

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

RATLARDA DENEYSEL AKUT NEKROTİZAN PANKREATİTTE KLOTRİMAZOLÜN
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARİF BURAK ÇEKİÇ

TRABZON – 2011

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

RATLARDA DENEYSEL AKUT NEKROTİZAN PANKREATİTTE KLOTRİMAZOLÜN
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARİF BURAK ÇEKİÇ

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Etem ALHAN

TRABZON - 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
ÖZET	III
SUMMARY	IV
TABLolar ÇİZELGESİ	V
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	VI
KISALTMALAR	VII
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas embriyolojisi	3
2.2. Pankreas anatomisi	4
2.2.1. Pankreasın bölümleri	5
2.2.1a Baş	5
2.2.1b. Unsınat proses	5
2.2.1c. Boyun	6
2.2.1d Gövde	6
2.2.1e. Kuyruk	6
2.2.2. Pankreasın kanlanması	6
2.2.3. Pankreasın kanalları	8
2.2.4. Pankreasın lenfatikleri	8
2.2.5. Pankreasın inervasyonu	9
2.3. Ratlarda pankreas anatomisi	9
2.4 Pankreas histolojisi	9
2.5 Pankreas fizyolojisi	10
2.6 Akut Pankreatit	11
2.6.1 Akut Pankreatit etiyolojisi	13
2.6.2 Akut Pankreatit patogenezi:	13
2.6.3 Akut pankreatit kliniği	20
2.6.4. Laboratuvar bulguları	21
2.6.5 Görüntüleme yöntemleri	23

2.6.6. Prognostik kriterler	24
2.6.7 Akut pankreatit tedavisi	26
2.6.8 Akut pankreatitin komplikasyonları	27
2.7 Deneysel pankreatit modelleri	29
2.8 Klotrimazol	30
3. MATERYAL VE METOD.....	32
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	51
6. KAYNAKLAR	55

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada serulein ve glikodeoksikolik asit ile oluşturulan deneysel akut nekrotizan pankreatit(ANP) modelinde klotrimazolün(KLT) pankreatitin sistemik etkileri ile pankreas dokusu ve pankreatik mikrosirkülasyon üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr. arasında değişen 64 erkek Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar 5 gruba ayrıldı. Grup 1 (sham+ salin, n=10), Grup 2 (sham+ KLT, n=16), Grup 3 (sham+ PEG, n=6), Grup 4 (ANP+ salin, n=16), Grup 5 (ANP+ KLT, n=16). Pankreatit, ratlara intravenöz yolla serulein ve biliopankreatik kanala glikodeoksikolik asit infüzyonu ile oluşturuldu. Tedavi grubuna pankreatit indüksiyonundan 6 saat sonra klotrimazol uygulandı. 24. saat sonunda pankreatik kan akımı ortogonal polarizasyon spektrometre yöntemi ile ölçüldükten sonra sakrifiye edilen ratlardan arteriyel kan gazı, IL-6 ve biyokimyasal parametreler için kan örnekleri alındı. Bronkoalveolar lavaj(BAL) uygulanarak BAL LDH için örnek temin edildi. Histopatolojik inceleme ve MPO ile MDA aktivitesi ölçümü için akciğer ve pankreas dokuları alındı. Histopatolojik ise inceleme gruplardan habersiz bir patolog tarafından yapıldı. Pankreas dokusundaki nekroz, ödem ve granülosit infiltrasyonu değerlendirildi.

Bulgular: Pankreatik doku mikrosirkülasyon düzeyleri klotrimazol verilen gruplarda daha yüksek bulundu ($p<0.005$). Pankreatik dokunun histopatolojik analizinde pankreatik dokudaki ödem ve nekroz açısından klotrimazol tedavisi ile azalma tespit edildi ($p<0.005$). Ortalama serum BUN, ALT, IL-6 ve kalsiyum değerleri ile ortalama kan basıncı ve saatlik idrar volümleri klotrimazol ile tedavi edilen grupta anlamlı olarak düzelmiş bulundu ($p<0.005$). Akciğer ve pankreas dokularında ölçülen MPO ve MDA değerlerinde klotrimazol tedavisi ile anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0.005$).

Sonuç: Bu çalışmada klotrimazolün ratlarda akut nekrotizan pankreatitte yararlı etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut nekrotizan pankreatit, klotrimazol, deneysel

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to investigate the influence of clotrimazole on the systemic effects of pancreatitis and effects on pancreatic tissue and microcirculation on acute necrotizing pancreatitis (ANP) induced by cerulein and glycodeoxycholic acid in rats.

Material and Methods: Sixty four male Sprague Dawley rats weighing 300-350 g were used. The rats were divided into five experimental groups. Group 1 (sham+ saline, n=10), Group 2 (sham+ KLT, n=16), Group 3 (sham+ PEG, n=6), Group 4 (ANP+ saline, n=16), Group 5 (ANP+ KLT, n=16). The acute pancreatitis was induced by an intravenous infusion of cerulein and a standard infusion of glycodeoxycholic acid into the biliary-pancreatic duct. Six hours after the induction of pancreatitis clotrimazole was given to treatment group. At the end of the experimental time pancreatic blood flow was measured with orthogonal polarisation spectrometry and then blood samples were obtained from the sacrificed rats for blood gases analysis, IL-6 and biochemical parameters. The bronchoalveolar lavage was performed and samples were obtained for BAL LDH. The left lung and pancreas were harvested for the measurements of MPO and MDA levels and histopathological evaluations. The histopathological evaluations were done by pathology specialist not informed about evaluated groups. The edema, inflammation and necrosis of pancreas were assessed.

Results: Pancreatic tissue microcirculation levels were higher in the clotrimazole group ($p<0.005$). In the histopathologic evaluation clotrimazole decreased pancreatic edema and necrosis ($p<0.005$). Serum BUN, ALT and calcium levels and mean blood pressure and urine volume was improved with clotrimazole treatment ($p<0.005$). The use of clotrimazole decreased MPO and MDA levels in the lung and pancreatic tissue ($p<0.005$).

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

Key Words: Acute necrotising pancreatitis, clotrimazole, experimental

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo 1: Akut Pankreatit Sınıflaması	11
Tablo 2: Akut Pankreatit Nedenleri	13
Tablo 3: Hiperamilazemi yapan nedenler	22
Tablo 4: Ranson kriterleri	25
Tablo 5: Pankreatit şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Schmidt kriterleri	35
Tablo 6: Kan basıncı, idrar volümü, kan biyokimya, IL-6 ve kan gazı değerleri....	37
Tablo 7: Pankreas dokularının patolojik incelemesi	47
Tablo 8: Akciğer ve pankreasta MPO ve MDA değerleri	48
Tablo 9: Pankreas dokusu mikrosirkülasyon düzeyleri	50

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: Klotrimazolün moleküler yapısı	31
Şekil 2: 24. saatteki ortalama kan basıncı değerleri	36
Şekil 3: Serum glukoz değerleri	38
Şekil 4: Serum amilaz değerleri.....	38
Şekil 5: Serum BUN değerleri.....	39
Şekil 6: Serum kreatinin değerleri	40
Şekil 7: Serum ALT değerleri.....	40
Şekil 8: Serum kalsiyum değerleri.....	41
Şekil 9: Arteriyel pO ₂ değerleri.....	42
Şekil 10: Arteriyel pCO ₂ değerleri.....	42
Şekil 11: Arteriyel pH değerleri.....	43
Şekil 12: Serum LDH değerleri	44
Şekil 13: BAL LDH değerleri.....	44
Şekil 14: Ratlarda saatlik idrar volümleri.....	45
Şekil 15: Serum IL-6 değerleri	46
Şekil 16: Pankreas dokusunun histopatolojik incelemesi	47
Şekil 17: MPO ve MDA değerlerinin gruplara dağılımı	49
Şekil 18: Pankreas dokusu mikrosirkülasyon düzeyleri	50

