır.(Tablo 11) Yatak başı hasta değerlendirmede; kan üre düzeyi, mental aktivite bozukluğu, SIRS kriterleri, yaş ve plevral effuzyon gibi parametreler değerlendirilir. Hangi skorlama sisteminin kullanılmasının uygun olacağına dair herhangi bir konsensus oluşmamıştır. Pankreatitli tüm hastalar için, yüksek ve düşük risk kategorilerine göre risk değerlendirmesi yapılması gerekir. Çoğu skorlama sistemi 48 saat sonra değerlendirmeyi gerektirir çünkü ancak 48 saat sonra nekroz belirginleşir. Erken CT bulguları da yanlış sonuçlar verebilir.

**Tablo 11.** BISAP (Bedside Index Of Severity İn Acute Pancreatitis) (74)

BUN>25 Mental durum bozukluğu SIRS >2 kriter Yaş >60 CT'de plevral effuzyon Diğer bulgular varlığında 1 puan	
BISAP SKORU	MORTALİTE ORANI
0	%0,1
1	%0,4
2	%1,6
3	%3,6
4	%7,4
5	%9,5

## 2.7. Tedavi

### 2.7.1. Medikal Tedavi

Klinik ve laboratuvar değerlendirmesi ile tanının konulmasını takiben, akut pankreatitli hastalarda uygulanacak en önemli tedavi, medikal tedavidir. Medikal tedavide amaç bezin dinlenmeye alınması yani pankreatik salgıların inhibe edilmesidir. (Tablo 12)

Hastaların %85-90'nda tedaviye başlandıktan sonraki 3-7 gün içinde kendiliğinden iyileşme olur. %20-30 olguda ise pankreas nekrozu ile birlikte lokal ve sistemik komplikasyonlar oluşur. Bu komplikasyonlar vakaların önemli bölümünde sekel veya ölüme yol açabilir. Organ yetmezliğini, dolaşım ve infeksiyonla ilişkili problemleri kontrol edebilmek için çok disiplinli ve yoğun yaklaşım zorunludur.

**Tablo 12.** Tedavi Protokolü

---

Oral alım kesilir
Ağrı kontrolü sağlanır
Destekleyici bakım önlemleri alınır
Şiddetli pankreatitte;
Yoğun bakım ünitesine transfer
Oral alımın kesilmesi
Sıvı desteği
Solunum desteği
Ağrı için analjezikler • Kardiyak destek
Nazogastrik tüp
İnfeksiyon tedavisi
Aktif pankreatik enzimlerin uzaklaştırılması
Metabolik komplikasyonların tedavisi
Beslenme desteği

---

Beslenme, katabolik süreci tersine çevirmek amacıyla önemlidir. Parenteral besleme yalnızca ağır, akut veya uzamış pankreatitte, hasta oral alamıyorsa, beslenme desteği uygulanmalıdır. Orta şiddette akut pankreatitte, hastaların enteral beslenmesi (özellikle jejunal yerleşimli kateterle) parenteral beslemeye tercih edilir.

Ancak, riskli grupta, özellikle nekrotizan pankreatitte, oral alım ağrı oluşturmaları nedeniyle ertelenebilir (65).

Dört değişik deneysel modelde, CCK ile uyarılan pankreas salgısının kendiliğinden kesildiği gösterilmiş, bu yüzden pankreas salgısını önlemek için kullanılan ilaçların ek yarar sağlamadığı, antikolinerjikler endike olmadığı, tüm pankreas salgılarını önlemeye yönelik kullanılan (pankreas dinlendirici) ilaçların da avantajı olmadığı ileri sürülmüştür (66,67). Antibiyotik uygulaması, nekrozun bakteriyel kontaminasyonu ve sistemik enfeksiyonu önlemek amacıyla gereklidir. Ayrıca nekrotik pankreas dokusunda veya tıkanmış safra kanallarında sekonder olarak gelişecek enfeksiyonlar (apse, psödokist, asendan kolanjit, komplike koledokolitiasis gibi) ve bakteriyel translokasyonun geç mortaliteyi artıracığından, yerleşmiş enfeksiyonun tedavisinde uygun antibiyotik kullanımı çok önemlidir (68 - 71). Ağır pankreatit tedavisinde diüretik tedaviden kaçınılmalıdır. Dolaşım düzeldiğinde ağır akut pankreatitli hastaların çoğunda inatçı kapiller geçirgenlik artması ve doku ödemi ile karakterize reperfüzyon hasarı görülür. Pankreatitin hiperdinamik fazı genellikle 4-10 gün sürer. Bundan sonra eğer enfeksiyon gelişmezse mikrovasküler bütünlük tekrar oluşur ve hastanın diürezisi kendiliğinden gelişir. Tedavi, pankreatik inflamasyona ve altta yatan predispoze faktörlerin düzeltilmesine yöneliktir (72,73). (Tablo 13)

**Tablo 13.** Akut pankreatitin nonoperatif tedavisi

---

Destek tedavisi

İntravenöz sıvı tedavisi

Elektrolit replasmanı

Analjezik

Beslenme desteği

Antibiyotik

Solunum desteği

Pankreatik ekzokrin sekresyon baskılanması

Nazogastrik sonda

Histamin H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri

Antiasidler

Antikolinerjikler-

Glukagon

Kalsitonin

---

---

Somatostatin  
Peptidler  
Kolesistokinin-reseptör antagonistleri  
Pankreatik enzim inhibisyonu  
Proteaz inhibitörleri Aprotinin  
Gabexate Camostate  
Taze donmuş plazma  
Antifibrinolitikler  
Kloroquin  
Fosfolipaz A inhibitörleri  
Oksijenden türeyen serbest radikallerden pankreasın korunması  
Serbest radikal temizleyicileri  
Ksantin oksidaz inhibitörleri  
İzovolemik hemodilüsyon

---

### 3.7.2. Cerrahi Tedavi

Akut pankreatitte cerrahi tedavinin yeri halen tartışma konusudur. Birçok akut karın tablosu akut pankreatiti taklit edebileceğinden klinik seyri kötüye giden olgularda laparotomi önerilmektedir. Bu yaklaşım mortalite oranını etkilememektedir. Biliyer ve alkolik pankreatit olgularında cerrahi yaklaşım farklıdır.

Biliyer pankreatitte cerrahi girişim endikasyonu kesin olarak bulunmakla birlikte, girişimin zamanlaması önemli bir tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar tanı konur konmaz yada hasta taburcu edilmeden ameliyatı önerirlerken, bir kısım araştırmacılar altı hafta gibi bir aralıktan sonra elektif bir girişimi tercih etmektedirler. Ranson, ağır pankreatit olgularında erken cerrahi girişimin medikal tedaviye göre daha yüksek mortalite ve morbidite riski taşıdığını bildirmiş, cerrahi girişimin pankreatit atağının yatışmasına kadar geciktirilmesini, ancak hasta taburcu edilmeden uygulanmasını önermiştir. Pankreas kanalı ağzını tıkayan safra taşının çıkarılmasının, nekroz ve bunu izleyen enfeksiyon gelişmesi olasılığını bertaraf etmesi erken girişimin tercih edilme nedenlerinden biridir (78).

Ağır akut pankreatitte cerrahi tedavinin iki amacı vardır:

Nekrotik dokuların temizlemek

Pankreas salgısını dışarı drene etmek

Nekrotizan pankreatit yüksek oranda belirsizlikler içeren, ağır seyirli bir tablo olduğu için değişik cerrahi prosedürler önerilmiştir. Değişik araştırma gruplarınca bu prosedürler uygulanmakta ve diğerlerine üstünlüğü gösterilmeye çalışılmaktadır. Ağır akut pankreatitli olgularda aşağıdaki girişimler uygulanmaktadır

**Pankreatektomi (total yada subtotal):** Distal pankreatektomi görece kolaydır, ancak rezeksiyona pankreas başı da katılacaksa Whipple prosedürü gerekeceği için mortalite ciddi şekilde artar.

**Perkütan Drenaj:** Perkütan drenajdan kasıt, periton lavajı ve retroperitoneal drenajdır. Tek başına periton lavajı, sadece peritoneal kaviteye sızan pankreas salgısını drene ettiği, nekrotik dokuları almadığı, enflamasyonun yoğunlaştığı alan olan retroperitona girmediği için tek başına hiçbir anlamı yoktur. Kalın bir kateterle yapılan retroperitoneal drenaj ise hem salgı hem de nekrotik dokuları drene edebildiği için anlamlıdır. Ancak, ağır olgularda yetersiz kalır (79).

**Nekrozektomi + Drenaj:** İlk operasyonda nekrotik dokular eksize edilip kaviteye çoğul drenler yerleştirilerek batın kapatılır. Warshaw'ın bu yöntemle elde ettiği mortalite oranları %5-24'dir. Ancak, Warshaw'ın olguları arasında abseler vardır ve bunların mortalite oranlarını değiştireceği iddia edilmektedir. Komplikasyonlar oranı % 84 olup olguların %27'sinde reoperasyon gerekli olmuştur (80).

**Nekrozektomi + triple ostomi ( gastrostomi + jejunostomi + koledok T tüp drenaj):** Ostomisiz drenaj prosedürlerinden elde edilen sonuçlar üç ostominin yer aldığı bu prosedürlere yakın olduğu ve bu prosedürler ek olarak ostomi morbiditesi taşıdıklarından günümüzde fazla kullanılmamaktadır (77).

**Nekrozektomi + Sürekli periton lavajı (Beger tekniği):** Nekrozektomi + debritleme ameliyatından sonra kaviteye çift lümenli geniş tüpler yerleştirilerek batın kapatılır. Yoğun bakım ünitesinde takibe alınan hastaya drenaj tüpünden izotonik steril sıvılarla lavaj yapılarak toksik maddeler, bakteriler ve yeni oluşan nekrotik dokuların uzaklaştırılması amaçlanır. Beger'in çalışmasında hastalara ortalama 25



gün süreyle ortalama 81 lavaj yapılmış, bu yöntemle mortalite %8.4, reoperasyon oranı %27 olarak bildirilmiştir. Lavajın kesilme zamanı gelen sıvının temiz olmasına yani berrak, aktif pankreatik enzim içermeyen, bakteriyolojik açıdan (yayma ve kültür) negatif ve pankreatik fistül olmamasına bağlıdır (81).

Nekrozektomi + Planlı relaparatomiler için open abdomen: Yoğun bakım ve pankreatik görüntüleme yöntemlerindeki son gelişmeler, akut nekrotizan pankreatitte cerrahi tedavi tekniklerinin ve etkilerinin yeniden değerlendirilmesini sağlamıştır. Kontrastlı BT'nin yaygın kullanımı peripankreatik ve pankreatik parankimal nekrozun ayırımını mümkün kılmıştır. BT eşliğinde perkütan aspirasyon ile infekte olgular tanımlanarak cerrahi endikasyonu olan olgular belirlenebilmektedir. Bu cerrahi teknikle, infeksiyon kaynağı olabilecek intraabdominal nekrotik doku miktarının minimale indirilmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanmaktadır. Nekrozektomiden sonra debritleme yapılan bölgelere, kalan bakterileri, inflamatuvar eksudayı ve nekrotik dokuları uzaklaştırmak için irrigasyon yapılmalıdır. Planlı relaparatomiler, nekroz kaybolup supürasyon kesilinceye yani nekroz süreci ortadan kalkıncaya kadar, iki gün aralıklarla devam eder. İrrigasyon peripankreatik bölgeye yerleştirilen drenlerle sağlanır (77).

Stone ve arkadaşları, safra taşı pankreatitlerinde transduedonal sfinkteroplasti yöntemini önererek bu yöntemin erken dönemde mortalite ve morbiditeyi arttırmaksızın güvenle uygulanabileceğini ve hastaların başka bir girişim için ikinci kez hastaneye yatırılma gereğini ortadan kaldıracığını öne sürmüşlerdir. Son yıllarda endoskopik tekniklerin gelişmesi ile endoskopik sfinkterotomi uygulamaya girmiş ve biliyer pankreatit olgularında acil cerrahi girişime alternatif olarak ileri sürülmüştür. Akut atakta ilk 48 saat içinde endoskopik sfinkterotomi uygulamasının düşük bir morbidite ile yapılabildiği rapor edilmiştir (75).

Fulminan ve hemorajik pankreatitli olgularda total veya totale yakın pankreatektomi (nekrozektomi) alternatif bir tedavi yöntemidir. Planlı relaparotomi, laparostomi, Zipper veya evrelendirilmiş abdominal onarım (STAR) ameliyatı gibi girişimler de önerilmektedir. Bu girişimlerle %22-39'luk mortalite oranları

bildirilmektedir. Sayek İ. ve Ertekin C. devitalize pankreatik dokunun ve peripankreatik nekrozun agresif bir yaklaşımla debride edilmesi gerektiğine inanmaktadırlar (56,76).

Shroeder ve arkadaşları, konservatif tedavide %96 oranındaki mortaliteye karşılık pankreatik rezeksiyonda %34'lük bir mortalite geliştiğini bildirmişlerdir. Pederzoli ve arkadaşları, ilk 48 saatte uygulanan cerrahi girişimlerde mortalite oranını %8.1, 48-96. saat içinde uygulananlarda %15.3, 96 saatten sonra uygulananlarda ise %28.4 olarak bildirmişlerdir (56,70,76) .

## **2.8. Akut Pankreatitin Komplikasyonları**

Akut pankreatit iki şekilde karşımıza çıkar. Ya tıbbi tedavi ile tamamen iyileşen hafif form (%75) veya nekroz ile seyreden ağır form (%25). Ağır form da steril ve infekte nekroz olarak ikiye ayrılır. Akut pankreatit komplikasyonlarını lokal ve sistemik olmak üzere iki ana başlık altında toplayabiliriz.

### **2.8.1. Sistemik Komplikasyonlar**

Akut pankreatitin en sık ve en erken görülen komplikasyonu sıvı-elektrolit imbalansıdır. Pankreatitten erken ölümlerin asıl sebebi bu komplikasyondur. 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 geliştiği sanılmaktadır. Akut pankreatitte hiperglisemi gelişebilir, bunun en sık nedeni hiperglukagonemidir. Hipoglisemi gelişebilir, bunu nedeni ise beta hücrelerinin kaybıdır. Kan glukoz seviyesi 300 mg'a ulaşmadıkça hiperglisemiye müdahale edilmeyebilir. Hiperglisemi uzun sürerse ve kan glukozu 300 mg üzerindeyse, insülin infüzyonu uygun dozda uygulanır. Pankreas sekresyonları

retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alan 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 splenik ven trombozudur. Böyle hastalarda splenik ven 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 düzeltilmeyeceği 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 (62, 82 - 84).

## **2.8.2. Lokal Komplikasyonlar**

### **2.8.2.1. Pankreas Psödokisti**

Akut pankreatitin en sık görülen komplikasyonu psödokist oluşumudur. Alkolik pankreatitlerde daha sık rastlanan psödokistleri fibröz duvarla çevrelenmiş pankreatik salgı ve nekrotik doku oluşturur (85) . Pankreatik salgı ve nekrotik doku mide, omentum, transvers kolon ve mezokolon tarafından sınırlandırılır. Psödokist genellikle akut atağın 2. haftasında ortaya çıkar. İdrar amilazının yükselmesi bu komplikasyonu akla getirmelidir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tanıda çok yardımcıdır. Aynı zamanda ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi öncülüğünde ince iğne aspirasyonu ve sıvıda amilaz tayini tanı koydurucudur. Psödokistler spontan regresyona uğrayabilir. Regresyona uğramayan psödokistler genellikle duvar maturasyonunun tamamlandığı 6 haftanın sonrasında ameliyat edilmelidirler.

Psödokistlerin lokalizasyonuna göre mide, duodenum veya jejunuma internal olarak direne edilirler (86 - 89). Altta yatan nedene göre, özellikle, postakut ve kronik yalancı kistleri ayırmada kolaylık sağlamak üzere, D'Egidio ve Schein bir sınıflama önermiştir. Buna göre: Tip 1 pseudokistler bir akut pankreatiti takiben ortaya çıkarlar. Kanalda bir anormallik veya iştirak söz konusu değildir. Tip 2 pseudokistler kronik bir pankreatit zemini üzerinde gelişen akut pankreatit atakları sonucu oluşur. Striktür olmasa da kanal anormalliği ve kanala iştirak sıktır. Tip 3 pseudokistler tamamen kronik pankreatit zeminindeki retansiyon kistidir. Kanalda striktür ve kistle iştirak söz konusu değildir (90,91). Pseudokist spontan gerileyebilir. Bunun için ne kadar süre beklenmesi gerektiği tartışmalıdır. Altı haftadan sonra gerileme olmayacağını savunanlar varsa da, bu kararı vermek için 3 ay beklenmesini önerenler de vardır

Akut pankreatitin diğer önemli komplikasyonları pankreas nekrozu ve apse gelişimidir. Pankreas nekrozu bölgesel, yaygın, süperfisiyel veya parenkimal olabilir. Bu nekroz akut atağın ortalama 7. ila 10. gününe kadar sterildir,, %60 kadarı enfekte olmaz. Nekrozun derecesi ve süresine paralel olarak kültürlerin pozitif olma olasılığı artar. Enfekte pankreatik nekrozun tedavisi, cerrahi drenaj ve debridmandır. Ancak direnajsın şekli henüz tartışmalıdır. Drenaj açık veya kapalı yapılabilir. Pankreatik nekrozun enfekte olması morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır. Pankreatik apse, pankreatik nekrozun olmasından farklı bir olaydır. Pankreatik apse genellikle geç bir komplikasyondur ve en sık akut atağın 3 - 5. haftaları arasında ortaya çıkar. Pankreatik apse pankreatik ve peripankreatik nekrozun veya psödokistin enfekte olması sonucu gelişir. En sık izole edilen etkenler koliform bakteriler ve klostridialardır. Bu apseler perkütan veya cerrahi olarak drene edilebilir (89).

#### Pankreatik Asit ve Plevral Efüzyon

Pankreatik asit, ana pankreatik kanalın tıkanıklığına bağlı ortaya çıkar ve sıklıkla neden ya kanalla periton boşluğu arası fistül veya kistten sızıntıdır. Tanı serum amilazı yüksek seyreden hastadan alınan asit sıvısında albümin yüksekliği (>3.0g/dL) ve bariz amilaz yüksekliğidir. Kist yırtılması veya sızıntı sonucu oluşan

yüksek pankreatik asitte amilaz >20.000 Ü/L'dir. ERCP'de kistten veya ana pankreas kanalından periton boşluğuna kontrast madde sızdığı gözlenir. Psödokistli hastaların %15'de pankreatik aside rastlanır. Ayrıca tanıda intraperitoneal hemoraji, tüberküloz peritonit, anevrizma, konstriktif perikardit ve Budd-Chiari sendromu yer alır. Pankreas kanalı ve plevral boşluk arasında internal fistül sonucu plevral efüzyon ortaya çıkar; bu efüzyon sıklıkla sol akciğer yerleşimli ve masiftir. Bu komplikasyon genelde de torasentez veya göğüs tüpü direnaji gerektirir. Tedavi genellikle pankreas salgısını önlemeye yönelik nazogastrik direnaji ve parantral beslenmeye dayanır. Sonuçta periton boşluğundaki pankreatik sıvıyı uzaklaştırmak için parasentez yapılır. Uzun etkili somatostatin analogu olan octreotid pankreas salgısını inhibe eder ve asitle birlikte plevral efüzyonda yararlı olacağı umulur. Medikal tedavi sonrasında 2-3 hafta efüzyon sebat ederse anormal kanal anatomisini ortaya çıkarmak için pankreatografi uygulanır (62).

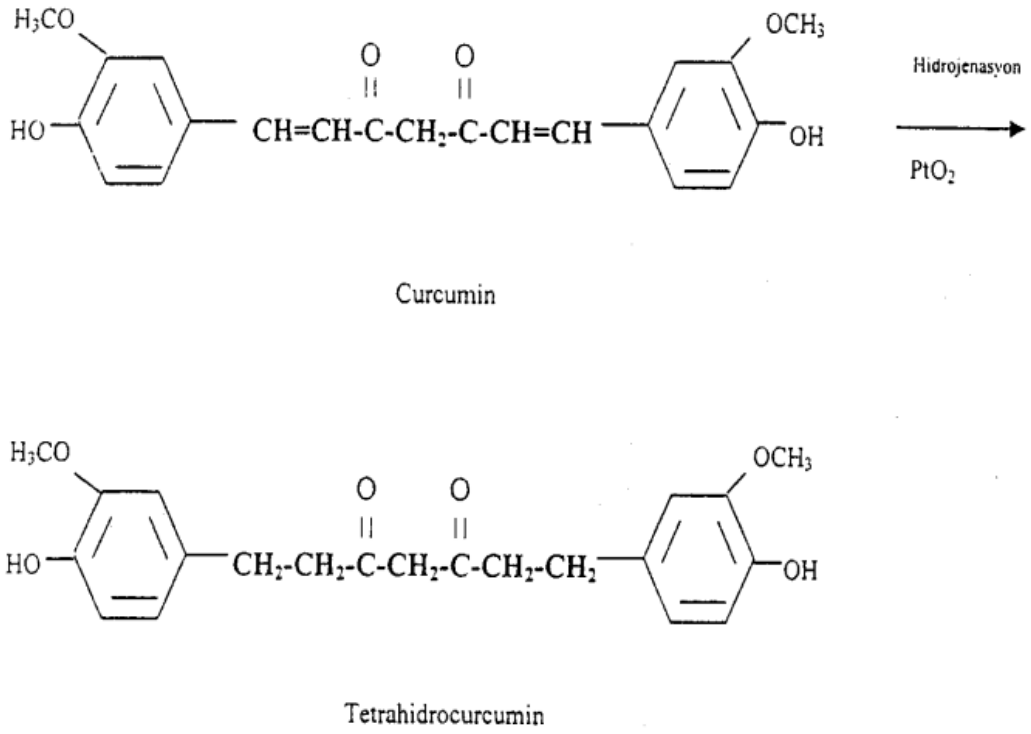
### 3. CURCUMİN

Curcuma Longa, uzak doğuda özellikle Hindistan ve Çin'de yaygın olarak bulunan Zingiberaceae ailesine ait bir bitkidir. Bu bitkinin köklerinden elde edilen turmerik Hindistan'da uzun yıllardır kullanılmaktadır. Turmeriğin aktif maddesi olan curcumin (CUR) portakal sarısı rengi ile gıda boyası olarak da kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan köri (curry) baharatının ana komponentidir (47).

#### 3.1. Curcumin'in Klinik Özellikleri

Curcumin'in birçok farklı farmakolojik aktiviteleri ve biyolojik faydaları son yıllarda önemli ölçüde dikkat çekmiştir. Curcumin'in antioksidan, antitümör, antiinflamatuvar, antikarsinogenik, antialerjik, antidemans etkileri ve serbest radikal temizleyicisi olduğu yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. Ayrıca Curcuminin anoreksia, öksürük, diabetes, karaciğer hastalıkları, romatizma, Alzheimer, safra ile ilgili rahatsızlıklar, sinüzit gibi hastalıklara karşı güçlü bir ajan olduğuna inanılmaktadır (92 - 96).

Curcuminin antioksidan özelliği, invivo şartlarda görüldüğü gibi, invitro Platinoksit (PtO<sub>2</sub>) katalizörlüğünde Tetra Hidro Curcumin'e dönüştürülerek de gösterilmiştir ( 97 ). Her iki maddenin de lipid peroksidasyonu üzerinde inhibe edici etkileri araştırılmış, THC'nin antioksidan mekanizmasının, β-diketon türevinden kaynaklandığı görülmüştür. Curcumin, kuvvetli hidroksil radikal temizleyicisi olduğu gibi, süperoksit radikallerini de yakalar. Serbest radikalleri tutma özelliğinden dolayı DNA'yı oksidatif hasarlardan korur (98,99). (Şekil 11)



**Şekil 11.** Curcumunoidlerin Kimyasal Yapısı

Radyasyona karşı koruyucu etkisi, antioksidan özelliğinden kaynaklanır. Curcuminin antitümöral ve antiinflamatuvar etkileri de bildirilmiştir (100). Çeşitli deneysel yollarla oluşturulmuş tümörlerde, curcuminin inhibisyon aktivitesi, antitümöral etkisinden kaynaklanmaktadır (101).

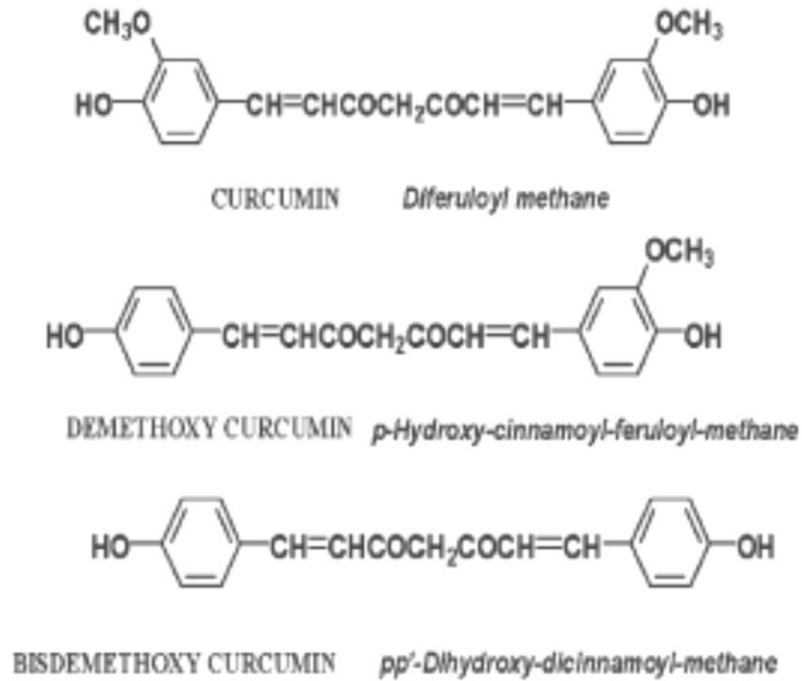
Antiinflamatuvar etkisini, araşidonik asit metabolizmasında, siklooksijenaz-2'yi inhibe edip, doğal inflamasyon mediatörlerinin oluşumunu engelleyerek gösterir. Curcumin, inflamatuvar hastalıkları belli oranda kontrol edebildiğinden tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (102,103).

### 3.2. Metabolizması

Curcumin suda çözünmez, hücre membranının hidrofobik ceplerinde lokalize olur. Curcumin moleküler özellikleri nedeniyle hücrelere hızlıca penetre olmakta, plazma membranından kolayca geçerek sitozole girmektedir. Stoplazmada biriken Curcumin çekirdeğe girmez. Lipofilik özelliklerinden dolayı plazma membranı,

endoplazmik retikulum ve çekirdek kılıfı gibi membranöz yapıların içinde yoğunlaşmaktadır. Curcumin dolaşımında çok düşük düzeyde veya hiç bulunmamaktadır (104). Curcumin bağırsaklardan emilimi sırasında renksiz ve daha az polar olan tetrahydrocurcumin adlı metabolitine dönüşmektedir. Tetrahydrocurcumin bağırsaklardan emilerek tüm dokulara dağılmaktadır. Tetrahydrocurcumin karaciğerde glukuronlanarak safra yolu ile atılmaktadır (105). Ağızdan alınan Curcuminin yaklaşık %75'i feçesle, geri kalan kısmı idrarla atılmaktadır. İntraperitoneal uygulamalarda da vücuttan atılımı benzerdir, ancak %11'i dekonjuge olarak safra ile atılmaktadır (106).

### 3.3. Moleküler Özellikleri



**Şekil 12.** Curcumunoidlerin Kimyasal Yapısı

Curcuminler genel olarak doğal ve yapay curcuminler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Curcumin, demetoksicurcumin, bisdimetoksicurcumin doğal olarak bulunan bileşiklerdir. Suda erimez, etanol, keton, asetik asit ve kloroform gibi maddelerle çözünür (107). Ticari curcumin aseton içinde eritildikten sonra kromatografik yöntemle subfraksiyonlara ayrılarak %77 curcumin (CUR I), %17



dimetoksicurcumin (CUR II) ve %3 bisdemetoksicurcumin (CUR III) izole edilir (108). Yapılan araştırmalar sonucu doğal Curcuminin kimyasal koruyucu, antioksidan ve benzeri etkilerinin kanıtlanması ile araştırmacılar benzer yapıda ancak farklı içerikteki sentetik curcuminlere yönelmişlerdir (109). ( Şekil 12)

### 3.4. Antioksidan Etkileri

Curcuminin antioksidan özellikleri böbrek, kalp, beyin dokusu ile karaciğer iskemi reperfüzyon (I/R) hasarında oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir (116). Curcumin antioksidan etkinliğini lipit peroksidasyonu oluşumunun engellenmesi ve iskemik ortamda bulunan serbest oksijen radikalleri (SOR) ni toplayarak gösterir (115). Curcumin; katalaz, süperoksit dismutaz ve glutasyon peroxidaz enzimlerinin aktivitelerini artırarak hücre zarında bulunan lipitlerin peroksidasyonunu azaltır (107). Curcuminlerin yapısındaki fenolik ve metoksi gruplarının serbest radikallerle reaksiyona girmesiyle fenoksil radikali oluşmaktadır (110). Ayrıca curcumin'in primer metaboliti tetrahydrocurcumin, antioksidan  $\beta$  diketo etki ile birlikte 2 karbonil arasındaki aktif metilen karbonundaki C-C bağını yıkararak antioksidan etki yapar. Bu antioksidan etkileriyle SOR oluşumunu doğrudan veya ksantin dehidrogenaz/ksantin oksidaz dönüşümünün inhibisyonu ile dolaylı etkileyerek olmaktadır. Ancak curcumin diğer hasar veren hidroksil radikalleri veya peroksinitrit üzerindeki etkisi henüz aydınlatılamamıştır (111).

Kronik enflamasyon ve sitokinler NO sentezini indükleyerek DNA hasarına ve kansere yol açan peroksinitrit ve nitrit oluşumuna yol açmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada curcuminin NO sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Antioksidan enzimlerin aktiviteleri zerine CUR'in etkileri doza bağımlı olarak incelendiğinde doz artışına paralel olarak enzim aktivitelerinde artış görülmektedir. Piper JT ve ark curcuminin 1mg/kg ile 500 mg/kg arasında değişen dozlarda enzim düzeylerinde anlamlı değişiklikler tespit etmişlerdir (112). Ancak maksimum artış 75-500mg/kg dozlarında sağlanmaktadır.

### 3.5. Curcuminin Diğer Etkileri

Curcuminin potansiyel antikanser etkinliği sağlıklı hücelere zarar vermeden kanserli hücelerde apoptozise neden olmasından kaynaklanmaktadır (101). Curcumin proliferen olan hücrenin bölünme sürecini değiştirmez, hücre bölünmesini geciktirmez. Büyüme inhibisyonu doza bağlıdır ve curcuminin uzaklaştırılmasıyla beraber geri dönüşümlüdür, curcumin hücrede toksisite oluşturmaz. Curcuminin sebep olduğu büyüme inhibisyonu büyüme faktörlerinin ortama konulması ile geri döndürülemez, bu da curcuminin hücre siklus olaylarına etki ettiğini göstermektedir.

Curcumin ile inkübe edilen hücre kültürlerinde, hücrelerin DNA içeriklerinin G1/S fazında yoğunlaştığını gösterilmiştir. S fazındaki hücre sayıları ve hücre proliferasyonundaki inhibisyon hücrelerin S fazında yavaşladıklarını veya durduklarını ve DNA sentezinin curcuminsiz gruba göre aktif olmadığını düşündürmektedir (113).

Curcumin diyetle alındığında kolonik mukozadaki siklooksigenaz ve lipooksigenaz enzimlerinin aktivitelerini inhibe etmektedir. Bu enzimlerin inhibe olması sonucu enflamatuar yanıtta rol alan araşidonik asit metabolizması önlenerek anti enflamatuar etki gösterdiği rapor edilmiştir (102,103).

Curcuminin ateroskleroz gelişimini önleyici etkisi vardır. Düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonu ateroskleroz gelişimde en önemli role sahiptir. Curcumin plazma kolesterol, lipoproteinler ve trigliserit düzeylerini azaltarak ateroskleroz gelişimini önlediği ileri sürülmüştür (114).

Curcuminin potent bir antitrombotik ajandır. Bu etkisini siklooksigenaz aktivitesinin inhibe ederek gerçekleştirmektedir (103).

Curcumin psöriyazisli hastalarda topikal kullanıldığında klinik, histolojik ve immünolojik kriterlere göre psöriyazisi geriletteği gösterilmiştir. Curcumin bu

etkisini immunomodölatör, antiinflamatuvar ve siklooksigenaz inhibisyonu etkilerinden dolayı olduğu öne sürölmüştür (115).



#### 4. MATERYAL VE METOD

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda yetiştirilen ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen erkek 48 adet Sprague-Dawley tipi rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Hayvanlar, 21°C oda sıcaklığında, %60-70 nem oranında, 12'şer saatlik aydınlık ve karanlık periyotlarda düzenli olarak kalacak şekilde saklandı. Deneysel öncesi yem bir gece öncesi kesildi fakat su verilmeye devam edildi.

Operasyon öncesi anestezi, invaziv girişim ve cerrahi işlemler, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün "Deneysel Hayvanları" rehber kitabına uygun olarak yürütüldü. Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 53488718- 647 sayılı yazı ile "Tıbbi Etik Kurul İzni" alındıktan sonra başlatıldı. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmektedir.(Proje Kodu: TTU-2015-5162 )

Ketamine: Ketalar flakon (50 mg/ml, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul – Türkiye). 50 mg/kg dozunda intramusküler olarak anestezi sağlamak amacıyla verilmiştir.

Xylazine: Rompun flakon (23.32 mg/ml, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul – Türkiye). 10 mg/kg dozunda intramusküler olarak analjezi ve kas gevşetici amacıyla verilmiştir.

Serulein: Fluka, 21026 – 0.5gr.([Tyr(SO<sub>3</sub>H)<sub>4</sub>]Caerulein) Serulein %0.9 NaCl solüsyonu içerisinde çözündürülüp 50µg/kg/h dozunda 1 saat arayla subkutan olarak uygulanmıştır.

L-Arginine: Fluka, 600113-100MG (98 atom % 15N, 97%) L-Arginine %0.9 NaCl ile çözündürülüp 500mg/100gr/kg dozunda 1 saat arayla 2 doz halinde intraperitoneal uygulanmıştır.

Curcumin: Fluka, C7727-500MG ( $\geq 94\%$  (curcuminoid content),  $\geq 80\%$  (Curcumin)) Curcumin 150 mg/kg/gün dozunda gavaj sistemiyle verilerek uygulanmıştır.

Ratların operasyondan 12 saat öncesinde hayvan yemi kesilerek sadece su içmelerine izin verildi. Anestezi intraperitoneal 50mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı) injeksiyonu ile yapıldı. Daha sonra ratların sağ internal juguler veni sıvı replasmanı ve sol karotis arter kan örneği almak, kan basıncı ve nabızı monitörize etmek için kateterize edildi

Grup 1 (Sham, n=8): 8 rattan oluşmaktaydı. Sağ juguler ven ve karotis arter kateterizasyonu yapıldı. Sonrasında 8 ml/kg saatte gidecek şekilde serum fizyolojik sağ juguler vene yerleştirilen kateterden infüzyon pompası ile 24 saat boyunca verildi.

Grup 2 ( curcumin, n=8): 8 rattan oluşmaktaydı. Birinci gruba yapılan işlemlere ilave olarak 150 mg/kg dozunda curcumin (C7727-500MG, Sigma-Aldrich, Italy) gavaj sistemiyle rat' a uygulandı. 24 h sonra sakrifiye edildi.

Grup 3 (Akut nekrotizan pankreatit n=16) : Bu grupta bulunan 16 adet rata juguler ven kateterizasyonunu takiben kateter ucu supraskapuler bölgeye konuldu. Ardından L-Arginine %0.9 NaCl ile çözdürülüp 500 mg/100 gr/kg dozunda 1 saat arayla 2 doz halinde intraperitoneal uygulanmıştır. Aynı seansta Serulein %0.9 NaCl solüsyonu içerisinde çözdürülüp 50µg/kg/h dozunda 1 saat arayla subkutan olarak uygulanmıştır. 8ml/kg saatte gidecek şekilde serum fizyolojik sağ juguler vene yerleştirilen kateterden infüzyon pompası ile verildi. 48 h sonunda sakrifiye edilmiştir.

Grup 4 ( Akut pankreatit+ curcumin, n=16): Grup 3'e benzer şekilde akut pankreatit oluşturulduktan sonra 8 ml/kg/saat serum fizyolojik 48 h boyunca juguler venden verildi. 48 h sonunda 150 mg /kg dozunda curcumin gavaj yoluyla rata uygulandı. Gavajdan 24 h sonunda sakrifiye edildi.

Belirtilen saatler sonrasında sonunda laparotomi yapılan ratlarda sol karotis artere yerleştirilen katetere basınç transdüseri (Petaş KLM 200) takılarak ortalama kan basıncı monitörize edildi. Kan basıncı değerleri kaydedildi. Sonra arteryel kan gazı, biyokimyasal parametreler ve serum IL-6 için ratlardan kan örnekleri alındı. Kan gazı ölçümünde ABL 800 BASIC analizör kullanıldı. Biyokimyasal parametreler için alınan kan örnekleri Eppendorf Centrifuge 5810 cihazında 3200 rpm'de 10 dakika santrifüje edildi. Serum örneklerinde enzimatik kolorimetrik olarak COBAS 6000 cihazında amilaz, glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST ve kalsiyum değerleri ölçüldü. Rat serumlarında IL-6 seviyesi, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (\_Bioscience, Vien, Austria) kullanılarak belirlendi. Örneklerin absorbanları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi. Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği % 3.4 ve inter-assay dağılımının güvenilirliği % 5.2 olarak bulunmuştur.

Sonra median sternotomi yapılarak toraks açıldı. Sol akciğer ana bronş seviyesinden, trakea karina düzeyinden klemplenerek 22 gauge intraket ile trakea kanüle edilip sağ akciğere daha önceden hazırlanmış olan phosphate buffered saline (PBS) solüsyonu ile bronkoalveoler lavaj (BAL) uygulandı. Lavaj sıvısı daha sonra LDH ölçümü yapılabilmesi için EDTA içeren tüplere konularak -20°C'de saklandı.

BAL LDH ölçümü için de COBAS 6000 cihazı kullanıldı. Bu işlemi takiben klemplenen sol akciğere pnömektomi yapılarak çıkarılan doku malonildialdehit (MDA) ve myeloperoksidaz (MPO) ölçümleri için ayrıldı. Ayrılan örnek sıvı azotta dondurulduktan sonra -80°C 'de saklandı. Bütün bu işlemlerden sonra laparotomi yapılmış batından total olarak pankreas dokusu çıkarılarak histolojik inceleme, MPO ve MDA ölçümleri için akciğere uygulanan işlemler uygulandı. Histolojik inceleme için çıkarılan bir kısım pankreas dokusu %10'luk formaldehit içeren tüplerde

saklandı. Rat akciğer ve pankreas dokularında MDA düzeyi Mihara ve Uchiyama tarafından geliştirilen metod ile tayin edildi. (117)

Dokular tartılarak 0,5mL/L triton-X 100 içeren %1,15 KCl çözeltisi ile homojenize edildi (%10 ağırlık/hacim). Homojenizasyon için 9500 rpm (4x10s, 40C)' de Ultra-Turrax homejenizatör (model T25, Jane and Kunkel, Germany) kullanıldı.