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

ANP :	Akut nekrotizan pankreatit
KLT :	Klotrimazol
ERCP :	Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi
TAP :	Tripsinojen aktivasyon peptid
SPINK 1 :	Serin proteaz inhibitör kazal tip 1
SOR :	Serbest oksijen radikalleri
NF- $\kappa\beta$:	Nükleer Faktör- $\kappa\beta$
SIRS :	Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
PAF :	Platelet aktivatör faktör
TNF- α :	Tümör Nekrozis Faktör- α
CRP :	C- reaktif protein
ARDS :	Adult Respiratuvar Distres Sendromu
ALT :	Alanin amino transferaz
AST :	Aspartat amino transferaz
LDH :	Laktat dehidrogenaz
BUN :	Kan üre azotu
AC :	Akciğer
USG :	Ultrasonografi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MRG :	Manyetik rezonans görüntüleme
MRCP :	Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
APACHE :	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

IL-6 :	İnterlökin- 6
ELISA :	Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay
PBS :	Phosphate buffered salin
BAL :	Bronkoalveoler lavaj
MDA :	Malonildialdehit
MPO :	Myeloperoksidaz
PEG :	Polietilen glikol
PRV :	Perivasküler infiltrasyon
FKD :	Fonksiyonel kapiller dansite
TVD:	Total vasküler dansite

GİRİŞ

Akut pankreatit, çeşitli çevre dokular veya uzak organ sistemleri tutulumu ile beraber seyredabilen pankreasın akut inflamatuvar bir sürecidir(1). Akut pankreatit klinikte karşılaşılan güç bir problemdir ve mortalite oranı ortalama %10 civarındadır(2). Akut ödematöz pankreatitten öldürücü infekte pankreatik nekroza kadar değişik şiddetlerde görülebilir. Çoğu hastada orta düzeyde, kendi kendisini sınırlar şekildedir ve prognozu iyidir. Pankreatik nekroz ile karakterize ve uzak organ yetmezliği olan % 10-20 hasta grubunda ise mortalite % 40' a kadar çıkabilmektedir(3).

Akut pankreatit, etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber sindirim enzimlerinin prematür hücre içi aktivasyonu ile birlikte primer asiner hücre ölümünden kaynaklanır. Proteaz, amilaz, lipaz, fosfataz ve elastaz gibi aktive edilmiş enzimlerin parankim içine salınımı, pankreasın ve çevre organların kendi kendisini sindirmesine yol açar. Hasar gören asiner hücrelerden açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ve lökositlerden salınan mediatörler ile sitokinler akut pankreatitin ilerlemesinde ve uzak organ işlev bozukluğunda önemli rol alırlar.

Akut nekrotizan pankreatit (ANP) aşırı lokal inflamatuvar yanıtın neticesinde sistemik inflamatuvar cevap sendromu, sepsis ve multipl organ yetmezliğine neden olabilen ağır bir klinik tablodur. ANP'te mikrosirkülasyon bozuklukları, inflamatuvar hücreler ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimler, bakteriyel translokasyon ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucunda pankreatitin şiddeti artmaktadır. ANP'te gelişen mikrosirkülasyon bozukluklarında; vasküler permeabilite artışı, iskemi, intravasküler koagülasyon, yetersiz kapiller ve venöz drenajın yanında özellikle de kapiller staz etkili olmaktadır. Bunun sonucu olarak da ANP progresyonunda mikrosirkülasyon bozukluklarının önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir(4).

Klotrimazol (KLT) uzun süredir fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılan bir imidazol türevidir. Klotrimazolün ayrıca TNF- α tarafından indüklenen adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltması yolu ile inflamasyonu ve inflamasyonun indüklediği anjiogenezi baskılayıcı etkileri gösterilmiştir(5). Klotrimazol bu etkilerini hücre içi sinyal iletim yollarındaki önemli rol oynayan intrasellüler kalsiyumun azalmasını sağlayarak göstermektedir. Klotrimazol inflamasyonda önemli rol oynayan NF- κ B aktivasyonunu inhibe etmektedir.

Biz bu bilgiler ışığında sıçanlarda serulein ve glukodeoksikolik asit ile oluşturulan deneysel akut nekrotizan pankreatit modelinde klotrimazolün pankreatitin sistemik etkileri ile pankreas dokusu ve pankreatik mikrosirkülasyon üzerindeki etkisini ortogonal polarizasyon spektral görüntüleme, histopatolojik ve biyokimyasal parametreler yardımıyla araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

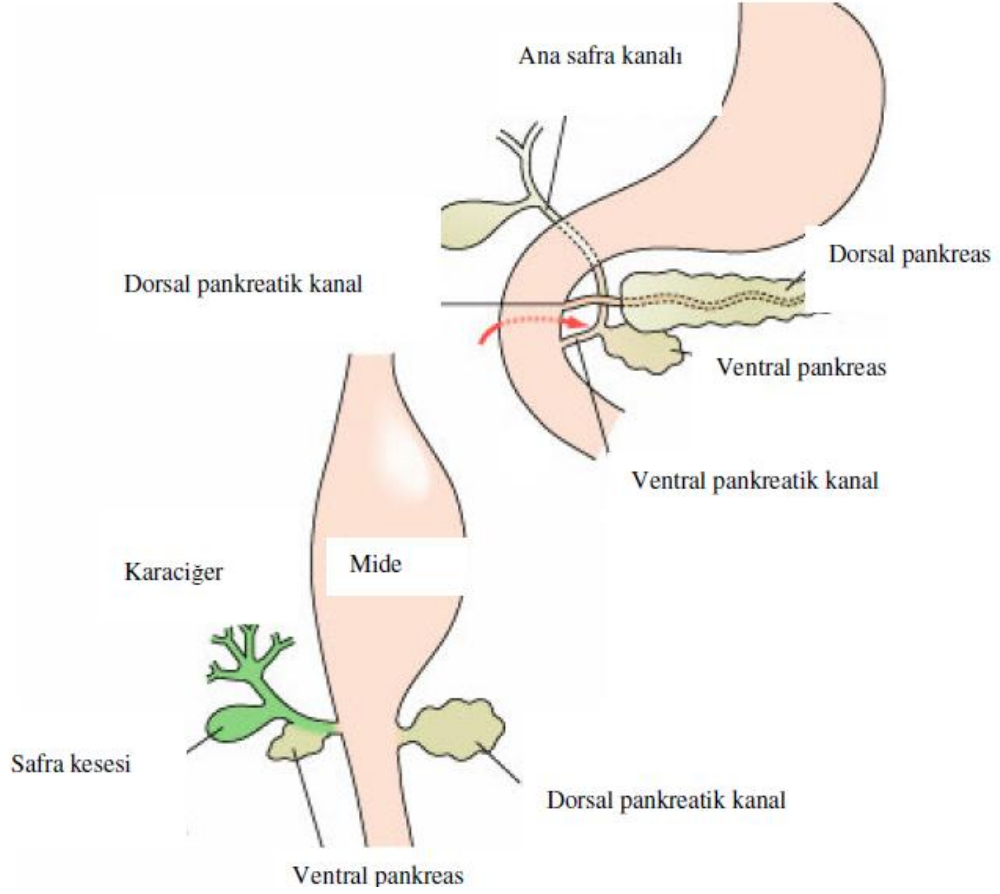
Pankreas varlığı çok eski yıllardan beri bilinen ancak tam anlamıyla keşfi uzun yıllar almış olan hem ekzokrin hem de endokrin salgılama görevi bulunan bir organdır.

Tarihte ilk kez Herophilus M.Ö 300 yıllarında pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, organ Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir. Bu isim organın kemik veya kıkırdak doku içermemesinden dolayı seçilmiştir. 1642 yılında Alman Doktor Johann Wirsung tarafından Wirsung kanalı tarif edilmiştir. 1720 yılında Vater tarafından kanalın duodenuma açılım şekli ortaya konulmuştur. 1734 yılında ise İtalyan anatomist G.D Santorini tarafından kendi ismi ile anılan aksesuar kanal tanımlanmıştır(6).

2.1. Pankreas embriyolojisi

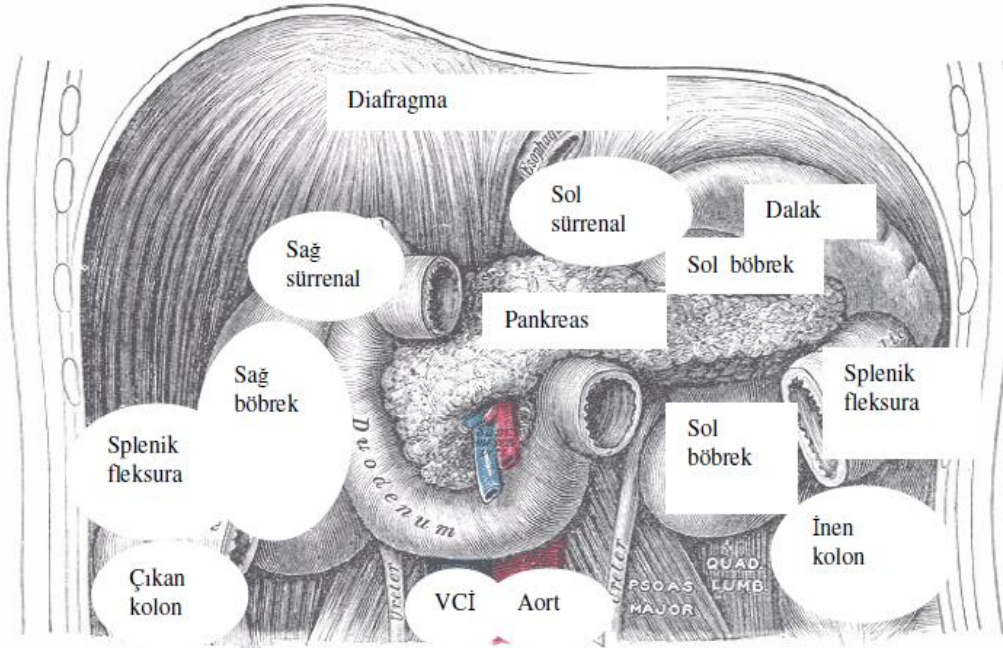
Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında ön barsağın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak oluşur. Embriyolojik hayatın 37. gününde her iki çıkıntı da sırasıyla 90 ve 270 derecelik açıyla sağa döner ve yaklaşık 6. hafta içinde ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında birbiriyle birleşir. Daha sonra duodenum saat yönünde döndükçe pankreas da sola kayar. Erişkinde sadece başın kaudal kısmı ve processus uncinatus ön pankreastan kaynaklanır. Başın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk dorsal pankreastan köken alır. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir ve ana pankreas kanalını (Wirsung) oluşturur. Küçük bir kısım aksesuar kanal (Santorini) olarak kalır. İnsanların %5-10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreas bölgelerinin çoğu Santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır (6) (Resim 1).

Resim 1. Pankreasın embriyolojik gelişimi (6)



2.2. Pankreas anatomisi

Pankreas, retroperitoneal bölgede 1. ve 2. lomber vertebra hizasında yer alan, karın arka duvarını sağdan sola ve hafifçe aşağıdan yukarıya doğru çaprazlayarak duodenal kavisin medial kenarından dalak hilusuna kadar uzanan bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90 gr ağırlığında, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır. İnférieur vena cava, aorta, splenik ven, sol adrenal bezin önünde yer alır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir(7).



2.2.1. Pankreasın bölümleri

Pankreas anatomik olarak 5 kısımda incelenir. Bu kısımlar baş, boyun, gövde, kuyruk ve processus uncinatus olarak ayrılmıştır(9).

2.2.1a Baş: Duodenum kavsi içinde, ikinci lomber vertebranın hemen sağında yer alır.

Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları ve vena kava inferior yer alır. Yukarıda portal veneden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

2.2.1b. Unsinat proses: Portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte unsinat proses superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Unsinat proses her insanda olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir.

2.2.1c. Boyun: Boyun kısmı pankreasın en kısa parçasıdır ve 1.5 – 2.5 cm. uzunluğundadır.

Boynun üst sınırında koledok kanalı, vena porta ve hepatik arter hepatoduodenal ligamanın içine girer. Arkasında süperior mesenterik ven ile splenik ven birleşerek vena portayı oluşturur. Burası ile pankreas arasında genellikle dallar yoktur. Boyun kısmı pankreas başı kanserinde pankreatikoduodenektomi operasyonu sırasında genellikle transekte edilir.

2.2.1d Gövde: Pankreasın gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift periton tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.

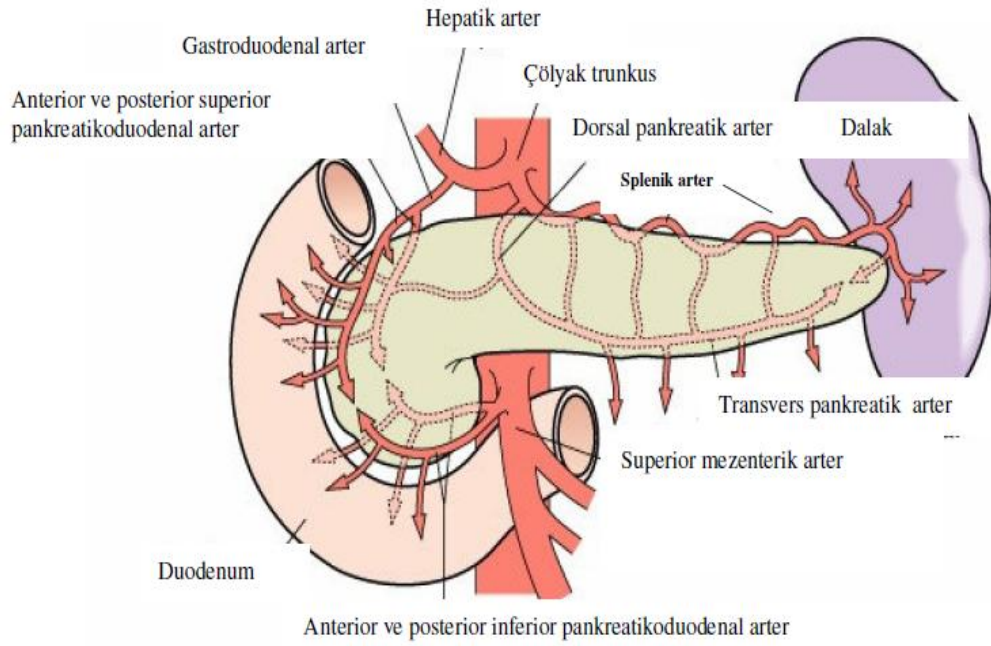
2.2.1e. Kuyruk: Pankreas gövdesinin devamıdır, daha mobildir ve genellikle splenorenal ligaman içinde dalak hilusuna ulaşır(8).