#### Deneyin Yapılışı :

500 µL homojenata 3mL % 1' lik H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> eklenerek karıştırıldı.

Karışıma 1mL %0,672 lik tiyobarbitürik asit (TBA) eklendikten sonra 45 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi.

2 mL n-bütanol eklendi.

Oda sıcaklığında 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi.

Organik faz alınarak 532 nm dalga boyunda absorbanlar okundu.

1 mmol 1,1,3,3-tetrametoksipropan 100 mL 0.01 M HCl içinde 50 oC' de 1 saat inkübe edildi ve bu bileşiğin hidrolizi sonucu oluşan MDA çözeltisinden 10, 5, 3,2,1, 0.5 nmol/mL çalışma standartları hazırlandı. Elde edilen sonuçlarla standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanarak doku MDA miktarı nmol/mL olarak hesaplandı.

Bu dokulardaki protein tayini Bradford metodu kullanılarak yapıldı .Bu metodun prensibi; organik bir boya olan Coomassie Brilliant Blue G250'nin fosforik asitli ortamda proteinlere bağlanması ve oluşan mavi renkli kompleksin 600 nm'de maksimum absorban göstermesi esasına dayanmaktadır. Sonuçlar mg/mL olarak verildi(118).

Sonuç olarak doku MDA seviyeleri mg protein başına nmol olarak verildi.

Rat akciğer ve pankreas dokularında MPO seviyesi, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Cusabio Cat, Wuhan, Çin) kullanılarak belirlendi. Örneklerin absorbanları VERSA (Molecular Devices, Kaliforniya, ABD) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga

boyunda ölçüldü. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği  $< \% 8$  ve inter-assay dağılımının güvenilirliği  $< \% 10$  olarak bulunmuştur.

Rat akciğer ve pankreas dokularında MPO aktivitesi Bradley ve arkadaşlarının modifiye ettiği metod kullanılarak belirlendi. Dokular 50 mg olacak şekilde tartılarak 1mL 50mM pH=6 PBS tamponu kullanılarak homojenize edildi. Homojenizasyon için 9500 rpm (4x10 s, 40C)'de Ultra-Turrax homejenizatör (model T25, Jane and Kunkel, Germany) kullanıldı. Homojenat 16000 rpm de 40C de 30 dk santrifüj edildi. Pellet tekrar aynı tampon içinde % 0.5 HETAB ve 10 Mm EDTA ilave edilerek tekrar vorteklendi. Numuneler 3 defa dondur çöz işleminin ardından 16000 rpm de 40C de tekrar santrifüldü. Üst kısımda kalan süpernatandan 20µL alınarak üzerine 290 µL 50mM pH=6 PBS tamponu içinde 0.167 mg/mL o-dianisidine dihidroklorür ve %0.0005 hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) bulunan çözültiden ilave edilerek karıştırıldı. 460 nm de 5 dk boyunca kinetik okuma yapılarak aktivite ölçümü yapıldı. ( $\epsilon=11300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). Sonuçlar U/L olarak hesaplandı. Aktivite değerleri, doku MPO miktarlarına oranlanarak hesaplandı. Sonuçlar U/µg olarak verildi.

Patoloji çalışmaları ratlardan çıkarılan pankreas dokularından hazırlanan preparatlarda yapıldı. Alınan doku örnekleri %10 formaldehit içerisinde fikse edildi. Bu preparatlarda ışık mikroskobu ile nekroz, ödem ve perivasküler infiltrasyonu değerlendirildi. Tüm bu patolojik değişiklikler aynı patolog tarafından histolojik olarak değerlendirildi (Tablo 5)(105).

Verilerin analizinde SPSS® 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Dört grup arasında normal dağılıma uyan verilerin analizinde ANOVA (post hoc olarak Tukey HSD testi), normal dağılıma uymayan veriler ile ödem, perivasküler infiltrasyon ve nekrozla ilgili veriler Kruskal Wallis varyans analizi (post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) ile karşılaştırılmıştır.



Biyokimyasal veriler ile kan basıncı ve idrar volümüne ait veriler aritmetik ortalama±standart sapma ile sunulmuştur. Ödem, perivasküler infiltrasyon ve nekroz verileri ise ortanca (median) (minimum-maksimum) şeklinde gösterilmiştir. Anlamlılık düzeyi <0,005 olarak alınmıştır.

Tablo 14. Pankreatit şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Schmidt Kriterleri (83)

Skor	Tanım
<b>Ödem</b>	
0	Yok
0.5	interlobar septanın fokal ekspansiyonu
1	interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
1.5	1+ interlobar septanın fokal ekspansiyonu
2	1+ interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
2.5	2+ interlobar septanın fokal ekspansiyonu
3	2+ interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
3.5	3+ interlobar septanın fokal ekspansiyonu
4	3+ interlobar septanın diffüz ekspansiyonu
<b>Asiner nekroz</b>	
0	Yok
0.5	fokal nekrotik 1-4 hücre alanı/*
1	diffüz nekrotik 1-4 hücre alanı/*
1.5	1+ fokal nekrotik 5-10 hücre alanı/*
2	diffüz nekrotik 5-10 hücre alanı/*
2.5	2+ fokal nekrotik 11-16 hücre alanı/*
3	diffüz nekrotik 11-16 hücre alanı/*
3.5	3+ fokal nekrotik >16 hücre alanı/*
4>	nekrotik hücreler (yaygın nekrozis)
<b>İnflamasyon ve Perivasküler İnfiltrasyon</b>	
0	0-1 intralobüler lökositler/* veya perivasküler
0.5	2-5 intralobüler lökositler/* veya perivasküler
1	6-10 intralobüler lökositler/* veya perivasküler
1.5	11-15 intralobüler lökositler/* veya perivasküler
2	16-20 intralobüler lökositler/* veya perivasküler
2.5	21-25 intralobüler veya perivasküler

3	26-30	lökositler/* intralobüler veya perivasküler lökositler/*
3.5	>30	lökositler ve veya fokal mikroabseler
4	>35	lökositler ve veya kümeleşmiş lökositler



## 5. BULGULAR

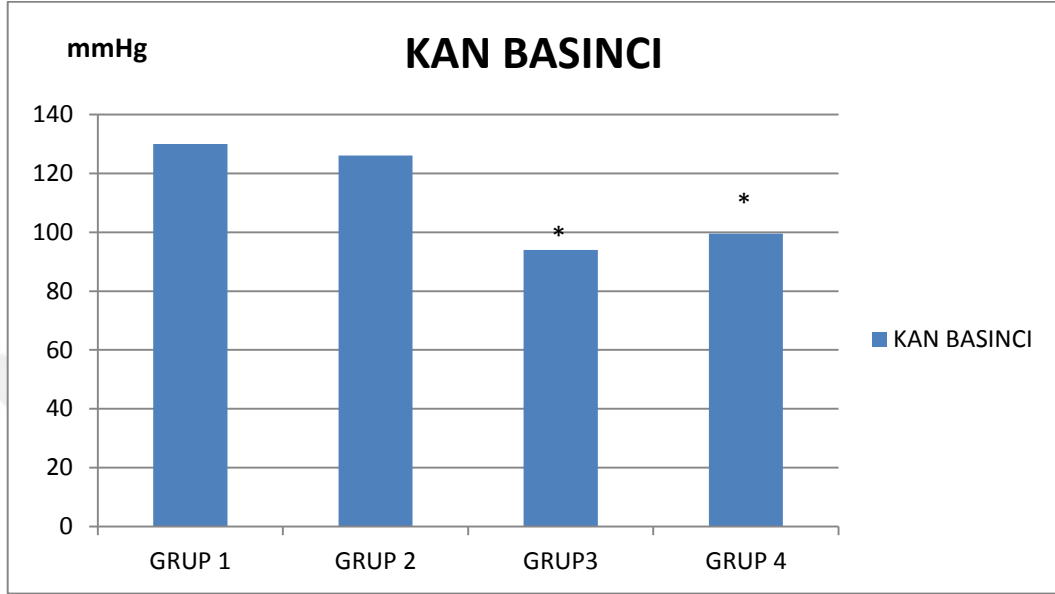
Çalışmada akut nekrotizan pankreatit grubunda 4 adet, tedavi grubunda ise 3 adet rat kaybedildi. ANP grubunda mortalite % 25 iken ANP+ Curcumin grubunda % 19 olarak saptandı. Gruplar arasında mortalite açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p<0.26$ ).

**Tablo 15.** Biyokimyasal değerler, kan gazları, idrar volümü ve kan basıncı değerleri

	Grup I n=8	Grup II n= 8	Grup III n= 16	Grup IV n= 16
Glukoz	146,8 ± 38,6	145,63 ± 22,7	159,3 ± 31,2	212,9 ± 60,4*
BUN	17±3,8	17,4±3,4	26,8±13,5	17,2±4,8
KREATİN	0,31±0,08	0,26±0,07	0,34±0,11	0,26±0,05
KALSİYUM	10,13±0,61	9,7±0,4	9,6±0,6	9,7±0,5
ALT	29±8,6	32±2,8	43,8±23	43±14,6
AST	30,7±10,6	25,25±10,11	225,5±141,2**	175,9±98,2**
AMİLAZ	133,5±29	137,6±30,2	8008,5±4155,1**,α	1953,8±362,7**,α
IL-6	37,6±12,6	32,2±15	429,3±97,1**,α	61,8±18,2**,α
BAL LDH	30,2±11,6	30,2±20,8	788,7±418,3**,α	189±72,7**, α
KAN BASINCI	130,8±3,9	126,6±7,1	94,1±7,0**	99,5±3,6**
İDRAR VOLÜMÜ	1,0±0,1	1,2±0,13	0,35±0,13*	1±0,29
PH	7,36±0,02	7,31±0,007	7,09±0,12*	7,26±0,2
PO2	98,0±1,1	97,1±1,3	74,24,±5,6**	84,55±8,2**
PCO2	37,5±1,8	37,9±1,7	54,1±6,1*	43,6±8,2

\* :  $p<0.005$ , \*\*:  $p<0.001$  sham gruplarıyla karşılaştırıldığında, α:  $p<0.001$  grup 3 ve grup 4 karşılaştırıldığında

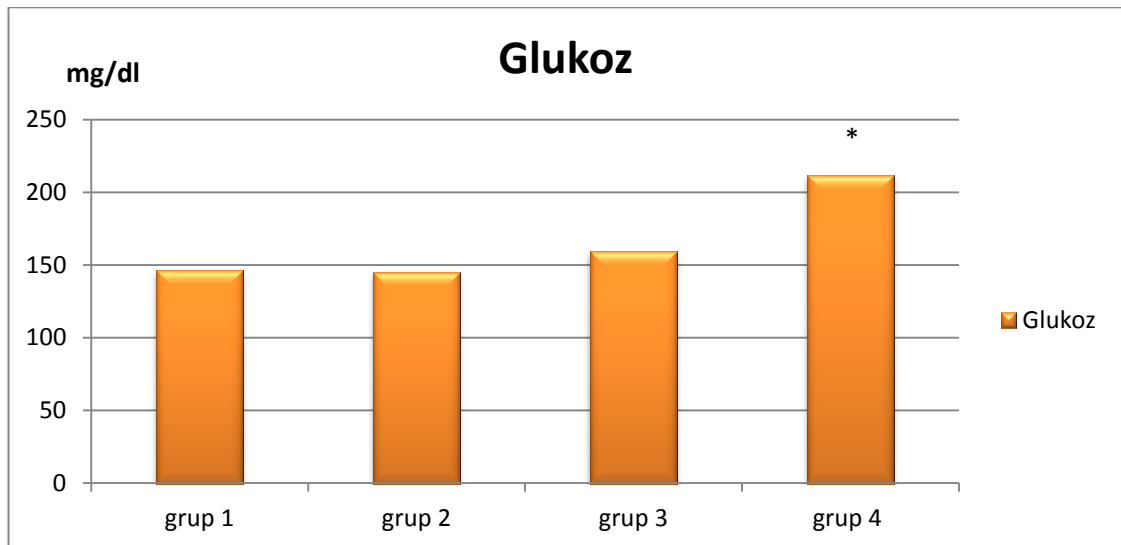
Ortalama kan basıncı sham grubunda  $130,8 \pm 3,9$  mmHg, curcumin grubunda  $126,6 \pm 7,1$  mmHg, ANP grubunda  $94,1 \pm 7,0$  mmHg, ANP+curcumin grubunda  $99,5 \pm 3,6$  mmHg olarak bulundu. Sham grupları ile pankreatit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0.001$ ), (Grafik 1).



\*:  $p < 0,001$

Grafik 1

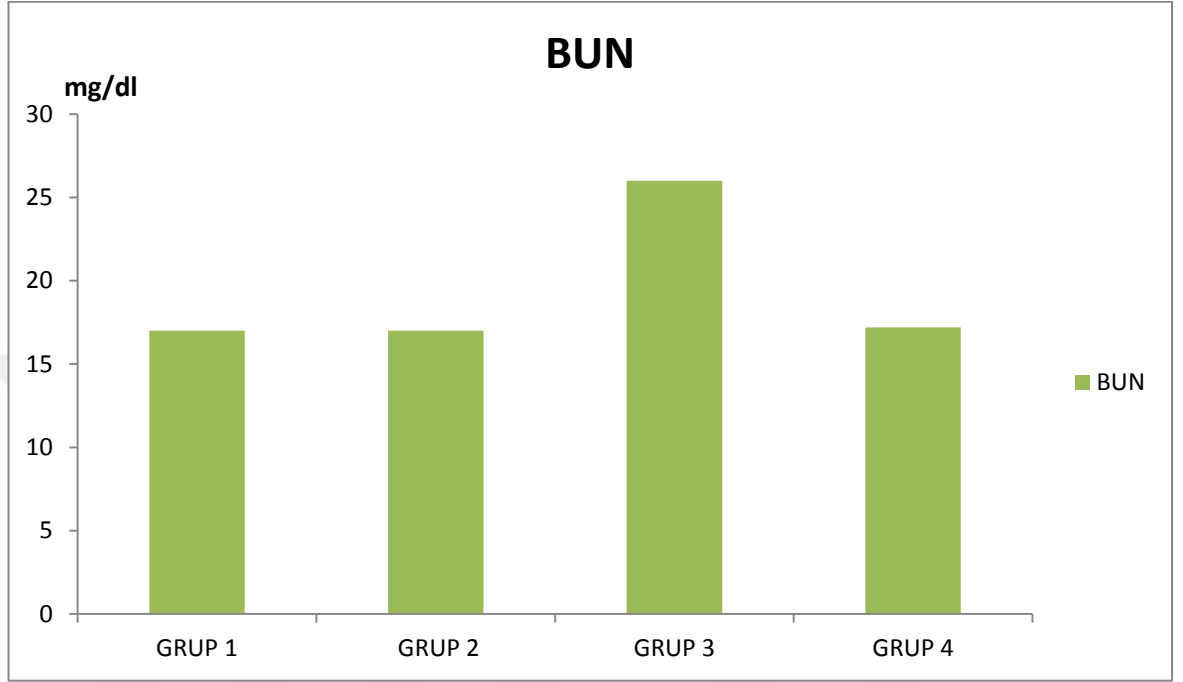
Serum glikoz değerleri sham+salin grubunda  $146 \pm 38$  mg/dl, sham+curcumin grubunda  $145 \pm 22$  mg/dl, ANP grubunda  $159 \pm 31$  mg/dl, ANP+curcumin grubunda  $212 \pm 60$  mg/dl olarak bulundu. Serum glukoz değerleri ANP+curcumin grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $p = 0,003$ ), (Grafik 2).



\*:  $p < 0,003$

Grafik 2

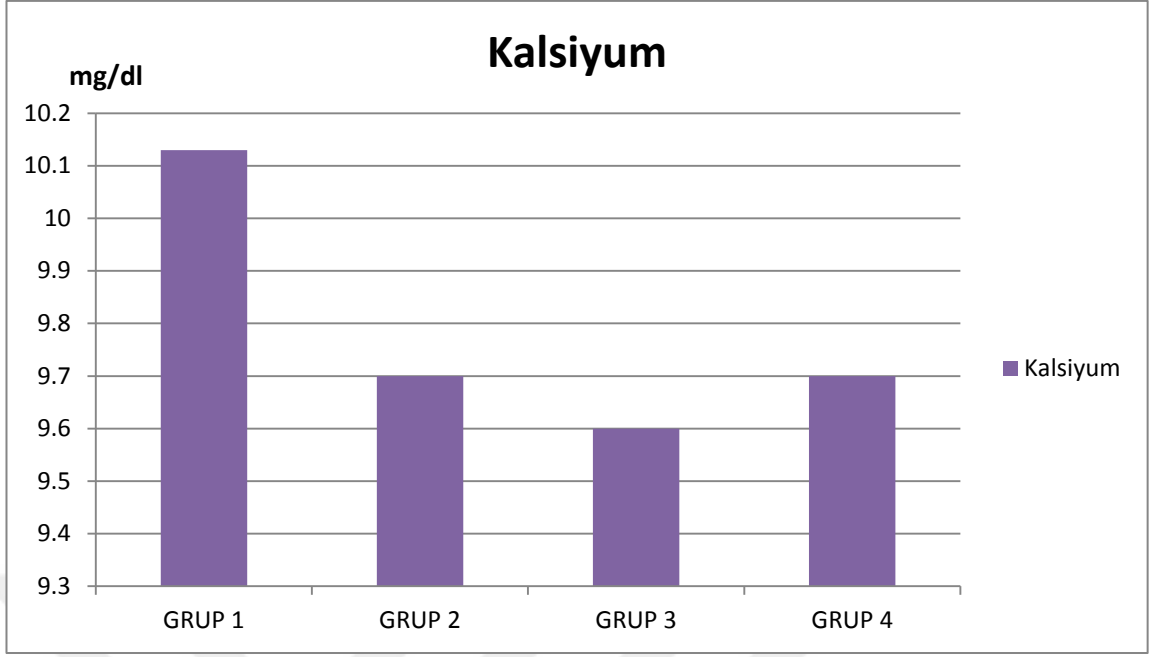
Serum BUN değerleri 1. grupta  $17\pm 3,8$  mg/dl; 2. grupta  $17\pm 3,4$  mg/dl, 3. grupta  $26,8\pm 13,5$  mg/dl, 4. grupta  $17,2\pm 4,8$  mg/dl olarak tespit edildi. Serum BUN değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.5$ ), (Grafik 3).