2.2.2. Pankreasın kanlanması

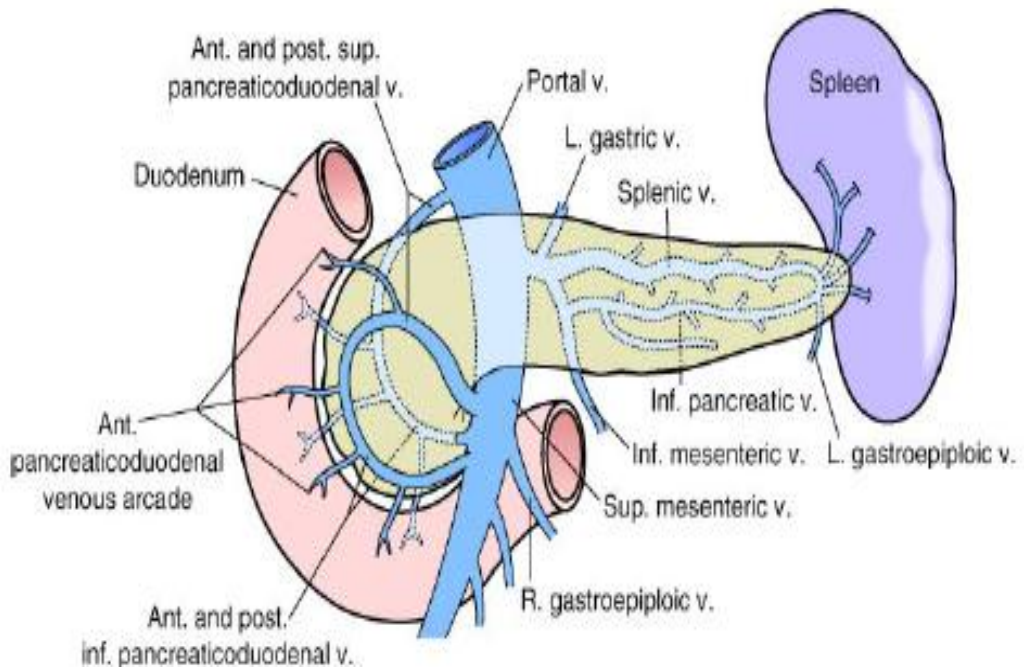
Pankreas arteriyel kanlanması esas olarak çölyak trunkus ve süperior mezenterik arterin dallarından gelir. Pankreas başının kanlanması duodenum ile ortak olup gastroduodenal arterin dalı olan süperior anterior ve posterior pankreatikoduodenal arter ve bu arter ile birleşen süperior mezenterik arterin dalı olan inferior anterior ve posterior pankreatikoduodenal arter ile olmaktadır. Gövde ve kuyruk kısmının arteriyel kanlanması ise, dorsal pankreatik arter sağlamaktadır. Dorsal pankreatik arter % 40 splenik arterden, % 22 çölyak arterden, % 14 süperior mezenterik arterden, % 12 ise ana hepatik arterden çıkmaktadır(9) (Resim 3). Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyrediler. Superior

pankreatikoduodenal ven vena portaya, inferior pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür.

Resim 3. Pankreas arterleri (9)



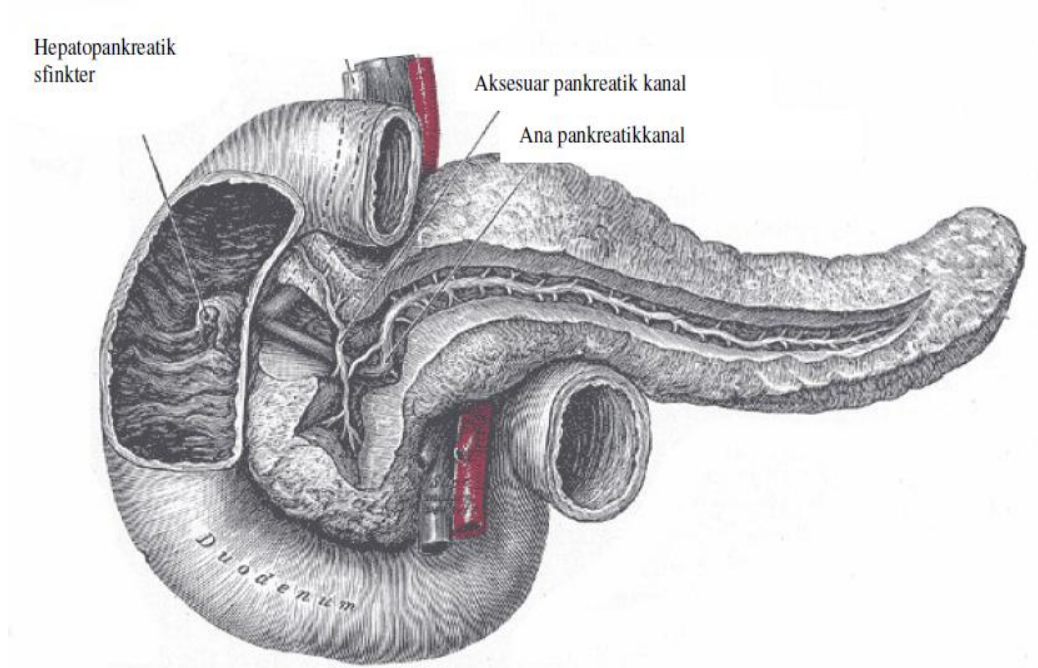
Resim 4. Pankreas venleri (9)



2.2.3. Pankreasın kanalları

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır (Resim 5). %10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung küçük veya yoktur(9).

Resim 5. Pankreas kanalları (8)



2.2.4. Pankreasın lenfatikleri

Pankreasın lenfatik drenajı birden çok lenf noduna olmaktadır. Baş ve unsinat proces subpilorik, portal, mezenterik, mezokolik ve aorta-kaval lenf nodlarına drene olur. Gövde ve kuyruk kısmı çölyak, aorta-kaval, mezenterik ve mezokolik lenf nodları ve splenik hilusa doğru drene olmaktadır(6).

2.2.5. Pankreasın inervasyonu

Pankreas splanknik sinirlerle sempatik, vagus yolu ile parasempatik inervasyona sahiptir. Sinirler genellikle damarları izlerler. Splanknik sinirler aynı zamanda çölyak pleksus ve ganglionlardan geçen visseral afferent ağrı liflerini taşırlar(6).

2.3. Ratlarda pankreas anatomisi

Ratlarda pankreas dalak ile midenin büyük kurvaturunun alt bölümü, duodenum kavsi ve ileumun üst kısmı arasında mezenter içerisinde yayılmış loblar halinde yer alır. Ratlarda pankreas, intraperitoneal bir organdır ve gevşek bir yapıya sahiptir. İki daldan oluşmuştur; baş kısmı duodenum kavsi içinde yer alırken, splenik kısım midenin büyük kurvaturunun alt kısmından dalak hilusuna kadar uzanır. Ratlarda safra kesesi yoktur. Karaciğerin çeşitli loblarından gelen safra kanalları, tek bir duktus (duktus koledokus) oluşturarak birleşirler. Safra kanalı duodenuma gelmeden önce bir süre pankreasta yol alır ve bu sırada pankreastan gelen ortalama 10-12 kanal burada safra kanalına açılır. Daha sonra ortak ve tek kanal halinde biliopankreatik kanal adıyla duodenuma dökülür(10). Bu kanal tam duodenuma girdiği yerden bağlanınca, pankreas sıvısı duodenuma geçemez ve pankreas kanallarına safra reflüsü olabilir.

2.4 Pankreas histolojisi

Pankreas 60-160 gr ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten endokrin ve ekzokrin bir salgı organıdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir.

Dış kısmı gevşek ve ince bir kapsül ile sarılı olan pankreasın ekzokrin ünitesi birleşik tubuloalveoler biçimli olup seröz salgı yapar. Ribozomdan zengin bazal sitoplazma bazofilik boyanır. Salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplazmada toplanır. Bu bölüm asidofilik boyanır. Asinüsü takip eden interkalar duktus tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Hücrelerin apikalinde komşu hücrelerin membranları arasında zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi bağlantı kompleksleri bulunur. Pankreasın her iki kanalı

da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle döşelidir. Arada goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de yer alır.