$p=0.5$

Grafik 3

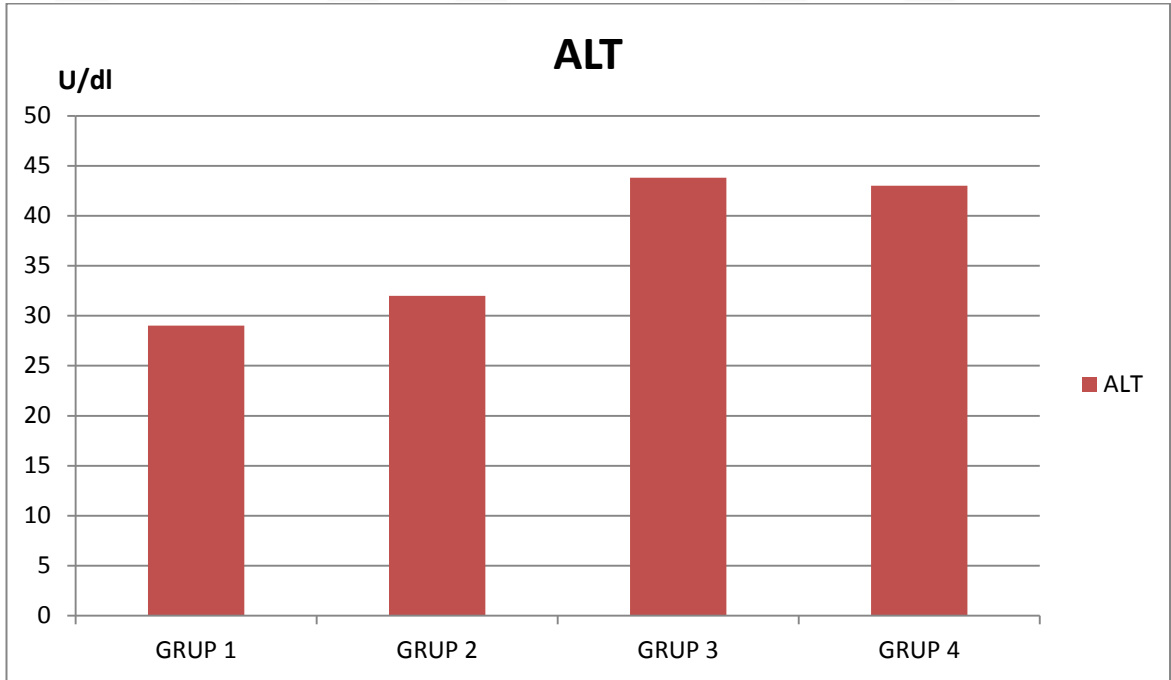
Serum kalsiyum değerleri; 1. grupta  $10,13\pm 0,6$  mg/dl, 2. grupta  $9,7\pm 0,4$  mg/dl, 3. grupta  $9,6\pm 0,6$  mg/dl, 4. grupta  $9,7\pm 0,5$  mg/dl olarak bulundu. Serum kalsiyum değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p=0,33$ ), (Grafik 4).



p=0,33

Grafik 4

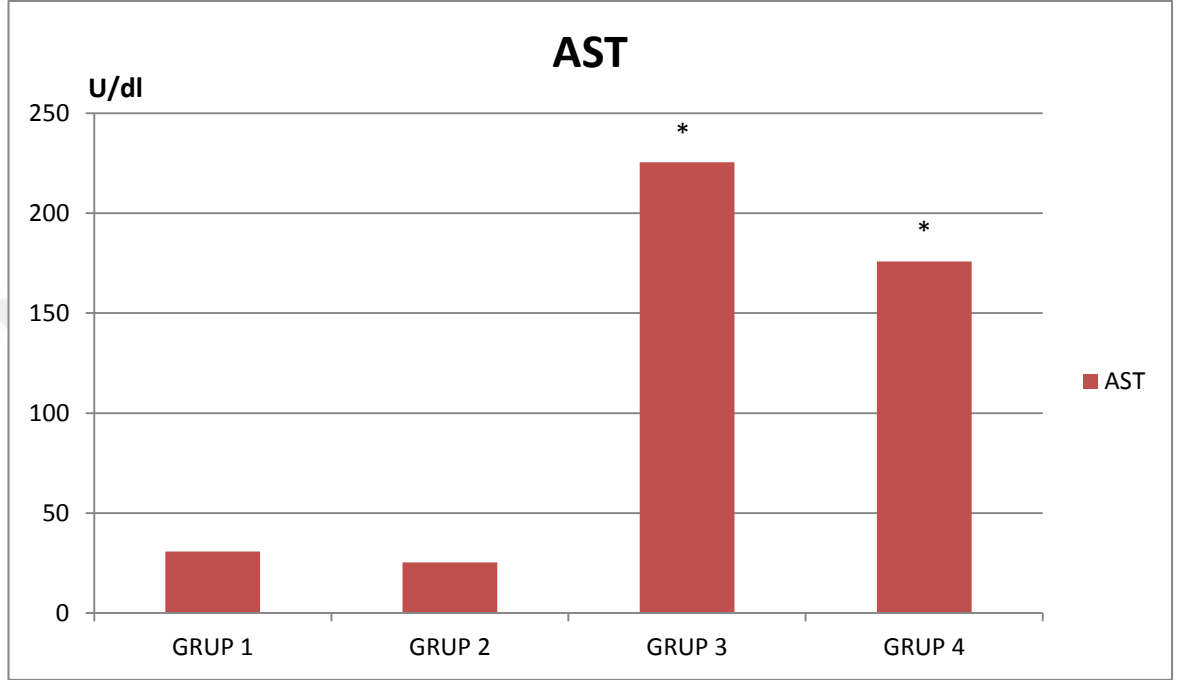
Serum ALT değerleri grup sıralamasına göre 29±8,6 U/dl; 32±2,8 U/dl ; 43,8±23 U/dl ; 43±14,6 U/dl olarak tespit edildi. Serum ALT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,09), (Grafik 5).



p=0,09

Grafik 5

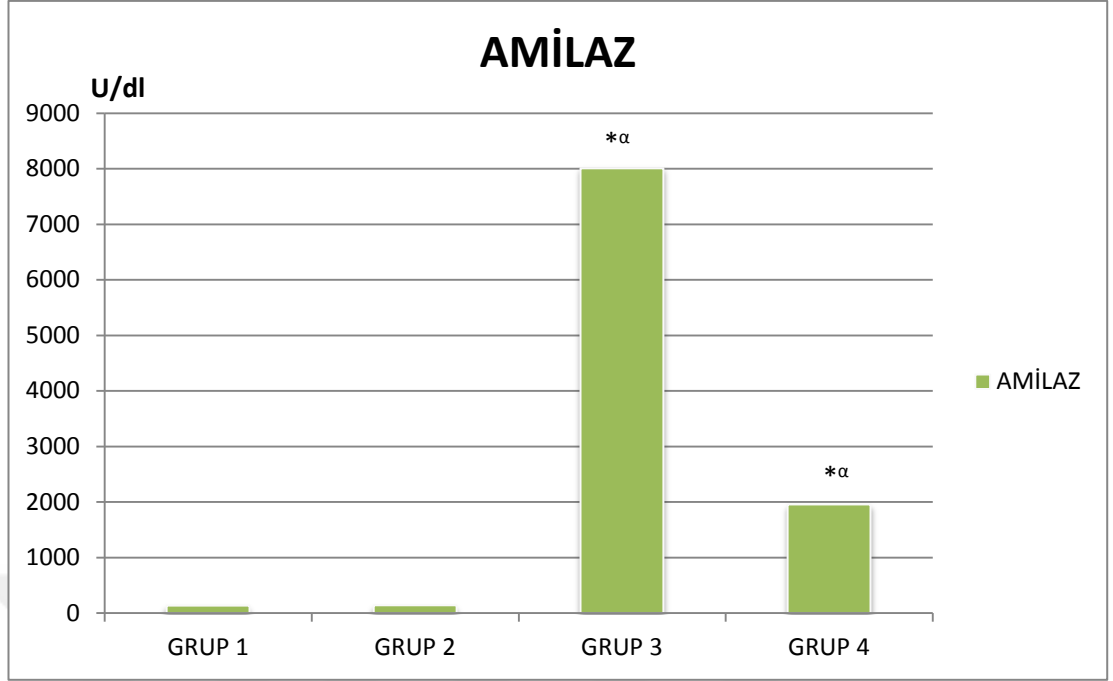
Serum AST değerleri grup sıralamasına göre 30,7±10,6 U/dl, 25,25±10,11 U/dl, 225,56±141,22 U/dl, 175,9±98,2 U/dl olarak tespit edildi. Serum AST değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Grupların ikili karşılaştırılmasında Sham grupları ile pankreatit oluşturulan gruplar arasında anlamlı fark bulundu. (p<0,001) (Grafik 6)



\*: p<0,001

Grafik 6

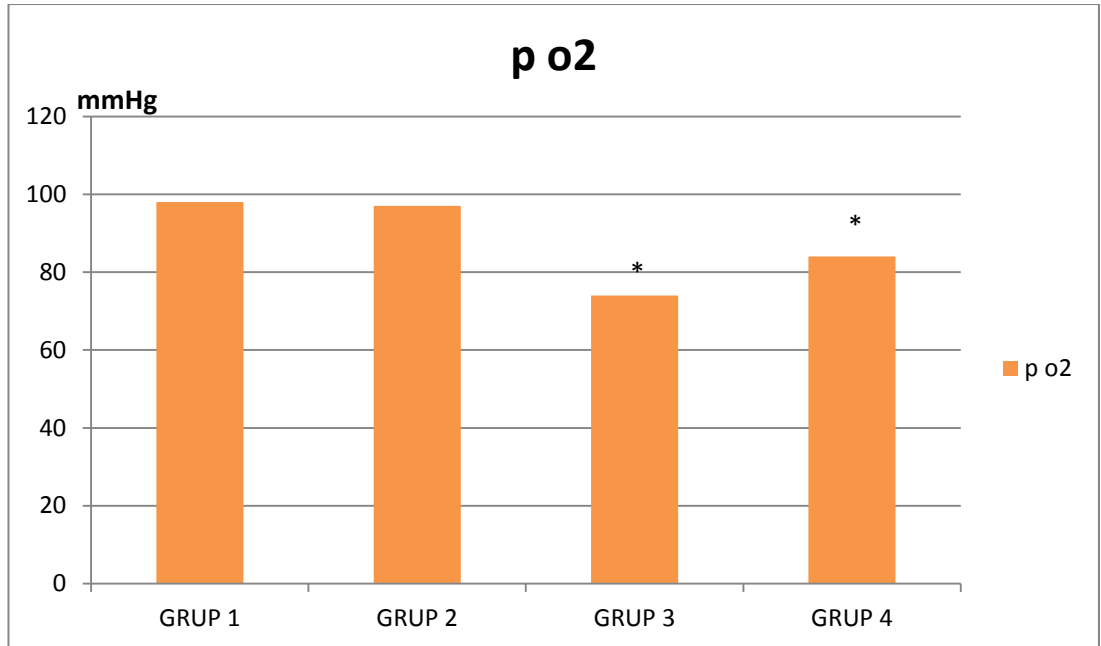
Serum amilaz değerleri Grup 1'de 133,5±28,5 U/L, Grup 2'de 137,6±30,2 U/L, Grup 3'de 8008,56±4155,14 U/L, Grup 4'de 1953,8±362,7 U/L olarak bulundu. Ortalama serum amilaz değerleri pankreatit gruplarında, sham gruplarına göre anlamlı oranda yüksekti. Grupların ikili karşılaştırılmasında; Tedavi grubunda serum amilaz değerinin pankreatit grubundan anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi (p<0,001), (Grafik 7).



\*:p<0,001, α: p<0.001

Grafik 7

Arteriyel kan gazlarından pO<sub>2</sub> değerleri; sham+salin grubunda 98,0±1.1 mmHg, curcumin grubunda 97,1±1,3 mmHg; ANP grubunda 74,24±5,6 mmHg ANP + Curcumin grubunda 84,55±8,2 mmHg olarak bulundu. Pankreatit oluşturulan gruplar ile Sham grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0,001) (Grafik 8).

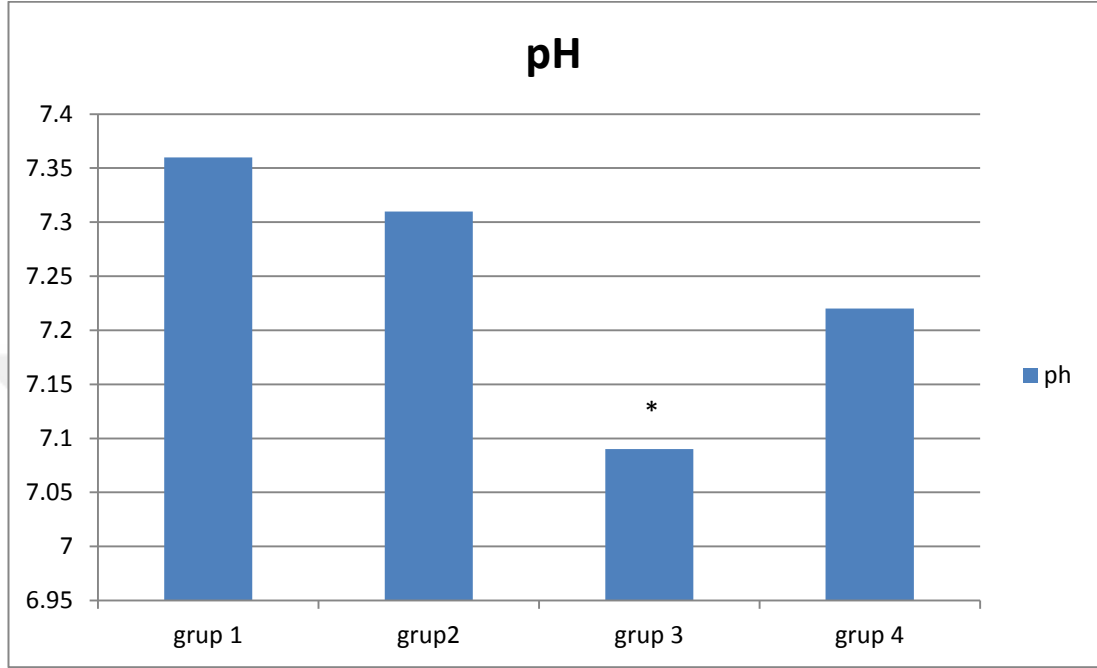


\*: p<0,001

Grafik 8



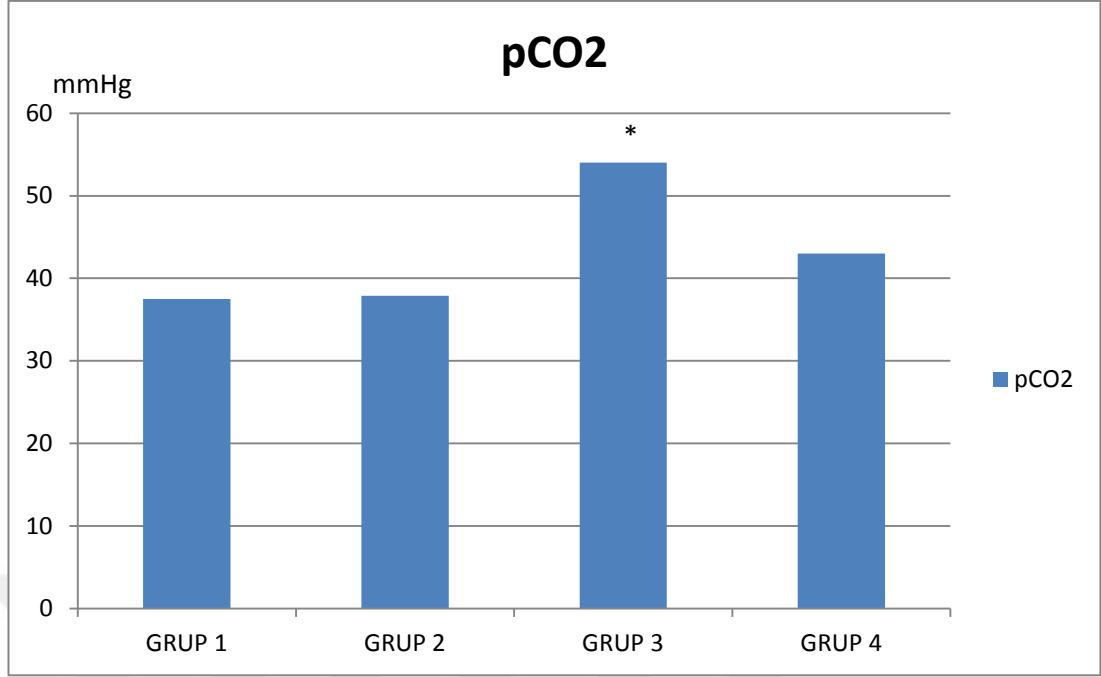
Arteriyel kan gazlarından pH değerleri; 1. grupta  $7.36\pm 0.02$ , 2. grupta  $7.31\pm 0.007$ , 3. grupta  $7.0\pm 0.12$ , 4. grupta  $7.22\pm 0.2$  olarak bulundu. pH değerinin 3. Grupta diğer bütün gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ), (Grafik 9).



\*:  $p<0,001$

Grafik 9

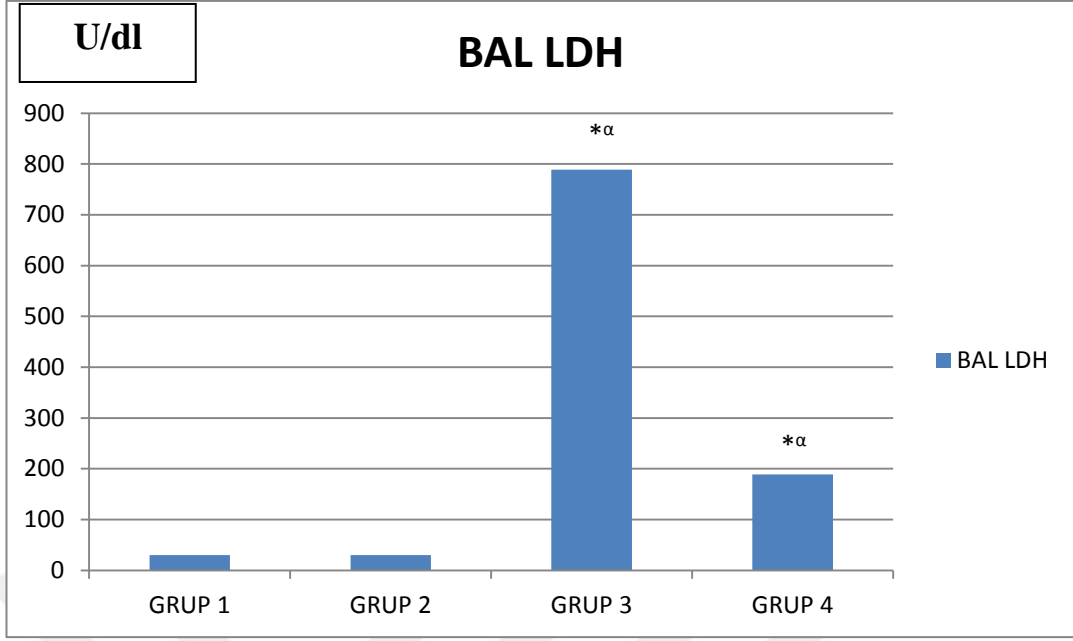
Arteriyel  $pCO_2$  değerleri; sham+salin grubunda  $37.5\pm 1.8$  mmHg, sham+curcumin grubunda  $37,9\pm,7$  mmHg, ANP grubunda  $54,1\pm 6,1$  mmHg, ANP+Curcumin grubunda  $43,6\pm 8,2$  mmHg olarak bulundu.  $pCO_2$  değerleri açısından 3. Grup ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ( $p<0,001$ ), (Grafik 10).