İnsan ekzokrin pankreası su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elastaz ve amilazdır. Salgı başta sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanalları oluşturan hücreler tarafından üretilir. Asinüslerde az miktarda, proteinden zengin sıvı üretilirken interkalar kanal hücrelerinde sodyum ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılanır. Pankreas salgısı duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafından üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik inervasyonu da salgılamada önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini stimüle eder(11).

2.5 Pankreas fizyolojisi

Pankreas, hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Endokrin sekresyon, Langerhans adacıklarından salgılanır. Langerhans hücrelerinin %60-80'ini oluşturan beta hücreleri insülin, %10-20'ini oluşturan alpha hücreleri glukagon salgılar. Delta hücreleri ise hücrelerin yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgılanmasından sorumludur.

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8.0= 8.3) ekzokrin salgısı vardır. Bu salgı 20'den çok sindirim enzimini içerir. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar sodyum ve potasyum olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyonlar ise klor ve magnezyumdur. Ekzokrin salgının akım hızı artıkça bikarbonat konsantrasyonu artarken, klor azalır. Pankreastan salgılanan bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan asit kimusun nötralize edilmesinde de önemli rol oynar. Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0.3 mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin %90'ını enzimler ve proenzimler oluşturur. Pankreas ekzokrin salgısı protein, karbonhidrat ve yağların sindirimini sağlayan enzimleri içerir. Proteolitik enzimler ise tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleazdan ibarettir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsindir. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipolipeptidaz

peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitleri parçalar. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Karbonhidratları parçalayan enzim amilazdır. Bu enzim karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzimleri ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır. Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentezlendiklerinde inaktif formdadırlar. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini sindirebilirler. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgırlar. Öteki proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için, tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanır, pankreasın hasarlı kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta akut pankreatit gelişir.

Pankreasın ekzokrin salgısı hormonal ve sinirsel olarak iki yolla kontrol edilir. Hormonal kontrolde duodenum ve proksimal jejunumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol oynar. Sinirsel uyandan ise nervus vagus sorumludur. Vagal uyarı sekretin ve kolesistokinin salgısını artırır. Vagus aynı zamanda mideden asit salınımı yoluyla dolaylı olarak ekzokrin pankreas salgısı üzerine etkilidir(12).

2.6 Akut Pankreatit

Akut pankreatit, çeşitli çevre dokular veya uzak organ sistemleri tutulumu ile beraber seyredabilen pankreasın akut inflamatuvar bir süreci olarak tanımlanabilir. Bu süreç pankreasın kendi enzimlerinin interstisyel aralığa sızması ve aktive olmasıyla, bezin kendisini sindirimi (otodigesyon) sonucu gerçekleşmektedir.

Gelişen teknoloji, tanı olanaklarının artması ve destek tedavi modalitelerinin geliştirilmesine karşın akut pankreatit günümüzde de yüksek oranda morbidite ve şiddetli vakalarda mortalite ile seyretmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 300.000 vaka görülmekte ve bu vakaların %10- 20 kadarı ağır formda görülmektedir(13).

Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Kadınlarda etiyolojik faktör olarak safra taşları çok önemli olmasına rağmen erkeklerde aşırı alkol tüketimi daha önemlidir. Akut

pankreatit en sık 50–70 yaşları arasında görülür. Akut alkolik pankreatit erkeklerde daha fazla ve daha erken yaşlarda ortalama 30–45 yaşlarında görülür(14).

Akut pankreatitin ilk doğru tanımlanması 1889 yılında Fitz tarafından yapılmıştır(15). Günümüzde ise akut pankreatitin kliniği hakkında en kullanışlı ve en yaygın kabul edilmiş sınıflandırma 1992 yılında Atlanta’da yapılmıştır(Tablo 1)(1). Akut pankreatit patolojik olarak ise ödematöz akut pankreatit, fokal yağ nekrozu veya nekroz içeren ödematöz pankreatit, nekrotik hemorajik pankreatit, süpüratif pankreatit olarak sınıflandırılabilir(16).

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(17).

Tablo 1. Akut pankreatit sınıflaması (16)

Tanımlama	Açıklama
Hafif Akut Pankreatit	Pankreasın minimal uzak organ disfonksiyonu ve sorunsuz iyileşme ile seyreden akut inflamasyonu
Ağır Akut Pankreatit	Organ yetmezliği ve/ veya nekroz, abse, psödokist gibi lokal komplikasyonlarla ilişkili akut pankreatit
Akut sıvı koleksiyonu	Akut pankreatitin erken safhasında pankreas içinde veya etrafında granülasyon veya fibroz doku duvarı olmaksızın sıvı koleksiyonu
Pankreatik nekroz	Peripankreatik yağ nekrozu ile ilişkili diffüz veya lokal parankim nekrozu
Psödokist	Granülasyon veya fibröz doku duvarı ile kaplı pankreatik sıvı koleksiyonu
Pankreatik abse	Çok az veya hiç pankreatik nekroz alanı içeren genelde pankreasın yakınında bulunan intraabdominal püy koleksiyonu

2.6.1 Akut Pankreatit etiyojisi

Akut pankreatite neden olan birçok faktör olmasına rağmen safra taşları ve alkolizm tüm vakaların %70- 80'inden sorumludur(Tablo 2)(16).

Tablo 2. Akut Pankreatit Nedenleri (16)

Safra taşları

Alkolizm

Metabolik nedenler

Hipertrigliseridemi

Hiperkalsemi

Genetic mutations

Hereditör pankreatit

Kistik fibrozis

Otoimmün pankreatit

Pankreas divisum

İlaçlar

Azatioprin

6-Merkaptopürin

Pentamidin

Didanozin

Sülfonamidler

Valproik asit

Furosemid

Aminosalisilatlar

Metronidazol

Asetaminofen

Toksinler

Organofosfat insektisidler

Akrep zehri

Travma

ERCP

İnfeksiyonlar

Virüsler:

Sitomegalovirus

Kabakulak

Kızamıkçık

Coxsackie virüs B

Hepatit A, B ve non-A, non-B

Bakteriler:

Klebsiella spp.

E. coli

Mikobakterium tuberculosis (AIDS)

Mikobakterium avium complex (AIDS)

Funguslar:

Cryptosporidium spp.

Cryptococcus spp.

Candida spp.

Parazitler:

Ascaris lumbricoides

Clonorchis sinensis

İskemi

Tümörler

İdiopatik

Akut pankreatit vakalarının % 30-75'inde bilier sistem taşı saptanmasına rağmen safra taşı olan hastaların sadece %3-8'inde akut pankreatit gelişmektedir (16,18). Safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi ilk defa 1901 yılında Opie tarafından tariflenmiştir. Ancak safra taşlarının hangi mekanizmayla akut pankreatit yaptığı kesin olarak bilinmemektedir. Opie, ortak kanal teorisinde, safra taşlarına bağlı obstrüksiyon sonucu pankreatik duktal sisteme safra reflüsü geliştiği ve akut pankreatite yol açtığı, bir diğer yazısında da safra taşının, ödem ve inflamasyonun pankreatik kanal obstrüksiyon yaptığı ve safra reflüsü olmadan akut pankreatite yol açtığını ileri sürmüştür(3,19).

Başka bir görüşe göre ise, Acosta ve Ledesma akut pankreatit geçiren hastaların dışkılarında safra taşlarını sık saptamaları nedeniyle safra taşı migrasyonunun ve papillada geçici tıkanmanın önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre safra

kesesi içindeki taşların birden çok ve küçük olması, sistik kanalın geniş olması, koledokta taş bulunması, koledok ile Wirsung kanalları arasındaki açının geniş olması ve ortak kanalın ortalama 5 mm.'den uzun olması akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul edilmektedir (20,21).