\*:  $p < 0,001$

Grafik 10

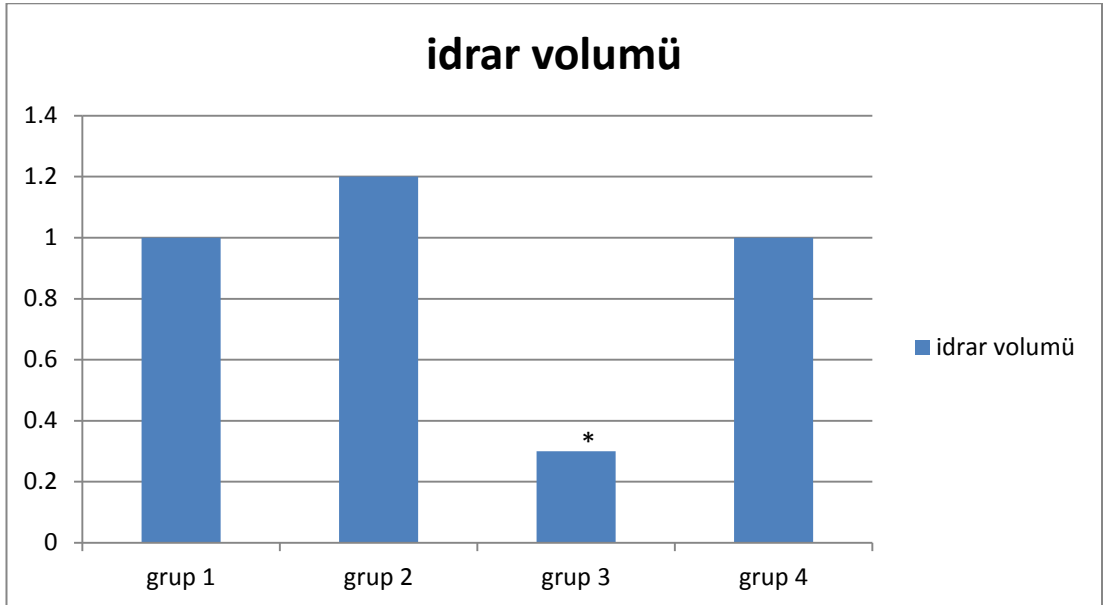
BAL sıvısından çalışılan LDH değerleri; sırasıyla  $30,2 \pm 11,6$  U/dl,  $30,2 \pm 20,8$  U/dl,  $788,7 \pm 418,3$  U/dl,  $188,9 \pm 72,7$  U/dl olarak bulundu. BAL LDH değerleri pankreatit yapılan gruplarda sham gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). ANP grubuyla karşılaştırıldığında tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ( $p < 0,001$ ), (Grafik 11).



\*:  $p < 0,001$ ,  $\alpha$ :  $p < 0,001$

Grafik 11

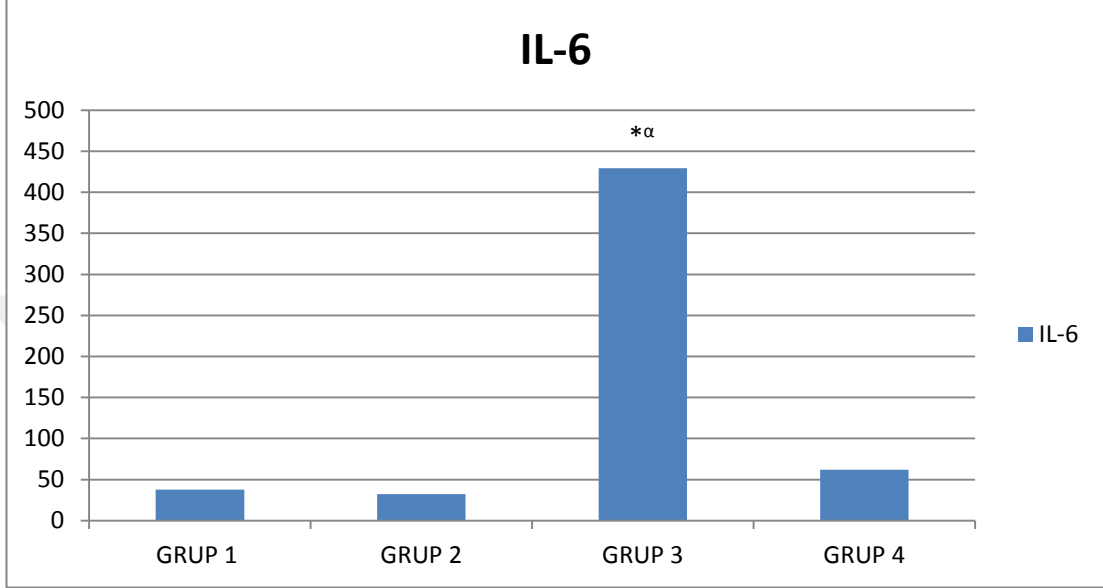
Ratların saatlik idrar volümleri; sham+salin grubunda  $1.0 \pm 0.1$  ml/saat, curcumin grubunda  $0.4 \pm 0.3$  ml/saat, ANP grubunda  $0.6 \pm 0.2$  ml/saat, ANP+curcumin grubunda  $0.7 \pm 0.1$  ml/saat, olarak bulundu. Grupların birbiriyle karşılaştırılmasında ANP grubunda idrar volümünün diğer gruplardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ), (Grafik 12).



\*:  $p < 0,001$

Grafik 12

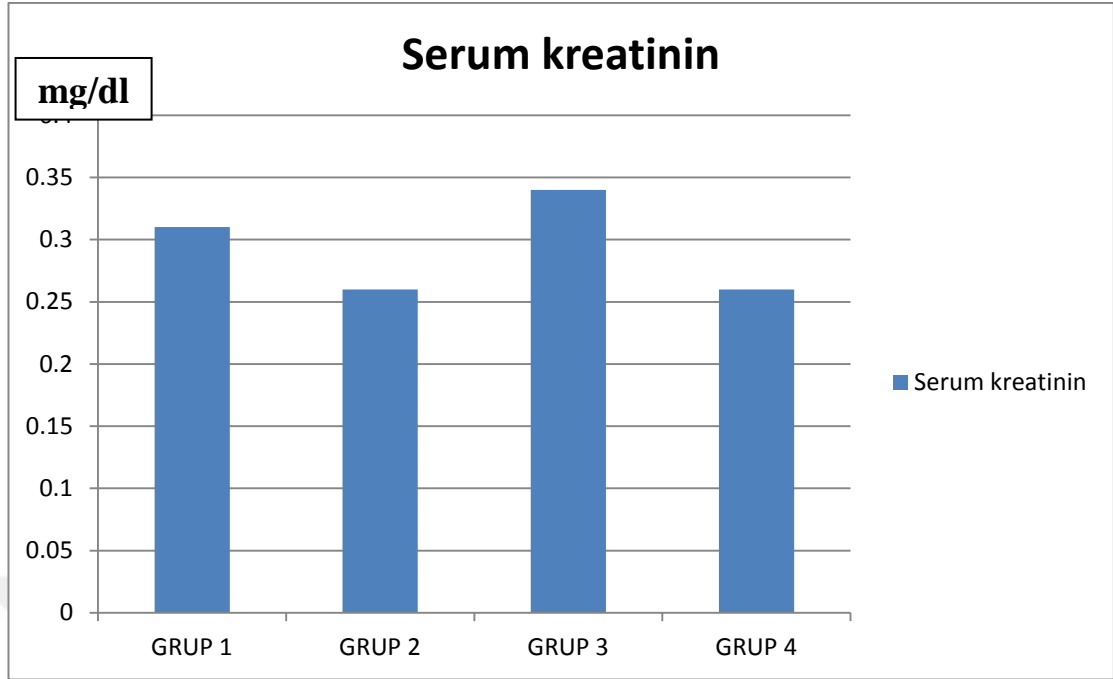
Serum IL-6 değerleri grup 1’de  $37,6\pm 12,6$ , grup 2’de  $32,24\pm 15$ , grup 3’de  $429,34\pm 97,10$ , grup 4’de  $61,8\pm 18,2$  olarak bulundu. Serum IL-6 değerleri açısından sham ve pankreatit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p<0.001$ ). ANP ile karşılaştırıldığında curcuminle tedavi grubunda anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ), (Grafik13).



\*: $p<0,001$ ,  $\alpha$ :  $p<0.001$

Grafik 13

Serum kreatin değerleri sırasıyla  $0,31\pm 0,08$  mg/dl,  $0,26\pm 0,07$ ,  $0,34\pm 0,11$ ,  $0,26\pm 0,05$  olarak bulundu. Gruplar arasında serum kreatin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,13$ ), (Grafik 14).



p=0,13

Grafik 14

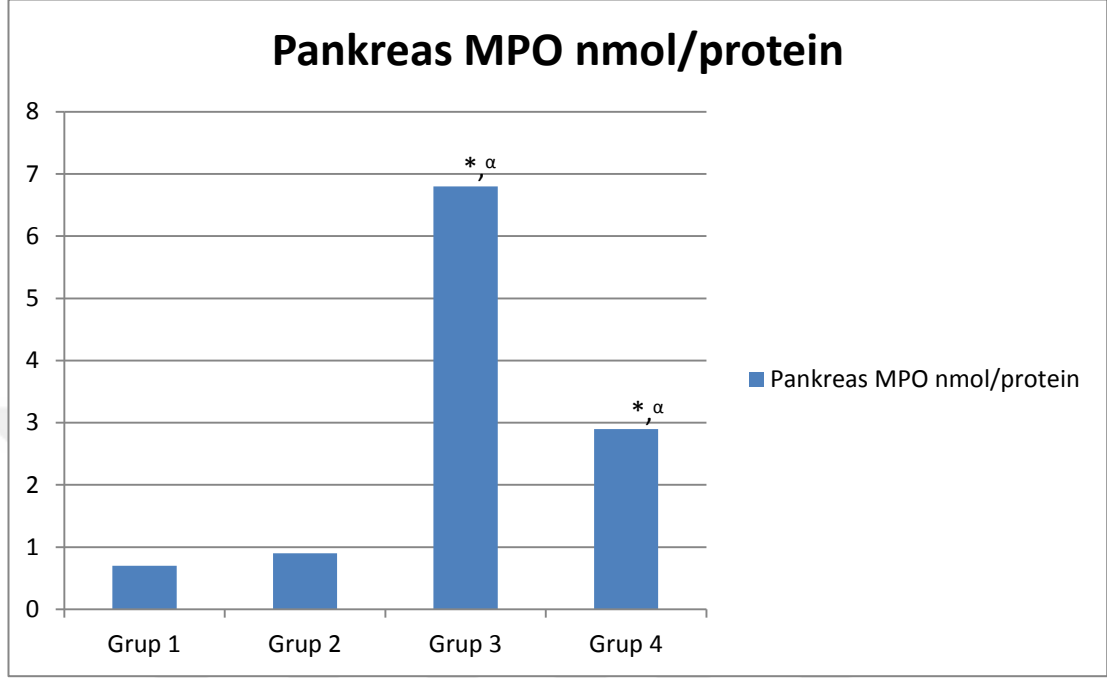
**Tablo 16.** Pankreas ve akciğer dokusunda MDA ve MPO değerleri.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
MDA AK nmol/protein	2,1±0,4	1,95±0,4	5,2±1,1*	2,8±0,5*
MDA PAN nmol/protein	1,5±0,5	1,3±0,4	9,6±2,9*, $\alpha$	2,9±3,9*, $\alpha$
MPO AK nmol/protein	2,2±0,8	2,2±0,9	7,7±1,2*	3,1±0,8
MPO PAN nmol / protein	0,7±0,5	0,9±0,35	6,8±1,2*, $\alpha$	2,9±0,7*, $\alpha$
MPO AK U/mg	21,3±12,07	21,34±10,9	312,2±76,3*, $\alpha$	73,8±28*, $\alpha$
MPO Pan U/ mg	41,5±5,6	39,3±5,2	143,8±41*, $\alpha$	83,4±22,3*, $\alpha$

\*: p<0.001 Sham gruplarıyla karşılaştırıldığında,  $\alpha$ : p<0.001 ANP ve ANP+Curcumin grupları arasında

Pankreas dokusunda MPO değerleri (nmol/mgprotein); 1. grupta 0,7±0,5 nmol/mg protein, 2. grupta 0,9±0,35 nmol/mg protein, 3. grupta 6,8±1,2 nmol/mg protein, 4. grupta 2,9±0,7 nmol/mg protein olarak bulundu. Pankreas dokusunda

MPO değerleri sham ve pankreatit grupları arasında anlamlı olarak farklıydı ( $p<0.001$ ). Tedavi grubunda ANP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş tespit edildi ( $p<0.001$ ), (Grafik 15 )

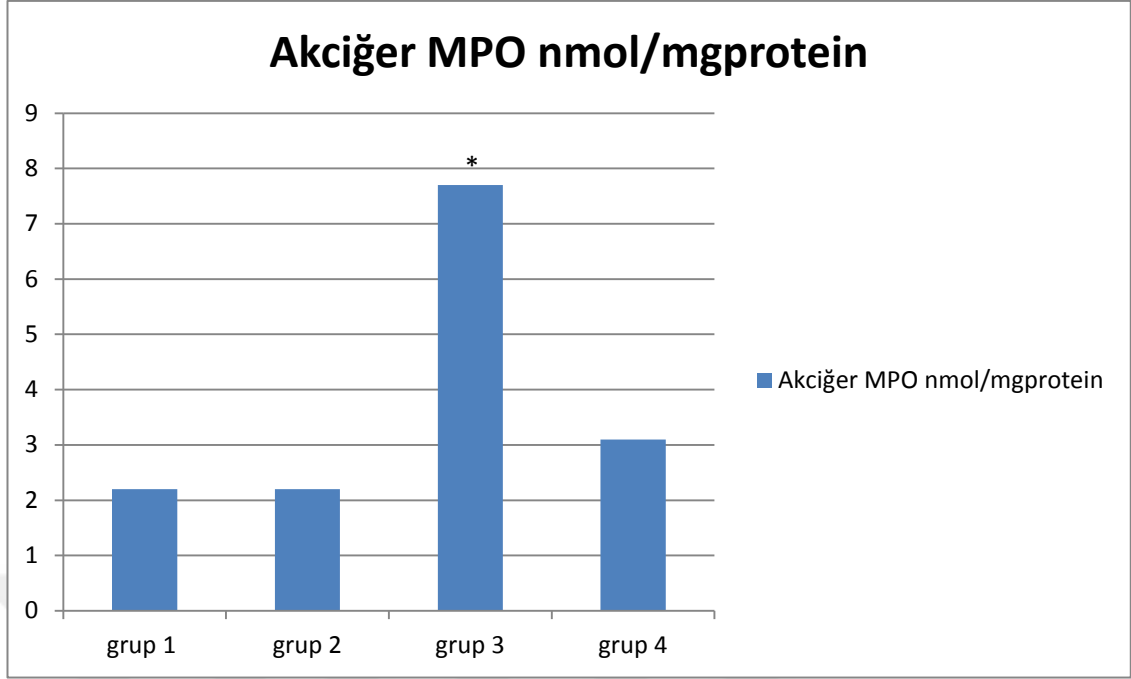


\*:  $p<0.001$

Grafik 15

Sham gruplarıyla karşılaştırıldığında,  $\alpha$ :  $p<0.001$  ANP ve ANP+Curcumin grupları arasında istatistiksel önemlilik,

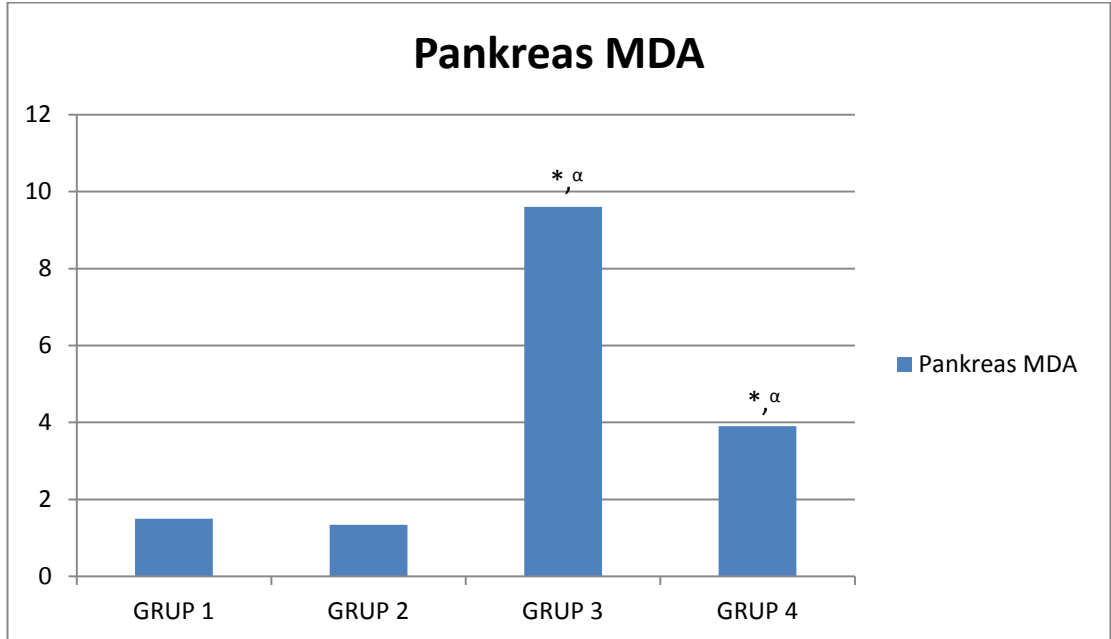
Akciğer dokusunda MPO değerleri (nmol/mg protein) sırasıyla;  $2,2\pm0,8$  nmol/mg protein,  $2,2\pm0,9$  nmol/mg protein,  $7,7\pm1,2$  nmol/mg protein,  $3,1\pm0,8$  nmol/mg protein olarak bulundu. Grupların ikili karşılaştırılmasında sham gruplarıyla Grup 3 ve Grup 4 arasında ( $p<0.001$ ) ve Grup 3 ile Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ), (Grafik 16 ).



\*:  $p < 0,001$

Grafik 16

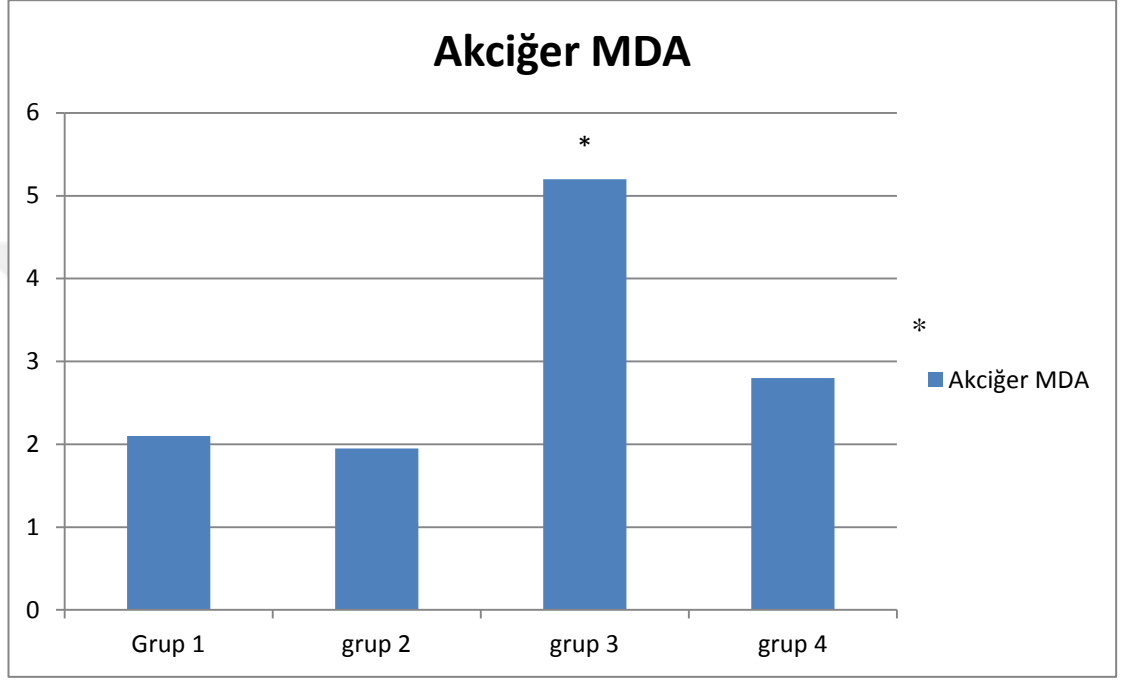
Pankreas dokusunda MDA değerlerigrup sırasına göre;  $1,5 \pm 0,5$  nmol/mg protein,  $1,34 \pm 0,4$  nmol/mg protein,  $9,6 \pm 2,9$  nmol/mg protein,  $3,9 \pm 2,3$  nmol/mg protein olarak bulundu. Grupların ikili karşılaştırılmasında sham gruplarıyla pankreatit oluşturulan gruplar arasında ve ANP grubuyla tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ), (Grafik 17).