Kronik alkoliklerin yaklaşık %5-10'unda akut pankreatit atakları gelişmektedir. Alkolün hangi mekanizmalarla pankreatite neden olduğu tam bilinmemektedir. Oddi sfinkterinde spazm ve pankreatik salgıyı artırarak duktal hipertansiyona yol açtığı, pankreas kanallarının geçirgenliğini değiştirdiği, pankreatik salgıda protein konsantrasyonunu artırarak kanalları protein tıkaçlarıyla tıkadığı, golgi kompleksinde sindirim ve lizozomal enzimleri ayıran mekanizmaların bozulmasıyla uygunsuz olarak pankreas enzimlerini aktive ettiği gibi teoriler ileri sürülmektedir. Ayrıca pankreas asiner hücreleri üzerine doğrudan toksik etkili olduğu da gösterilmiştir(6,7,22,23).

Hipertrigliserideminin pankreatite nasıl yol açtığı net olarak bilinmemekle birlikte 1000 mg/dl üzerindeki trigliserid düzeyleri akut pankreatite neden olabilir. Hipertrigliseridemi akut pankreatitli olguların % 1-7'sinde etiyolojik faktördür. Serum trigliseridlerinin artışında pankreatik lipazın etkisi ile ortaya çıkan serbest yağ asitleri pankreas dokusu ve pankreas mikrosirkülasyonuna zarar vererek akut pankreatite neden olmaktadır(24,25).

Hiperkalsemi pankreatitin nadir bir nedenidir ve genellikle hiperparatiroidi ile ilişkilidir. Hiperkalseminin pankreatite yol açma mekanizması kalsiyumun indüklediği tripsinojen aktivasyonu ve parankimal otodigesyondur. Ayrıca kalsiyumun stimule ettiği ekzokrin salgının artışı sonucu pankreas kanalında biriken kalsiyum presipitatlarının oluşturduğu duktal obstrüksiyon da etkilidir(6).

Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP) uygulanan hastaların % 1-5'inde akut pankreatit gelişebilmektedir. % 90 oranında hafif seyreden bu pankreatitin sebebi muhtemelen kanala uygulanan basınçlı kontrast maddenin neden olduğu barotravma, tekrarlayan enjeksiyonlar ve uygulanan stentlerdir(26).

Duktal obstrüksiyon yapan periampüller tümörlerde ilk başvuru akut pankreatit olabilir. İnfeksiyonlardan kabakulak, coxsackie virüsleri ile ascaris gibi parazitler pankreas kanalını tıkararak akut pankreatite neden olabilir.

Bunların haricinde hipotermi, gebelik, böbrek transplantasyonu ve bazı ilaçların kullanımı durumunda da akut pankreatit gelişebilir. Tüm bu nedenlere rağmen vakaların yaklaşık %25'nde belirli bir neden saptanamayabilir. Birçok çalışmada idiopatik pankreatit

üçüncü en sık pankreatit nedeni olarak görülmektedir. İki geniş çalışmada mikroskopik safra taşlarının (mikrolitiazis) varlığı idiyopatik pankreatit nedeni olarak saptanmıştır(27,28).

2.6.2 Akut Pankreatit patogenezi:

Chiari, yaklaşık yüzyıl önce akut pankreatit nedeniyle ölen bir hastanın otopsi sonrası hastalığı, organın kendi sentez ettiği sindirim enzimlerine karşı yenilgisi olarak tanımlamıştır (29). Akut pankreatit patogenezi günümüzde hala net olarak anlaşılamamıştır. Pankreasın anatomik olarak yerleşiminin ulaşılması güç bir alanda bulunması, tanı sırasında hücresel yıkımın üzerinden zaman geçmiş olması ve hastalığın yüksek düzeyde komplikasyon barındırması nedeniyle insan çalışması yapılamamaktadır. Deneysel araştırmalarda hayvanlar üzerinde oluşturulan akut pankreatit modellerinin insanlarda görülen akut pankreatit ile tam olarak örtüşmemesine rağmen hücre içinde erken dönemdeki yapısal ve biyokimyasal değişikliklerin benzerlikler gösterdiği düşünülmektedir.

Akut pankreatitin pankreasın kendi enzimleri tarafından sindirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalığın patogenezi klinik ve deneysel gözlemlere göre çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlar;

a. Obstrüksiyon sekresyon teorisi:

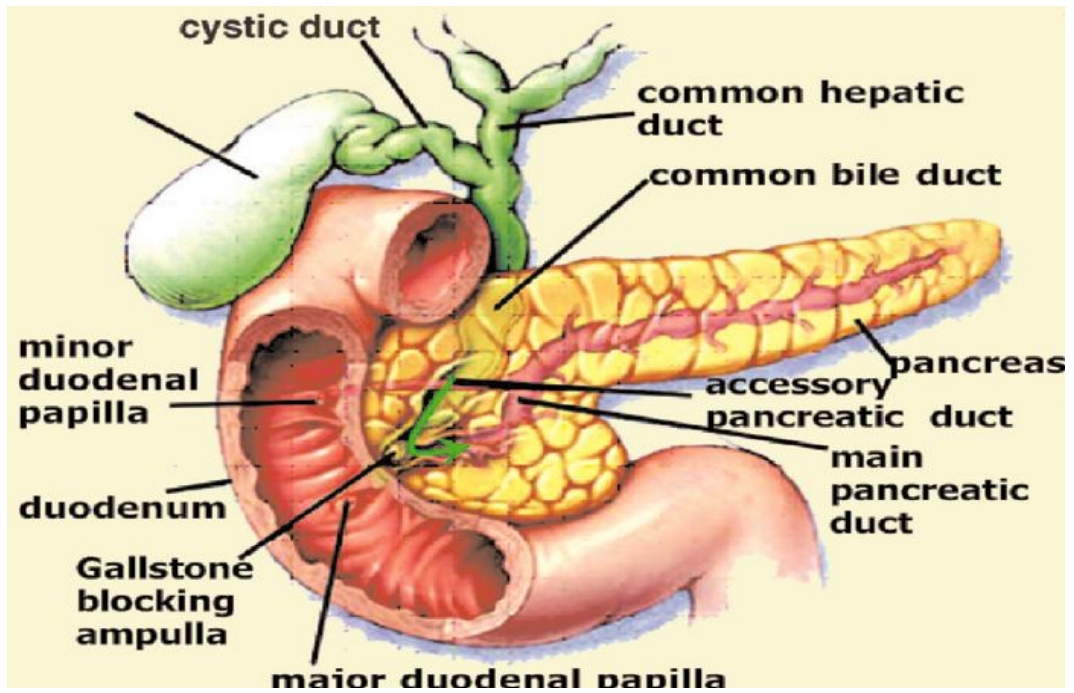
Duktal basınç artışı ve buna bağlı duktal yırtılma neticesinde pankreatik enzimlerin parankime sızması ile olmaktadır. Hayvanlarda pankreatik kanalın bağlanması, insandaki ödematöz pankreatite benzer tablo oluşturur. Ancak bu durum kendini sınırlar niteliktedir ve kısa sürede düzelebilir. Pankreas salgısının uyarılması ile birlikte kısmi kanal tıkanıklığı oluşturulduğunda çok daha şiddetli pankreas inflamasyonu ortaya çıkar. Bu teorinin içeriği göz önünde bulundurulacak olursa, biliyer ve alkolik pankreatitin oluş mekanizmasıyla bağlantılı olabileceği düşünülebilir(7,30).

b. Ortak kanal teorisi:

Bu teori ampulla vaterinin tıkanması ile safranin pankreatik kanala reflüsünün kanal geçirgenliğini arttıracak ve pankreatik enzimlerin parankime geçerek pankreatite yol açabileceğini savunmaktadır(Resim 6). İnfekte safra, lesitin ve dekonjuge safra tuzlarını

içerir. Pankreatik sıvıda bulunan fosfalipaz A1 lesitini izolesitine çevirir. Pankreatik hasarın temelinde bu mekanizmanın yattığı savunulmaktadır (7,16,30). Akut pankreatit geçirmiş hastaların radyolojik incelemelerinde %52-67 oranında, safranın pankreas kanalına geçtiğinin tespit edilmiş olması bu teoriyi desteklemektedir (30). Ancak ortak kanalın insanların büyük çoğunluğunda safra reflüsüne izin vermeyecek kadar kısa olduğu da bilinmektedir.