\*:  $p < 0,001$ ,  $\alpha$ :  $p < 0,001$

Grafik 17

Akciğer dokusunda MDA değerleri; sham grubunda  $2,1\pm0,4$  nmol/mg protein, curcumin grubunda  $1,95\pm0,4$  nmol/mg protein, ANP grubunda  $5,2\pm1,1$  nmol/mg protein, ANP+curcumin grubunda  $2,8\pm0,5$  nmol/mg protein olarak bulundu. Grupların ikili karşılaştırılmasında sham gruplarıyla pankreatit oluşturulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$ ), (Grafik 18).

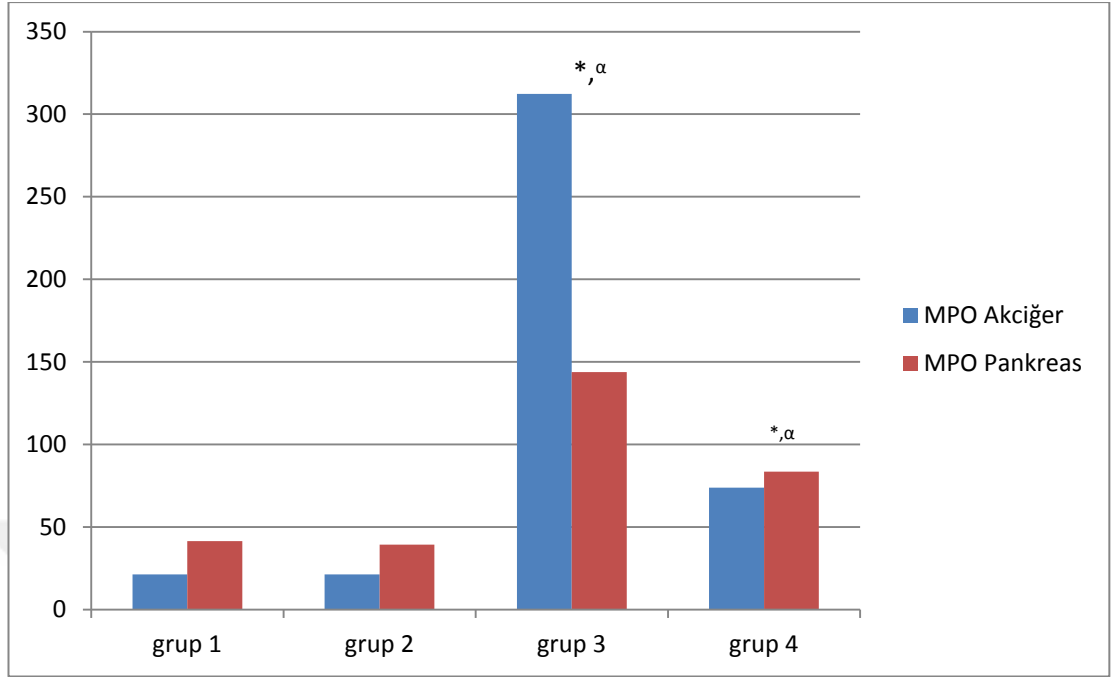


\*:  $p<0,001$

Grafik 18

Pankreas ve akciğer dokularında MPO değerleri  $U/\mu g$  protein cinsinden karşılıkları ise sırasıyla şu şekilde bulundu. Pankreas dokusunda MPO değerleri;  $41,51\pm5,6$ ;  $39,37\pm5,2$ ;  $143,8\pm41,04$ ;  $83,4\pm22,3$   $U/\mu g$  olarak bulundu. Akciğer dokusunda MPO değerleri ise ise;  $21,36\pm12,07$ ;  $21,34\pm10,9$ ;  $312,22\pm76,32$ ;  $73,88\pm28,09$   $U/\mu g$  olarak bulundu. Sham ve pankreatit grupları arasında pankreas ve akciğer dokusunda MPO değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p<0.001$ ). Grupların ikili karşılaştırılmasında hem pankreas hem de akciğer doku MPO değerlerinin tedavi grubunda ANP grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0.001$ ), (Grafik 19).





\*:  $p < 0.001$

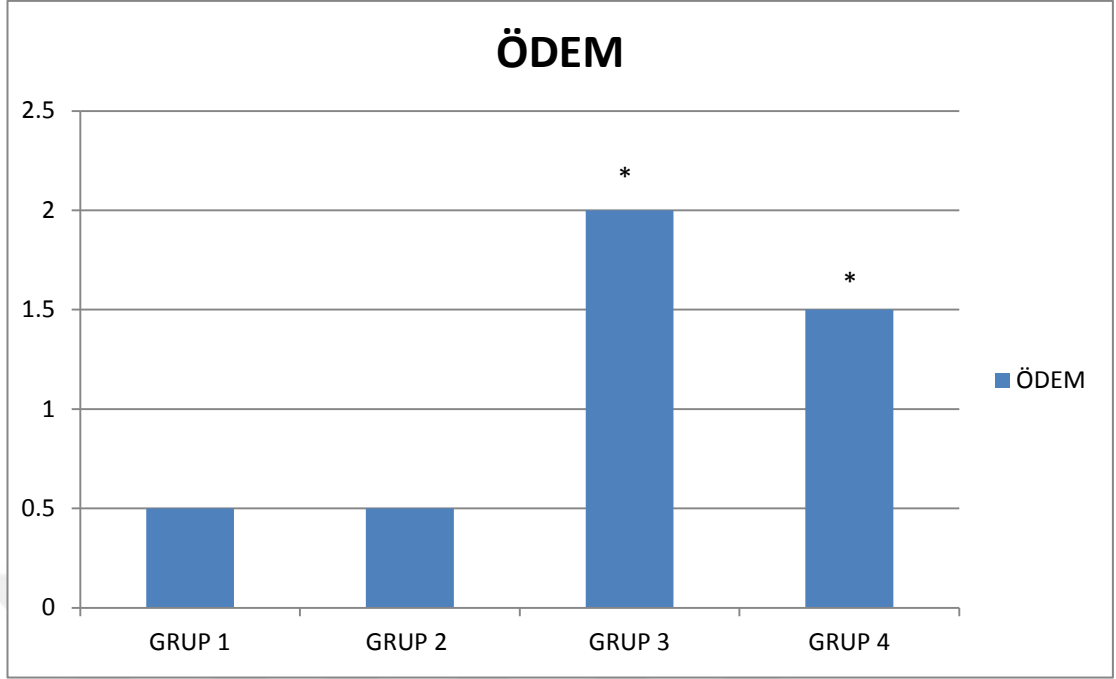
Grafik 19

Sham gruplarıyla karşılaştırıldığında,  $\alpha$ :  $p < 0.001$  ANP ve ANP+Curcumin grupları arasında ratlardan alınan pankreas dokuları ışık mikroskopu altında ödem, nekroz ve perivasküler infiltrasyon (PRV) şiddetine göre derecelendirildi.

**Tablo 17.** Pankreas dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi.

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Ödem	0,5 (0-2)	0,5 (0-1)	2(1-2)*	1,5(2-1)*
Perivasküler İnfiltrasyon	0(0-1)	0(0-0)	1(0-2)*	1(0-2)*
Nekroz	0,2(0-1)	0,5(0-1)	3(1-5)*, $\alpha$	1,5(0-2)*, $\alpha$

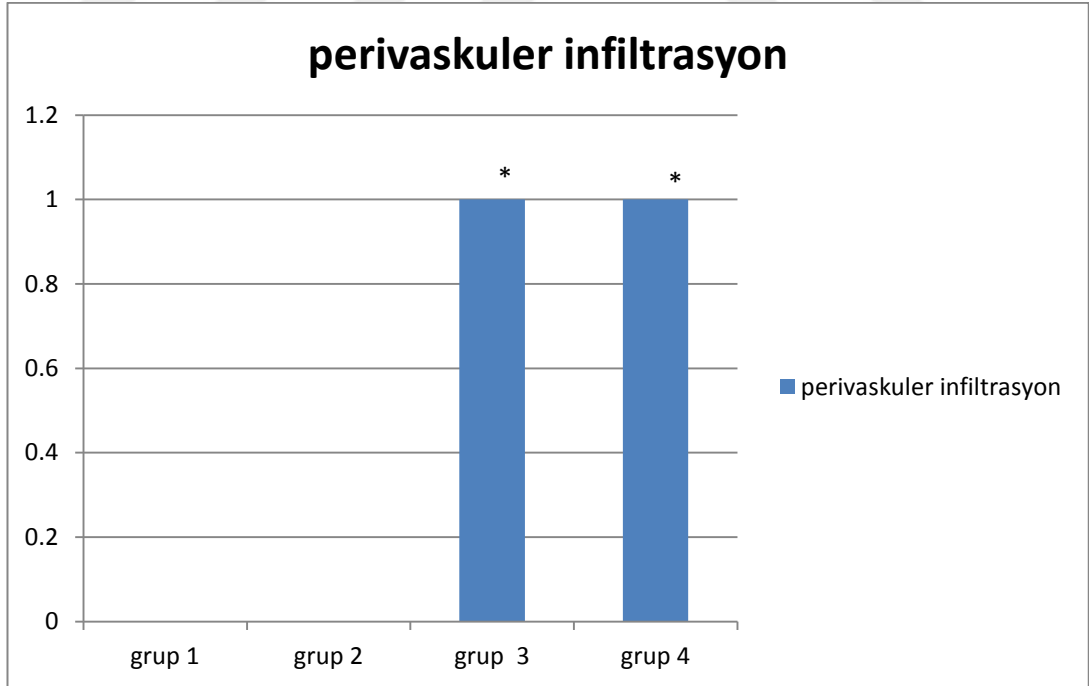
$p < 0.001$  Sham gruplarıyla karşılaştırıldığında,  $\alpha$ :  $p < 0.001$  ANP ve ANP+Curcumin grupları arasında Schmidth kriterlerine göre puanlandırılan pankreas dokusundaki ödemin sayısal değeri sham ve pankreatit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ), (Grafik 20).



\*:  $p < 0,001$

Grafik 20

Perivaskuler infiltrasyon değerleri sham ve pankreatit grupları arasında farklı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ), (Grafik 21).

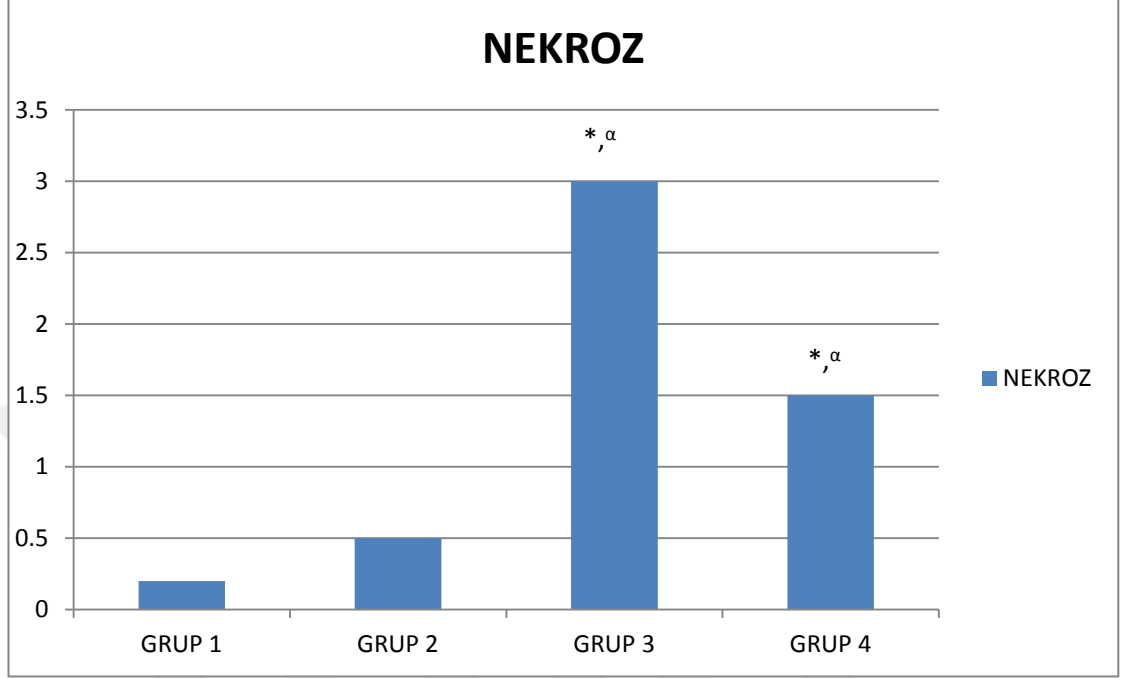


$p < 0,001$

Grafik 21

Pankreas dokusunda nekrozun sayısal değerleri bakımından perivaskuler infiltrasyon ve ödemde olduğu gibi sham ve pankreatit grupları arasında anlamlı

farklılık gözlemlendi  $p < 0.001$ ). Grupların ikili karşılaştırılmasında ANP grubuyla karşılaştırıldığında ANP+curcumin grubunda anlamlı düzelmeye tespit edildi ( $p < 0.001$ ), (Grafik 22).



\*:  $p < 0.001$  Sham gruplarıyla karşılaştırıldığında,  $\alpha$ :  $p < 0.001$  ANP ve ANP+Curcumin grupları arasında Grafik 22

## 6. TARTIŞMA

Deneyssel akut pankreatit oluşturmak için farklı modeller tarif edilmiştir. İdeal pankreatit modeli; insanda oluşan pankreatit ile benzer morfolojik bulgulara sahip olmalı, tekrarlanılabilmeli ve tedavinin pankreatitin şiddeti üzerine önemli etkilerini kolayca gösterilebilmelidir. Akut pankreatitin hafif ve orta şiddetteki formları minimal morbidite ve mortalite ile tedavi edilebildiği için biz çalışmamızda nekrotizan pankreatit modelini kullandık (119).

Ceruleinin pankreatit oluşturma mekanizmasının ayrıntıları tam olarak bilinmemektedir. Pankreatik asiner hücelere ceruleinin bağlanması sitoplazmik reaksiyonları tetikleyerek sekretuar üretimin artışına neden olur (120). Ceruleinle induklenen pankreatitin erken döneminde interstisyel boşluklar nötrofil, monosit ve makrofaj gibi inflamatuvar hüceler tarafından infiltre edilir (121,122). Cerulein, bu inflamatuvar hüceler aracılığıyla serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açarak asiner hücelerde değişikliğe sebep olurlar(120). Serbest oksijen radikallerinin yoğunluğu endotelial hasarla birlikte mikrovasküler bozukluğa, kapiller permeabilite artışına ve sıvı transudasyonuna yol açar (123). Daha sonra oluşan membran hasarı ile serbest radikaller, enzimler ve hücrel yıkım ürünleri interstisyuma sızar ve yaygın doku harabiyetine yol açar (124).

L-Arginin'in de cerulein gibi hangi mekanizmayla pankreatite neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (125) . Mizunama ve arkadaşları yüksek doz L-Arginine uygulayarak akut nekrotizan pankreatit oluşturdukları noninvaziv bir model tarif etmişlerdir. Argininin induklediği pankreatit patogenezinde SOR, NO ve inflamatuvar mediatörlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür (126,127) .

Hegy ve arkadaşları sıçanlarda argininle induklenen pankreatit modelinin erken ve geç fazlarını tariflemişlerdir. Pankreatitin erken fazı, lökositlerin intersellüler infiltrasyonu, kapiller dilatasyon ve mikrofokal parankim nekrozunun eşlik ettiği akut pankreatik inflamasyon ile karakterizedir (125). Hegy ve arkadaşları arginin enjeksiyonunu takip eden 24 saat içinde pankreasın ağırlığının neredeyse 2

katına çıktığını tespit etmişlerdir. Pankreatik asiner hücrelerde endoplazmik retikulum hasarına bağlı olarak dejenerasyon gözlenmiştir. Bu bozulmayı zimojen granüllerin yıkılması, ardından da lökosit ve fibroblast infiltrasyonu sonucu asiner hücre nekrozu izler (128 ).

Geç fazda ise belirgin adipoz doku depolanması görülmüştür. Yaklaşık olarak birinci haftanın sonunda adipoz doku çoğalmasından etkilenmiş olanlarda atrofi, etkilenmemiş olanlarda hipertrofi ve hiperplazi görülür. Süreç genellikle mortaliteyle sonuçlanmıştır. Argininin uzun süreli kullanımı kr. pankreatite neden olmaktadır (129).

Arginin etkilerinin doz ve zamana bağımlı olması, tekrarlanabilirliği ve pankreatik asiner hücre nekrozu yapabilmesi argininle yapılan pankreatit modelin avantajlarıdır (130).

Bu çalışmada L-Arginin ve Ceruleini birlikte kullanarak akut nekrotizan pankreatit oluşturmayı hedefledik. Çalışma sonucunda pankreatit gruplarında serum amilaz değeri, pankreatik dokuda MPO ve MDA değerleri ile histopatolojik olarak tespit edilen ödem, perivasküler infiltrasyon ve asiner nekroz artışı etkin bir ANP geliştiğini gösterdi. L-arginine ve cerulein gibi pankreatit indükleyici ajanların kullanımında nekrotizan pankreatit tablosunun oturması için 48 -72 saat geçmesi gerekiyordu. Tedavide kullandığımız curcumini indüksiyondan 48 saat sonra uyguladık (131).

Akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde histolojik skorlama önemli bir yer tutmaktadır. Pankreatit sonucu pankreas dokusunda oluşan ödem, asiner nekroz, hemoraji, yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon histopatolojik inceleme ile skorlanarak pankreatitin şiddeti yorumlanabilir. Pankreatik nekroz, ağır pankreatitin en önemli göstergesidir.

Yapılan çalışmalarda curcumin ile tedavi edilen pankreatitte ödemin azaldığı görülmüştür. Doku preparatlarının histopatolojik incelemesinde ödem, perivasküler infiltrasyon ve nekrozun pankreatit gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı

oranda arttığı tespit edildi. Pankreatik ödemde curcumin verilen ANP grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş olmasına karşın perivasküler infiltrasyonun değişmediği gözlemlendi. Tedavi grubunda nekroz, pankreatit grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu. ( $p<0.001$ ). Wen-Guang Yu ve arkadaşları da fareler üzerinde yaptıkları çalışmada curcumin tedavisinin nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu anlamlı olarak azalttığını bildirmişlerdir (132).

Curcumin bir antioksidan ve iskemi önleyicisi (97) diğer çalışmalarda da gösterilmiş bir ajandır. Bu çalışmada curcuminin pankreatik nekrozu azalttığı sonucuna ulaştık.

Serbest oksijen radikallerinin üretimi baskın olarak aktif lökositlerde meydana gelir. SOR'leri üretildikten sonra çeşitli inflamatuvar olayları tetikler. Direk olarak biyolojik membranların lipid matrikslerine saldırır, araşidonik asit metabolizmasını uyararak prostoglandin, tromboksan ve lökotrien üretimini artırır. Kapiller duvarda nötrofil ve trombosit birikim ve adherensini güçlendirir. Bunun yanında mikrosirkülasyonu ve mikrovasküler bütünlüğü bozar. Bunun sonucunda kapiller permeabilite artarak sıvı transüstasyonu gelişir. Pankreası infiltre eden nötrofillerin SOR yolu ile asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin patolojik aktivasyonuna yardım ettiği gösterilmiştir (133).

Serbest oksijen radikalleri çok kısa ömürlüdürler ve direkt yöntemlerle ölçümleri zordur. Bu yüzden indirekt yöntemler tercih edilir. Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının araştırılmasında; bir lipid peroksidasyon ürünü ve lipid peroksidasyonunun indirek bir göstergesi olan malonildialdehit (MDA) düzeyine bakılmaktadır. Alhan ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada akut nekrotizan pankreatitte MDA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (148). Bu çalışmada da ANP oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı MDA düzey artışı tespit edilmiş ve curcumin ile tedavi edilen grupta ANP grubuna göre anlamlı bir düzelme saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Serbest oksijen radikalleri lökositleri inflamasyon sahasına çekerler. Lökositlerden salınan sitokinler ve mediatörler inflamasyonu tetikler. MPO aktivitesi, nötrofil infiltrasyon düzeyinin ve

dolayısıyla inflamasyon aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. MPO aktivitesi özellikle ANP'te pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Pankreatik dokuda gelişen nekroz sonrası oluşan lipid peroksidasyon düzeyinin ve oluşan serbest oksijen radikallerinin etkinliğinin belirlenmesini sağlar (135). Bu Çalışmada pankreatit oluşturulan gruplarda pankreas dokusunda ölçülen MPO seviyelerinin kontrol gruplarına göre anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Tedavi grubunda ise pankreas doku MPO seviyelerinin ANP grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi. Nan Fang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da curcumin uygulamasının MPO seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (136).

Curcumin antioksidan etkinliğini, lipid peroksidasyonunu engelleyerek ve iskemik ortamda bulunan SOR'ları toplayarak gösterir (115). Curcuminin lipid peroksidasyonunu; katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroxidaz enzimlerinin aktivitelerini artırarak azaltır (107). Manikandan ve ark. myokardial İ/R'de katalaz aktivitesinin curcumin verilmesiyle yükseldiğini ve İ/R hasarını azalttığını rapor etmişlerdir (111). Fraksiyone  $\gamma$  radyasyona maruz bırakılan fare derisinde curcuminin antioksidan özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında Jagetia ve arkadaşları; radyasyon uygulamasından önce oral yoldan verilen curcuminin glutatyon, glutatyon peroxidaz ile süperoksit dismutaz aktivitesini artırdığını bununla birlikte lipid peroksidasyonunu azalttığını bildirmişlerdir (137). Li H ve arkadaşları da curcuminin lipid peroksidasyonunu önemli derecede azalttığını bildirmişlerdir (138). Fan ve arkadaşlarının intestinal iskemi reperfüzyon modelinde akut akciğer hasarı üzerine curcuminin etkilerini araştırdıkları çalışmada da süperoksit dismutaz aktivitesinin tedavi grubunda düzeldiğini gözlemlemişlerdir (139). Curcuminin antioksidan özellikleri ile böbrek, kalp, beyin dokusu ile karaciğer İ/R hasarında oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azalttığı Thiyagarajan M ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (116).

Pankreatik inflamasyon ve sonrasında gelişen fibrozis, IL-6 salınımı ile yakından ilişkilidir. IL-6 makrofajlarca üretilmekte ve fibrinojen ve CRP gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımında rol oynamaktadır (15). Özellikle ANP tablosunda IL-6 gibi sitokinler, pankreatik ve ekstrapankreatik hasarda önemli

fonksiyonlara sahiptirler (136,140). Bu çalışmada serum IL-6 seviyesi pankreatit gruplarında; kontrol gruplarına göre daha yüksek bulundu. Curcumin uygulamasının ise IL-6 düzeyini pankreatit grubuna göre anlamlı olarak düzelttiği görüldü ( $p<0.001$ ). Fan Z ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada curcuminin antiinflamatuvar etkisinden dolayı IL-6 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (139). Gülçubuk ve arkadaşlarının deneysel akut pankreatitin geç döneminde TNF- $\alpha$  ve IL-6 üzerine curcuminin etkisini araştırdıkları araştırmalarında IL-6 seviyesinin curcumin grubunda tedavi edilmeyen gruptan anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (141). Çalışmada elde edilen bu sonuçlar curcuminin literatürde belirtilen antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerini destekler niteliktedir.

Serum pankreatik amilaz değerleri her zaman pankreatit tanısında ve pankreatitin şiddetinin saptanmasında yardımcı olamayabilir. Çünkü amilaz değerleri pankreatit dışı birçok nedenle yükselebilir. Ancak herşeye rağmen erken dönemde gelen hastalarda ilk 24-48 saat içinde kanda, daha geç dönemde ise idrarda yüksek olarak tespit edilebilir (142). Akut pankreatit olgularının %19-32'sinde hiperamilazemi bulunmayabilir. Bu durum pankreasın masif yıkımı, hiperlipidemik pankreatit veya normal şartlarda amilaz seviyelerinin düşük seyretmesi gibi durumlarda gözlenebilir (54). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak serum amilaz değerleri pankreatit yapılan gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Curcumin ile tedavi grubundaki serum amilaz düzeyi ANP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Yu WG ve arkadaşları yaptıkları çalışmada curcuminin serum amilaz düzeyini azaltıcı etkilerini göstermişlerdir (132). Şiddetli akut pankreatit modelinde curcuminin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada; serum amilaz değerlerinin 3., 6. ve 12. saatlerde pankreatit yapılan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve 6. ile 12. saatlerde curcumin verilen grupta serum amilaz değerinin şiddetli akut pankreatit grubuna göre anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (143,144). Gülbuçuk ve arkadaşlarının deneysel akut pankreatit modelinin erken ve geç döneminde doku hasarı ve proinflamatuvar sitokinler üzerine curcuminin etkisini araştırdıkları çalışmalarında; 2. ve 288. saatler dışındaki bütün zaman dilimlerinde serum amilaz düzeyinin curcumin grubunda pankreatit grubundan düşük



olduğunu tespit etmişlerdir (145) . Çalışmada elde ettiğimiz sonuç ile literatür bilgileri uyumlu bulunmuştur. Tedavi grubunda serum glukoz değerinin diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0,003$ ). Literatürde curcuminin diyabetik etkisi olduğuna dair bir veri yoktur. Aksine Nabavi ve arkadaşları curcuminin inflamasyon ve oksidatif stresi baskılayarak antidiyabetik etki gösterebileceğini bildirmişler ve curcuminin diyabetik komplikasyonlarda kullanılabilceğini ileri sürmüşlerdir (146, 147 ) . Çalışma sonucu literatürle uyuşmamaktadır. Ancak bunun neden olduğu tarafımızca açıklanamamıştır.

Akut nekrotizan pankreatitte daha önce yapılan çalışmalarda serum transaminazları yüksek olarak bulunmuştur (148). Nitekim bu çalışmada da pankreatit gruplarında serum AST düzeyleri kontrol gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Serum ALT düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamsız bir yükselme tespit edilmiştir. Curcuminin karaciğer hasarını önleyici etkisine dair pek çok literatür bilgisi vardır. Granados-Castro ve arkadaşları, curcuminin parasetamol ile indüklenmiş karaciğer hasarında mitokondriyal bozukluğu azaltarak koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir (149). Al-Rubaei ve arkadaşları da curcuminin karaciğer hasarından koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir (150). Curcuminin dietil nitrosamin ile indüklenmiş hepatotoksiteye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (151). Curcuminin ayrıca propionibacterium acnes, streptozotocin, gentamisin, parasetamol ile oluşturulmuş karaciğer hasarında koruyucu etkilerini gösteren yayınlar mevcuttur (152 - 155). Bu çalışmada serum AST değerlerinde ANP ve ANP+Curcumin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark azalma görülmüştür.

Akut pankreatitte en sık görülen ve en ciddi komplikasyonlar solunum sisteminde ortaya çıkmaktadır (156). Fosfolipaz A2, tripsin tarafından duodenumda aktive edilir ve yağ asitlerini fosfolipidlerden ayırır. Akciğerde bulunan surfaktanın ana bileşenleri fosfolipaz A2 için substrat olarak kullanılabilir. Surfaktan azalması atelektazi gelişimi ile yakından ilişkilidir. Akut pankreatitte solunum sisteminde takipne, hipoksemi, atelektazi, plevral efüzyon, akciğer ödemi ve ARDS görülebilir. ARDS genellikle ağır pankreatitin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve erken

dönemde mortalite ile ilişkili olabilir (157). Lökositlerin aktivasyonu ve kapiller permeabilite artışı ARDS patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Aktif lökositler, SOR üreterek ve kapiller permeabiliteyi artırarak pulmoner bazal membranlara hasar vermektedir (158).

Arteriyel kan gazı değerlendirilmesinde; pO<sub>2</sub> değerlerinin pankreatit gruplarında kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü (p<0.001), pCO<sub>2</sub> değerinin ise ANP grubunda diğer üç gruptan yüksek olduğu tespit edildi (p<0.001). Arteriyel pH değeri ise ANP grubunda anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.001). Kapiller permeabiliteyi değerlendirmek için bakılan BAL sıvısında LDH değerleri; pankreatit gruplarında kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunurken curcumin verilmesinin pankreatitin olumsuz etkisini düzelttiği gözlenmiştir. Akciğer dokusunda ölçülen MPO ve MDA değerleri ANP grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001). Bu bulgular curcuminin pankreatitin akciğerlerde oluşturduğu olumsuz etkileri düzelttiğini göstermekteydi. Literatürde Zhang ve arkadaşları curcuminin diabetik akciğer hasarının azaltılmasında ümit verici bir ajan olabileceğini bildirmiştir (159). Fan ve arkadaşları ise intestinal iskemi reperfüzyon modelinde akut akciğer yaralanmasına karşı curcumin uygulamasının koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir (139). Kumari ve arkadaşları intranasal curcumin uygulamasının farelerde lipopolisakkaritle oluşturulan akut akciğer hasarını azalttığını göstermişlerdir (160). Aydın ve arkadaşları ise abdominal aorta iskemi reperfüzyon modelinde curcumin uygulamasının kalp, böbrek ve akciğer hasarını azalttığını bildirmişlerdir (161 ). Çalışmada elde edilen sonuçlarla literatür bilgileri birbiri ile uyumlu idi.

Ağır akut pankreatitte böbrek yetmezliği, dolaşımdaki toksik maddeler ve sistemik hipotansiyon nedeniyle oluşan akut tübüler nekroza bağlı olarak gelişmektedir. Ağır akut pankreatitin seyri boyunca oligüri, anüri, asidoz ve sıvı elektrolit dengesizlikleri gözlenebilir. Abd Allah ES ve arkadaşları curcumin ve captopril uygulamasının diabetik nöropati ve nefropati tedavisinde bir rolü olabileceği bildirmişlerdir (162 ). El-Mahalaway, aflatoxinin ratların böbrek

korteksinin histolojik yapısında meydana getirdiği zararlı etkilerin curcuminin; antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkileri ile minimize edildiğini göstermişlerdir (163) . Literatürde böbrek hasarına karşı curcuminin olumlu etkilerini bildiren pek çok yayın mevcuttur (164 - 166) .

Çalışmada serum BUN ve kreatinin değerleri ANP grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Bununla birlikte idrar volümü ANP grubunda istatistiksel olarak diğer gruplardan düşüktü ( $p<0,001$ ). Curcumin ile tedavi edilen grupta pankreatit oluşturulan gruba göre idrar volümünde artma mevcuttu. Bu da curcuminin böbrek üzerine pozitif etkisini literatürle beraber destekler nitelikteydi.

Çalışmamızda ortalama kan basıncı değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.001$ ). Curcumin uygulaması kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselmeye neden olmuştur. Sompamit K ve arkadaşları, letal olmayan dozda lipopolisakkaritle oluşturulan endotoksemide curcuminin oksidatif stresi azalttığı ve vasküler disfonksiyonu düzelttiği bildirmişlerdir (167). Curcuminin kan basıncı üzerine olumlu etkisi Miquel ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (115).

## 7. SONUÇ

Bu çalışma sonucunda akut nekrotizan pankreatitin serum amilaz, BUN, kreatin, ALT, AST, BAL LDH, IL-6 ve pCO<sub>2</sub> değerlerini artırdığını, kalsiyum, kan basıncı, ph, pO<sub>2</sub> ve idrar volümünü azalttığı tespit edildi. Curcumin uygulamasının amilaz, BAL LDH, IL-6, ph, pCO<sub>2</sub> ve idrar volümünü anlamlı olarak, BUN, kreatin, AST ve kan basıncını ise, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte, düzelttiği bulunmuştur. Histopatolojik olarak pankreatitin ödem, perivasküler infiltrasyon ile nekrozu artırdığı ve curcumin uygulamasının nekrozu düzelttiği gözlemlendi. Pankreatit ayrıca pankreas ve akciğer dokusunda MDA ve MPO değerlerini artırmıştır. Curcumin uygulaması ise bütün bu değerleri düzeltmiştir.

Sonuç olarak akut nekrotizan pankreatitte curcumin uygulaması; pankreas, akciğer, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında düzelmeye yol açmıştır. Ancak curcuminin pankreatit tedavisinde kullanılabilmesi için ilave klinik çalışmalara gerek vardır.

## 8. KAYNAKLAR:

1. Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. A lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724-726
2. Mora A, Perez Mateo M, Viedma JA. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 794-797
3. Schoenberg MH, Buchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M. Oxygen free radicals in acute pancreatitis. *Gut* 1990; 31: 1138-1148
4. Leach SD, Gorelick FS, Modlin JM. Acute pancreatitis at its centenary; The contribution of Reginald. Fitz Ann Surg 1990; 19: 779-786
5. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In : Sabiston DC, editor. *Sabiston Textbook of Surgery*. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 116-125
6. Ammann D, Warshaw AL. Acute pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. 'Bockus Gastroenterology, 4th ed. Philadelphia: W.B Saunders; 1985. p. 3993-3997
7. Glazer G. Contentious issues in acute pancreatitis. *Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management*. 1st ed. London: Bailliere Tindall; 1988. p. 1-36
8. Pandel JS Acute pancreatitis, *Current Opinion in Gastroenterology*, 2005; 21: 533-43.
9. Swarnakar, S., Ganguly, K., Kundu, P., Banerjee, A., Maity, P., Sharma, A.V., 2005. Curcumin regulates expression and activity of matrix metalloproteinases- 9 and -2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer. *Journal of Biological chemistry* 280 (10), 9409–9415.
10. Kawamori, T., Lubet, R., Steele, V.E., Kelloff, G.J., Kaskey, R.B., Rao, C.V., Reddy, B.S., 1999. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Research* 59 (3), 597–601.
11. Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin N Am* 1999; 79: 699-709

12. Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis: the role of lysosomes. *Dig Dis Sci* 1984; 29:934-938
13. John D.Vogel, Charles J. Yeo Acute pancreatitis. In George D Zuidema ed. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract: Fifth edition.W.B. Saunders Company Vol III; 2002;9-25
14. Yonetci N, Sungurtekin U. Is procalcitonin a reliable marker for the diagnosis of infected pancreatic necrosis ? *ANZ J. Surg.* 2004;74:591-595
15. Guercioni G, Siquini W, Senati E. Epidemiology, Classification, Etiopathogenesis and Diagnosis of Acute Pancreatitis. In: Siquini Walter (ed). *Surgical Treatment of Pancreatic Diseases.* Springer 2009;31-63
16. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1974 May;179(5):557-66.
17. Avunduk C *Manual of Gastroenterology*, 3th ed., Philadelphia, 2002, Lippincott Williams and Wilkins.
18. Doç. Dr. Salih Pekmezci. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 239-262
19. Migliori M, Manca M, Santini D, et al. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true A histological study. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 272.
20. Hanck C, Singer M. V. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32: 625.
21. Sayek İ. Pankreatit. In: Sayek İ, editor. *Temel Cerrahi*. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; p. 1401-1414
22. Singh VP, Saluja AK, Bhagat L, van Acker GJ, Song AM, Soltoff SP, Cantley LC, Steer ML. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. *J Clin Invest.* 2001;108(9):1387-95
23. H.Yanar, C. Ertekin, I. Ayalp. Acil Cerrahi Ve Travmatoloji kongresi bildirisi, 2003 Kayseri
24. Fisher EW. Andersen DK. Bell RH Jr. Saluja AK. Brunicaardi FC. Pancreas. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE,

- editors. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2005;1221-1297.
25. Diehl A.K, Holleman Jr DR, Chapman J.B. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1674
  26. Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. In: Zuidema GD, editor. Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract. 4th ed. W.B. Saunders Company 1996. p. 18-37.
  27. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. *Ped Clin North Am* 1996; 43:125-156.
  28. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. In: Minkari T, Ünal G, Kadafar Y (eds). Pankreas Cerrahisi. Logos, Istanbul 1991;119-137
  29. P G Lankisch, M Droge, F Gottesleben Drug induced acute pancreatitis: incidence and Severity Department of Internal Medicine, Municipal Hospital of Luneburg, Germany 1995
  30. Somogyi L, Martin SP, Ulrich CD. Recurrent acute pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 361-368.
  31. Wankum P, Tobias JD. Pancreatitis in the pediatric ICU patient. *J Intens Care Med* 2001; 12: 47-52.
  32. Werth B, Kuhn M, Hartmann K, Reinhart W. H. (Drug induced pancreatitis: experience of the Swiss Drug Adverse Effects Center 1981-1993). *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125: 731.
  33. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91: 433-438
  34. Thomson J. S, Bragg L. E, Hodgan P. E, et al. Postoperative pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 377-80.
  35. Bradley EL, Zeppa RB: The Pancreas in textbook of surgery D.C. Sabiston (Ed) WB Saunders Co, Igaku-Shoin 13 th Edition, 1986; 1: 1170 -1187.
  36. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y. Pankreas cerrahisi 1991; 119-134
  37. Sabiston D. Textbook of surgery. Fourteenth edition: 1076-1108
  38. Yılmaz U, Gören A. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri 2th ed. 1991
  39. Anderson . Anderson's pathology. 9th ed. 1990.
  40. Kumar, Robind. Pathologic basis of disease. 4th ed.1987.

41. Banks PA. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 116-119
42. Tarpila E, Nystrom PO, Franzen L, Ihse I. Bacterial translocation during acute pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 1993; 159: 109-113 .
43. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In:Clark O. H, editor. *Textbook of endocrine Surgery*. Philedelphia: Saunders; 1997. p. 549-555.
44. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 148-154.
45. Bhatia M, Wong F. L, Cao Y, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 132-44.
46. Steer ML. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. In: Go VLV, Dimango EP, Gardner JD, Lebenthal E, Rober HA, Scheele GA (eds). *The pancreas: biology, pathobiology and disease*. New York Raven, 1993: 581-92..
47. Çalangu S, Güler K. *Acil dahiliye*. 1995: 335-357
48. McClave SA, Spain DA, Snider HL. Nutritional management in acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 421 - 434.
49. Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology* 1994; 106 (1); 207-214.
50. Michael L. Ster, Townsend M. Courtney, Beauchamp R.Daniel, Evers B. Mark, Mattox L. Kenneth. *Exocrine Pancreas Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practise 17th Edition Elsevier Saunders* 2004;1643-1678
51. Mayer KL, Ho Hs, Frey CF. The Pancreas. In: Cameron JL, editor. *Current Surgical Therapy*. 6th ed. Mosby Inc; 1998. p. 487-543.
52. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 76: 1234-43
53. Jones BA, Salsberg BB, Bohnen JMA. Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 1987; 205: 123-126



54. Reber HA. Pancreas. İn: Schwartz SI, editor. Principles of Surgery. 7th ed. New York: Graw-Hill cop; 1996. p. 1467-1501
55. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997. p. 1156-1165
56. Sayek I. Pankreatit. İn: Sayek I, editor. Temel Cerrahi.3 th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p. 1414-1417
57. Ali Menteş. Üst gastrointestinal sistem hastalıkları. 6.uzmanlık sonrası eğitim kursu kitapçığı: 2001. p. 35-40
58. Taylor EW, Dunham RH, Block JH. Laparoscopic management of gallstone pancreatitis. J Laparoendosc Surg 1994; 4: 121-125
59. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. Engl J Med 1993; 328: 228-231
60. Rattner DW, Warshaw AL. Surgical intervention in acute pancreatitis. Crit Car Med 1988; 16: 89-95
61. Delorio AV, Vitale GC, Reynolds M, Larson GM. Acute biliary pancreatitis. The roles of laparoscopic cholecystectomy and ERCP. Surg Endosc 1995; 9: 392-396
62. De Virgillo C, Verbin C, Chang L. Gallstone pancreatitis. The role of preoperative ERCP. Arch Surg 1994; 219: 909-913
63. Taylor EW, Dunham RH, Block JH. Laparoscopic management of gallstone pancreatitis. J Laparoendosc Surg 1994; 4: 121-125
64. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II:A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-829
65. Tenner S, Banks PA, Acute pancreatitis: Nonsurgical management. World J Surg 1997; 21: 143-148 .
66. Braganza JM: Experimental acute pancreatitis. Current Opinions in Gastroenterology (1990);6:763-768.
67. Şimşek İ, Mas MR, Yaşar M, Özyurt M, Sağlamkaya U, Deveci S, Cömert B, Kocabalkan F: Inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces bacterial translocation in a rat model of acute pancreatitis. Gut supplement III vol 47.
68. Mas MR, Sağlamkaya U, Şimşek İ, Yaşar M, Deveci S, Kocabalkan F: Penetration of meropenem and cefapim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis. Gut Supplement III vol 47.

69. Babaoğlu E, Mas R, Şimşek İ, Yaşar M, Özyurt M, Baysan A, Çınar E, Deveci S, Kocabalkan F: The effects of combined treatment with desferrioxamine and meropenem in experimental acute pancreatitis. *Gut Supplement III* vol 47.
70. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomised multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute pancreatitis with İmipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480-483.
71. Wertheimer MD, Norris CS. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 1986; 121: 484-487.
72. Levy P, Letteron P, Paye F, Molas G, Guimont MC, Pessayre O, Bernades P, Roze C: In vivo assessment of lipid peroxidation in experimental edematous and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* (1997); 14:350-354.
73. Reber A. Howard. *Pancreas*. In: Schwartz I, editor. *In Principles Surgery*. 7 th ed. McGraw Hill Company; 1999.p.1467-1499.
74. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702. Epub 2008 Jun 2. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study.
75. Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstone pancreatitis: Biliary tract pathology in relation to time of operation. *Ann Surg* 1981; 194: 305
76. Ertekin C. ,Güloğlu R. ,Taviloğlu K. ,editör. *Acil Cerrahi 2009 Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği. Nobel Tıp Kitabevleri*; s.405-423
77. Howard A. Reber. *Pancreas*. In: Schwartz I. S., editor. *Principles of surgery*.7th ed. International Edition; 1999. p. 1467-1501
78. Wertheimer MD, Norris CS. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 1986; 121: 484-487
79. Mayer AD, Mc Mahon MJ. The diagnostic and prognostic value of peritoneal lavage in patients with acute pancreatitis. *Gynecology and Obstetrics* 85; 160: 507-512
80. Warshaw AL, G Jin. İmproved survival in 45 patients with pancreatic abcess. *Ann Surg* 1985; 202: 408-415
81. Beger HG, Krautzberger W, Bittner R. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 1985; 9: 972-979

82. Warshaw AL: Damage prevention versus damage control in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 104:1216-1219, 1993. Schmidt Jan, Warsaw L. Andrew, A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann. Surg.* January 1992 Vol. 215 No.1 44-56
83. Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, Hartley M, Rowlands P, Garvey C, Hughes M, Neoptolemos J: Management of necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 7: 476-481,2001
84. Howard JM: Cysts of the pancreas, in Howard JM, Jordan GL, Reber HA (eds): *Surgical diseases of the pancreas*. Philadelphia, Lea& febiger, 1987, pp 539-563.
85. Van Sonnenberg E, Wittich GR, et al: Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: Experiences in 101 cases. *Radiology*. 170
86. Yeo CJ: Pancreatic pseudocysts, ascites, and fistulas. *Curr Opin Gen Surg*. 31:173,1994.
87. Özkan K, Özen N, Malazgirt Z: Genel Cerrahi Ders Kitabı. Hacettepe Taş Yayınları, Ankara, 1996, s.464
88. Li CC, Hsu CW, Li CZ, Kuo SM, Wu YC. Successful treatment of a pancreatic pseudocyst accompanied by massive hemothorax: a case report, *J Med Case Rep*. 2015; 9: 295. Published online 2015 Dec 29.
89. Ülkü Bayındır, Cemi Demiroğlu, İsmail Dinç, H.Hüsrev Hatemi, Kaya Kılıçturgay, Aydoğan Öbek, Ahmet Tunalı, İrfan Urgancıoğlu, Nuran Yazıcıoğlu, ED. Aydoğan Öbek. İç Hastalıkları Güneş Kitabevi 4. Baskı S.47-109.
90. Lipsett PA (Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, marker, or more of the same? (!!))*Crit Care Med* 2001;29:1642–1644
91. Hirota M, Nozawa F, Okabe A et al. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000;21:141-146
92. Sharma RA, Ireson CR, Verschoyle RD, Hill KA, Williams ML, Leuratti C et al. Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (5): 1452-1458.

93. Aggarwal B, Bhatt ID, Ichikawa H, Ahn KS, Sethi G, Sandur SK et al. Curcumin — Biological and Medicinal Properties. 7034 book.fm 2006: p. 297-367.
94. Lin JK, Lin-Shiau SY. Mechanisms of cancer chemoprevention by curcumin. Proc Natl Sci Coun Repub China B 2001; 25 (2): 59-66.
95. Wang X, Jiang Y, Wang YW, Huang MT, Ho CT, Huang Q. Enhancing antiinflammation activity of curcumin through O/W nanoemulsions. Food Chemistry 2008; 108: 419-424.
96. Tohda C, Nakayama N, Hatanaka F, Komatsu K. Comparison of anti-inflammatory activities of six curcuma rhizomes: a possible curcuminoid-independent pathway mediated by curcuma phaeocaulis extract. Evid Based Complement Alternat Med 2006; 3 (2): 255-260.
97. Pan, M.H., Huang, T.M., Lin, A.K., 1998, Biotransformation Of Curcumin Through Reduction And Glucuronidation In Mice, Drug Metabolism And Disposition Vol. 27.
98. Pandya, U., Saini, M.K., Jin, G.F., Awasthi, S., Godley, B.F., Awasthi, Y.C., 2000, Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats, Toxicology Letters 115/195-204.
99. Scartezzini, P., Speroni, E., 2000, Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity, Journal of Ethnopharmacology 70/23 – 43.
100. Antunes LM, Darin JD, Bianchi Nde L. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. Pharmacol Res 2001;43(2):145-50.
101. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. Cancer Lett 2005;223(2):181-90.
102. Manson MM, Gescher A, Hudson EA, Plummer SM, Squires MS, Prigent SA. Blocking and suppressing mechanisms of chemoprevention by dietary constituents. Toxicol Lett 2000;112-113:499-505.
103. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of

- thromboxane formation and Ca<sup>2+</sup> signaling. *Biochem Pharmacol* 1999;58(7):1167-72.
104. Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J, Chrul S, Bandorowicz-Pikula J, Sikora E et al. Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. *FEBS Lett* 1998;433(3):287-93.
  105. Gautam SC, Xu YX, Pindolia KR, Janakiraman N, Chapman RA. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer agent curcumin (diferuloylmethane). *Biochem Pharmacol* 1998;55(8):1333-7.
  106. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin. *Life Sci* 2006;78(18):2081-7.
  107. Araujo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa*. *L Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96(5):723-8.
  108. Limtrakul P, Lipigorngoson S, Namwong O, Apisariyakul A, Dunn FW. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 1997;116(2):197-203.
  109. Ahsan H, Parveen N, Khan NU, Hadi SM. Pro-oxidant, anti-oxidant and cleavage activities on DNA of curcumin and its derivatives demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Chem Biol Interact* 1999;121(2):161-75.
  110. Wright JS Predicting the antioxidant activity of curcumin and curcuminoids. *J Mol Struct* 2002;591(1-3):207-17.
  111. Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(10):1967-80.
  112. Piper JT, Singhal SS, Salameh MS, Torman RT, Awasthi YC, Awasthi S. Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30(4):445-56.
  113. Singh AK, Sidhu GS, Deepa T, Maheshwari RK. Curcumin inhibits the proliferation and cell cycle progression of human umbilical vein endothelial cell. *Cancer Lett* 1996;107(1):109-15.

114. Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, Quiles JL, Baro L, Ramirez-Tortosa CL et al. Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;147(2):371-8.
115. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. *Arch Gerontol Geriatr* 2002;34(1):37-46.
116. Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci* 2004;74(8):969-85.
117. Uchiyama, M., Mihara, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*, 86:271-278,1978.
118. Bradford MM (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72: 248-254.
119. Turkyilmaz S, Alhan E, Ercin C, et al. Effects of Enalaprilat on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. *Inflammation* 2007;30(6):205-211.
120. Guice KS, Miller DE, Oldham KT. Superoxide dismutase and catalase: a possible role establishing pancreatitis. *Am J Surg.* 1986; 151:163-9.
121. Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterol.* 1995; 108:1917-22.
122. Tsuji N, Vatanabe N, Okamoto T, Niitsu Y. Specific interaction of pancreatic elastase and leukocytes to produce oxygen radicals and its implication in pancreatitis. *Gut.* 1994; 35:1659-64.
123. Gough DB, Boyle B, Joyce WP. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis. *Br J Surg.* 1990; 77:1256-9.
124. Wang XD, Deng XM, Haraldsen P. Antioxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30:1129-1136.
125. Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Sari R, Gog C, Lonovics J, Takacs T. L-Arginine-induced experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:2003-2009.

126. Czako L, Takacs T, VArgininea IS, Tiszlavicz L, Hai DQ, Hegyi P. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:209-216.
127. Takacs T, Czako L, Jarmay K, Farkas G Jr, Mandi Y, Lonovics J. Cytokine level changes in L-Arginine-induced acute pancreatitis in rat. *Acta Physiol Hung* 1996;84:147-156.
128. Kishino Y, Kawamura S. Pancreatic damage induced by injecting a L-Arginine dose of Arginine. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1984;47:147-155.
129. Tani S, Itoh H, Okabayashi Y, Nakamura T, Fujii M, Fujisawa T. New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of Arginine in rats. *Dig Dis Sci* 1990;35:367-374.
130. Weaver C, Bishop AE, Polak JM. Pancreatic changes elicited by chronic administration of excess L-Arginine. *Exp Mol Pathol* 1994;60:71-87.
131. Dawra R, Sharif R, Phillips P, Dudeja V, Dhaulakhandi D, Saluja AK. Development of a new mouse model of acute pancreatitis induced by administration of L-arginine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Apr;292(4):G1009-18.
132. Yu WG, Xu G, Ren GJ, Xu X, Yuan HQ, Qi XL, Tian KL..Preventive action of curcumin in experimental acute pancreatitis in mouse . *Indian J Med Res*. 2011 Nov;134(5):717-24.
133. Inagaki H, Nakao A, Kurokama T, et al. Neutrophil behaviour in pancreas and liver and the role of nitric oxide in rat acute pancreatitis. *Pancreas* 1997; 15:304-9.
134. Foitzic T, Bassi DG, Schmith J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterol*. 1994; 106(1):207-14.
135. Mikami Y, Takeda KT, Shibuya K, et al. Peritoneal inflammatory cells in acute pancreatitis: Relationship of infiltration dynamics and cytokine production with severity of illness. *Surgery* 2002; 132: 86-92.
136. Nan Fang Yi, Ke Da Xue, Xue Bao. Protective effect of curcumin against methotrexate-induced small intestinal damage in rats. 2008 Jan;28(1):119-21.

137. Jagetia GC, Rajanikant GK; Curcumin Stimulates the Antioxidant Mechanisms in Mouse Skin Exposed to Fractionated  $\gamma$ -Irradiation; *Antioxidants* 2015, 4(1), 25-41.
138. Li H, Cao Y, Liu B, Feng L, Li P. Antagonistic effect of curcumin on lipid peroxidation of rats poisoned by paraquat. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2015 Aug;33(8):609-11.
139. Fan Z, Yao J, Li Y, Hu X, Shao H, Tian X. Anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion by inhibiting the pathway of NF-Kb. (*Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Apr 1;8(4):3451-9. eCollection 2015.
140. Xie MJ, Motoo Y, Su SB, et al. Expression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interferon-gamma in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat. *Pancreas* 2001;22:400-408.
141. Gulcubuk A, Altunatmaz K, Sonmez K, Haktanir-Yatkin D, Uzun H, Gurel A, Aydin S; Effects of curcumin on tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the late phase of experimental acute pancreatitis. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2006 Feb;53(1):49-54.
142. Chen YT, Chen CC, Wang SS, et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:243-247.
143. Hsu CH, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. *Adv Exp Med Biol*. 2007;595:471-80.
144. Zhong K. Curcumin Mediates a Protective Effect Via TLR-4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway in Rat Model of Severe Acute Pancreatitis. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Feb 25.
145. Gulcubuk A, Haktanir D, Cakiris A, Ustek D, Guzel O, Erturk M, Karabagli M, Akyazi I, Cicekci H, Altunatmaz K, Uzun H, Ates K. Effects of curcumin on proinflammatory cytokines and tissue injury in the early and late phases of experimental acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4):347-54.
146. Nabavi SF, Thiagarajan R, Rastrelli L, Daglia M, Sobarzo-Sanchez E, Alinezhad H, Nabavi SM *Curr Top Med Chem*. Curcumin: a natural product for diabetes and its complications. 2015 Jun 19.



147. Yousefi A, Yousefi R, Panahi F, Sarikhani S, Zolghadr AR, Bahaoddini A, Khalafi-Nezhad A. Novel curcumin-based pyrano[2,3-d]pyrimidine anti-oxidant inhibitors for  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase: Implications for their pleiotropic effects against diabetes complications. *Int J Biol Macromol.* 2015;78:46-55.
148. Kucuktulu U, Alhan E. Effects of octreotide on acute pankreatitis of varying severity in rats. *Eur J Surg* 1999;165:891-896.
149. Granados-Castro LF, Rodríguez-Rangel DS, Fernández-Rojas B, León-Contreras JC, Hernández-Pando R, Medina-Campos ON, Eugenio-Pérez D, Pinzón E, Pedraza-Chaverri J. Curcumin prevents paracetamol-induced liver mitochondrial alterations. *J Pharm Pharmacol.* 2016 Jan 15.
150. Al-Rubaei ZM, Mohammad TU, Ali LK. Effects of local curcumin on oxidative stress and total antioxidant capacity in vivo study. 2014 Dec;17(12):1237-41. *Pak J Biol Sci.*
151. Kadasa NM, Abdallah H, Afifi M, Gowayed S. Hepatoprotective effects of curcumin against diethyl nitrosamine induced hepatotoxicity in albino rats. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(1):103-8.
152. Gu Q, Guan H, Shi Q, Zhang Y, Yang H. Curcumin attenuated acute *Propionibacterium acnes*-induced liver injury through inhibition of HMGB1 expression in mice. *Int Immunopharmacol.* 2015 Feb;24(2):159-65. doi: 10.1016/j.intimp.2014.12.005. Epub 2014 Dec 13.
153. Afrin R, Arumugam S, Soetikno V, Thandavarayan RA, Pitchaimani V, Karuppagounder V, Sreedhar R, Harima M, Suzuki H, Miyashita S, Nomoto M, Suzuki K, Watanabe K. Curcumin ameliorates streptozotocin-induced liver damage through modulation of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in diabetic rats. *Free Radic Res.* 2015 Mar; 49(3):279-89. doi: 10.3109 / 10715762.2014.999674. Epub 2015 Jan 28.
154. Galaly SR, Ahmed OM, Mahmoud AM. Thymoquinone and curcumin prevent gentamicin-induced liver injury by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *J Physiol Pharmacol.* 2014 Dec;65(6):823-32.
155. Soliman MM, Abdo Nassan M, Ismail TA. Immunohistochemical and molecular study on the protective effect of curcumin against hepatic toxicity

- induced by paracetamol in Wistar rats. *BMC Complement Altern Med.* 2014 Nov 29;14:457. doi: 10.1186/1472-6882-14-457.
156. Browne WG, Pitchumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol* 2006;12(44):7087-7096.
  157. Yuan Y, Gong Z, Iou K, et al. Effect and mechanism of somatostatin analog on Apoptosis of pancreatic aciner cells in acute pancreatitis in mice. *Gastroenterol Hepatol* 2001;16:683-688.
  158. Murakami H, Nakao A, Kishimoto W, et al. Detection of O<sub>2</sub> generation and neutrophil accumulation in rat lungs after acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 1995;118:547-554.
  159. Zhang F, Yang F, Zhao H, An Y Curcumin alleviates lung injury in diabetic rats by inhibiting NF- $\kappa$ B pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015 Jun 26.
  160. Kumari A1, Tyagi N, Dash D, Singh R. Intranasal curcumin ameliorates lipopolysaccharide - induced acute lung injury in mice. *Inflammation.* 2015;38(3):1103-12.
  161. Aydin MS, Caliskan A, Kocarslan A, Kocarslan S, Yildiz A, Günay S, Savik E, Hazar A, Yalcin F. Intraperitoneal curcumin decreased lung, renal and heart injury in abdominal aorta ischemia / reperfusion model in rat. *Int J Surg.* 2014;12(6):601-5.
  162. Abd Allah ES, Gomaa AM. Effects of curcumin and captopril on the functions of kidney and nerve in streptozotocin-induced diabetic rats: role of angiotensin converting enzyme 1. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015 Oct; 40(10):1061-7. doi: 10.1139/apnm-2015-0145.
  163. ElMahalawayAM. Protective effect of curcumin against experimentally induced aflatoxicosis on the renal cortex of adult male albino rats: a histological and immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jun 1;8(6):6019-30.
  164. Najafi H, Changizi Ashtiyani S, Sayedzadeh SA, Mohamadi Yarijani Z, Fakhri S. Therapeutic effects of curcumin on the functional disturbances and oxidative stress induced by renal ischemia/reperfusion in rats. *Avicenna J Phytomed.* 2015 Nov-Dec;5(6):576-86.
  165. Trujillo J, Molina-Jijón E, Medina-Campos ON, Rodríguez-Muñoz R, Reyes JL, Loredó ML, Barrera-Oviedo D, Pinzón E, Rodríguez-Rangel DS, Pedraza-

- Chaverri J. Curcumin prevents cisplatin-induced decrease in the tight and adherens junctions: relation to oxidative stress. *Food Funct.* 2016 Jan 20;7(1):279-93.
166. He L, Peng X, Zhu J, Liu G, Chen X, Tang C, Liu H, Liu F, Peng Y. Protective effects of curcumin on acute gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015 Apr;93(4):275-82. doi: 10.1139/cjpp-2014-0459. Epub 2015 Jan 20.
167. Sompamit K, Kukongviriyapan U, Nakmareong S, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V. Curcumin improves vascular function and alleviates oxidative stress in non-lethal lipopolysaccharide-induced endotoxaemia in mice. *Eur J Pharmacol.* 2009 Aug 15;616(1-3): 192-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.014.