Resim 6. Ortak kanal teorisi (16)



c. Duodenal Reflü Teorisi:

Duodenal içeriğin ampulla vateri içerisinde pankreatik kanala reflüsü hayvanlarda deneysel olarak pankreatite yol açmaktadır. İnsanlarda duodenal duvar ve oddi sfinkteri reflüyü etkin bir şekilde önler. Oddi sfinkterinde yetersizlik olması durumunda duodenum içi basıncın artması aktif enzimlerin pankreas kanalına geçerek akut pankreatit oluşturmasına neden olabilir. Subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmiş hastalarda, postoperatif dönemde görülen akut pankreatitlerin bu mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir(7,30).

d. Pankreatik Kanal Geçirgenliğinde Artış:

Akut alkol alımı, akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler sonucunda pankreatik kanal geçirgenliği artmaktadır. Bunun sonucunda duktus içerisindeki pankreatik enzimler dışarı sızarak pankreatite neden olabilir(7,30).

e. Enzim Otoaktivasyon Teorisi:

Deneysel hayvan modellerinde serulein ile pankreas salgısının uyarılması ve enzim otoaktivasyonu pankreatite neden olurken, insanlarda meydana gelen pankreatitte enzim otoaktivasyonun etkisi tam olarak açıklanamamıştır.

Akut pankreatitte olayı başlatan mekanizmadan bağımsız olarak sindirim enzimlerinin intrapankreatik aktivasyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz aktivasyonu pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana getirirler. Asiner hücre hasarı başladığında hafif, lokalize, interstisyel inflamasyondan nekroza kadar değişik spektrumda önceden tahmin edilemeyen bir döngü başlamaktadır. Ayrıca sistemik dolaşıma veya peritoneal boşluğa yayılan toksik maddeler hastada multiorgan yetmezliğine kadar ilerleyebilir(16,31).

Akut pankreatit gelişiminde en erken kritik adım tripsinojen aktivasyon peptid (TAP) salınımı sonucu inaktif proenzim olan tripsinojenin tripsine dönüşümüdür. Fizyolojik şartlarda zimojenlerin aktivasyonu duodenumda gerçekleşir. Zimojen granül yapısında bulunan diğer enzimleri aktive etme potansiyeline sahip olan tripsinojen güçlü bir proteolitik enzim olmamasına karşın patogeneizde anahtar rol oynamasını sağlar(32,33,34). Asiner hücreler pankreastaki hücrelerin %90'ını oluşturur ve insan vücudunda protein sentez kapasitesi en yüksek hücrelerdir(35). Sentezlediği proteinlerin çoğu sindirim enzimleridir ve lipaz hariç tüm sindirim enzimlerini zimojen proteinler halinde sentezleyerek bu enzimlerin etkilerinden kendini korumuş olur(34). Asiner hücreler ayrıca sindirim enzimleri ve onların zimojenlerini organel membranları ile kapalı halde, enzimlerin aktivitelerini baskılayan alkali pH içerisinde tutarak kendilerini korur(36). Tripsinin potent inhibitörleri olan serin proteaz inhibitör kazal tip 1(SPINK- 1), α_1 - Antitripsin α_2 - Makroglobulin ve tripsinojen ile beraber sentezlenip transport edilerek asiner hücre hasarı önlenir(16,36). Tripsin inhibitörü mevcut tripsinojenin sadece %20'sini inhibe edebilme kapasitesine sahiptir. Bu kapasitenin aşılması hücre hasarı ile sonuçlanır(29).

Sindirim enzimleri, asiner hücredeki granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir. Sentez kaskadının son basamağını oluşturan trans golgide proteinler, görev yerleri ve salgılanma kinetikleri açısından sınıflandırılır(37,38). Bu şekilde sindirim enzimleri ile lizozomal enzimler birbirinden ayrılarak farklı veziküllerde depolanır(37). Akut pankreatitte erken intraasiner tripsinojen aktivasyonundan, vezikül trafiğinde ortaya çıkan bozukluğun sorumlu olduğu bildirilmiştir(39). Transport sırasındaki bozukluk sonucunda normalde birbirinden ayrı bulunması gereken lizozom ile zimojen granül birleşerek, sitoplazmik vakuol oluşumuna neden olur(39). Sitoplazmik vakuol içeriğinde, sindirim enzimleri ve lizozomal enzimler beraber bulunur. Tripsinojenin sitoplazmik vakuol içindeki aktivasyonundan, lizozomal bir enzim olan katepsin B sorumludur(40). Bazı deneysel çalışmalarda katepsin B inhibisyonunun tripsinojen aktivasyonu ve pankreatit şiddetini azalttığı gösterilmiştir(41).

Patogenezde tripsinojen aktivasyonundan sonra gelişen önemli bir adım da apikal membrandan yapılan sekresyonun durması olarak tanımlanan sekretuar bloktur(42). İstirahat halinde apikal membran ile zimojen granül arasında bulunan subapikal aktin ağı fiziksel bir bariyer oluşturarak zimojen granülün apikal membran ile birleşmesini engeller. Bu ağ sayesinde granüller apikal membrana taşınarak dış ortama salınmaktadır(43).

Pankreatit gelişimindeki üçüncü mekanizma salgılanmanın apikal membran yerine bazal membrandan yapılmasıdır. Böylece aktif haldeki sindirim enzimleri pankreas interstisyumuna geçmiş olur (37).

Aktive olmuş tripsin tarafından indüklenen asiner hücre hasarı pankreasın otodigesyonunu başlatır. Serbest kalan tripsin miktarı arttıkça başka enzimleri de aktive eder. Bu enzimler arasında; hücre nekrozunu indükleyen ve pulmoner hasara yol açan Fosfolipaz A ve B, pankreatik damarların elastik komponentlerini sindiren elastaz, pankreas proteinlerini sindiren karboksipeptidaz A ve B ile kimotripsin, prostoglandin salınımı sonucu ödem oluşturan kallikrein, pankreatik ve sistemik mikrosirkülasyon defisitlerine yol açan kompleman faktörleri, yağ nekrozuna yol açan lipaz sayılabilir. Ortama salınan serbest oksijen radikalleri (SOR) hücre hasarı, intrasellüler proteinlerin fonksiyonlarında bozukluklar, deoksiribonükleik asit(DNA) hasarı, antioksidan seviyelerinde azalma, Nükleer Faktör $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) aktivasyonuna yol açar. NF- $\kappa\beta$ intraasiner kemokin ve sitokin salgısını artırarak inflamatuvar hücreleri aktive eder(16,44).

Proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu ve inflamatuvar kaskad, pankreastaki otodigesyona yol açar. Pankreas parankiminde hasar arttıkça ortama göç eden lenfositler,

makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler fazla miktarda proinflamatuvar sitokin ve SOR üretir. Sitokinler, pankreatik hasara ve sistemik inflamatuvar cevap sendromuna (SIRS) neden olmaktadır(45,46,47). Bunlar arasında platelet agregasyonu sağlayan, venöz permeabiliteyi artıran, lökositleri aktive eden, endotel hücreler arasındaki bağlantıları bozan platelet aktivatör faktör (PAF) özellikle önemli rol oynamaktadır(48). Ayrıca makrofajlardan salınan ve akut faz proteini üretimine yol açan ve İnterlökin(IL)-1, IL-6, IL-8 ve PAF gibi mediatörlerin salınımına yol açan Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) patogeneizde etkilidir. TNF- α organizmanın hasara ve sepsise verdiği cevapta da önemlidir(49). IL-6 doku hasarına cevap olarak makrofajlardan salınan ve C- reaktif protein(CRP) ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin sentezinden sorumlu bir mediatördür. Lökositlerin endotel yüzeyine adhezyonu ile elastaz ve SOR gibi toksik maddeler salgılamasına neden olur(50).

Pankreatit oluşum zincirinde bu basamakların önemi tedavi için potansiyel oluşturmalarından kaynaklanmaktadır.

2.6.3 Akut pankreatit kliniği

Akut pankreatit kliniğinde en önemli semptom karın ağrısıdır(6,16,51). Ağrı hastaların %95'inde görülür ve pankreasın kapsülünün gerilmesinden kaynaklanır. Genellikle epigastriumda başlar ve hastaların üçte ikisinde sırta doğru yayılmaktadır. İlk birkaç saat içinde ağrının şiddeti tepe noktasına ulaşır ve günlerce devam eder. Ağrı olmadan akut pankreatit nadir görülür.

Bulantı ve kusma çoğu hastada rastlanan bulgulardır. Ağrı ve paralitik ileusa bağlı vagal aktivitlerden kaynaklanır.

Akut pankreatitte ateş gözlenebilir. Ateşin ortaya çıkma zamanlaması önemlidir. İlk haftada görülen ateş genellikle proinflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucu oluşan inflamatuvar-toksik bir ateş şeklindedir. İkinci haftada gelişen ateş infekte pankreatik nekroz veya pnömoni, kolanjit, idrar yolu infeksiyonu gibi pankreas dışı infeksiyonların işareti olabilir.

Sarıklık, safra taşına bağlı pankreatitte koledok tıkanıklığına bağlı olarak gelişebilirken, sıklıkla safra taşı olmayan pankreatitlerde de ortaya çıkabilir. Bu sarılık pankreas başındaki ödem nedeniyle ortak safra kanalının pankreas içerisindeki kısmının kompresyonuna bağlıdır.

Hastaların fizik muayenesinde epigastrik veya diffüz karın ağrısı gözlenebilir. Ağır pankreatitte peritoneal irritasyon bulguları bulunabilir. Karında distansiyon vardır ve perküsyonda timpanik ses duyulabilir. Karnın oskültasyonunda barsak sesleri azalmış veya yoktur. Ağır pankreatit olgularında taşikardi, hipotansiyon ve takipne mevcut olabilir. Plevratik ve karın ağrısına bağlı olarak nefes almak zorlaşmıştır. Akciğer alt zonlarda solunum sesleri azalmıştır, raller duyulabilir ve atelaktazi görülebilir. Bilateral plevral efüzyon bulunabileceği gibi sol tarafta plevral efüzyon daha sık gözlenir. Şiddetli akut pankreatitli hastalarda sıklıkla akut akciğer hasarı meydana gelir ve adult respiratuar distres sendromuna (ARDS) yol açabilir.

Hastaların % 1'inde peripankreatik ve retroperitoneal bölgeye olan kanamanın ekstravaze olmasıyla böğürde Grey Turner belirtisi veya göbek çevresinde Cullen belirtisi olarak adlandırılan ekimotik renk değişikliği gözlenebilir(2,6,16,51).

2.6.4. Laboratuvar bulguları

Günümüzde akut pankreatit tanısı koymak için spesifik bir test mevcut olmamasına rağmen amilaz ve lipaz en önemli biyohumoral parametrelerdir(52).

Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır. Normal serum amilaz değerinin % 60'ı tükrük bezi, % 40'ı pankreas kaynaklıdır. Serum amilaz konsantrasyonu akut atağın başlamasından 6 saat sonra normalin 2.5 katına çıkar ve 36-72 saat yüksek kalır(53). Bir haftadan fazla süre ile yüksek seyreden amilaz seviyeleri psödokist, pankreatik asit ve apse gibi komplikasyonların gelişimi ile ilişkilidir. %19-32 vakada hiperamilazemi bulunmayabilir. Bu durum pankreasın masif yıkımı, hiperlipidemik pankreatit veya normal şartlarda amilaz seviyelerinin düşük seyretmesi gibi durumlarda gözlenebilir(54). Amilaz değerleri akut pankreatit dışındaki hastalıklarda da yüksek değerlere ulaşabilmektedir(Tablo 3). Amilaz değerlerinin fazlalığı ile pankreatitin şiddeti arasında bir ilişki mevcut değildir(52). Ancak amilaz seviyesi biliyer pankreatitte alkolik pankreatite göre daha yüksek seyretmektedir(55). Serum amilaz ölçümüne ek olarak idrar amilaz ölçümü akut pankreatit tanısını kuvvetlendirir.

Tablo 3. Hiperamilazemi yapan nedenler

İntraabdominal nedenler
Pankreas hastalıkları
Akut pankreatit
Kronik pankreatit
Travma
Karsinom
Psödokist
Pankreatik asit
Apse
Pankreas dışı hastalıklar
Safra yolu hastalıkları
Barsak tıkanıklıkları
Mezenter infarktı
Perfore peptik ülser
Peritonit
Afferent loop sendromu
Akut apandisit
Ektopik gebelik rüptürü
Salpenjit
Rüptüre aort anevrizması
Ekstraabdominal nedenler
Tükürük bezi hastalıkları
Kabakulak
Parotit
Travma
Kalkül
Radyasyon siyaladeniti
Amilaz atılım bozukluğu
Böbrek yetersizliği
Makroamilazemi
Diğer
Pnömoni
Pankreatik plörezi
Mediastinal psödokist
Serebral travma
Ciddi yanıklar
Diabetik ketoasidoz
Gebelik
İlaçlar

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

hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde hiperlipazemi de bulunabilir. Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir ve yaklaşık 5-10 gün yüksek seyrederek(56,57).

Başka laboratuvar bulguları da akut pankreatite eşlik edebilir. Lökositoz sıklıkla mevcuttur ve ağır hastalığa işaret eder. Albumin azalmasına bağlı rölatif hipokalsemi veya yağ asitlerinin sabunifikasyonuna bağlı steatonekroz sonucu gerçek hipokalsemi gözükülebilir. Ancak iyonize kalsiyum seviyeleri genellikle normal seviyelerde olduğu için tetani görülmez. Rölatif hipoinsulinemi sonucu hiperglisemi bulunabilir. Serumda alanin amino transferaz(ALT) ve aspartat amino transferaz(AST) seviyeleri biliyer pankreatitte artmış ölçülebilir. Laktat dehidrogenaz(LDH), üre (BUN), CRP ve prokalsitonin konsantrasyonları prognoz için önemlidir(2).

2.6.5 Görüntüleme yöntemleri

Akut pankreatit şüphesinde; akciğer (AC) grafisi, direk batın grafisi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi klinik ve laboratuvar verilerine destek olur.

Batın grafisinde en sık görülen bulgu pankreasa komşu izole bir barsak ansında dilatasyondur. Buna sentinel loop denir. Gaz dolu sağ kolon veya transvers kolonda ani bir kesilme görülür. Bu bulgu inflamasyona komşu kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olur. Nadir olsa da pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları görülebilir. Akciğer grafilerinde sol diyafram yüksekliği, sol veya bilateral plevral efüzyon görülebilir(2,3).

Abdominal USG, safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. Safra taşlarına sensitivitesi %100'e yakındır. Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebilir. Ultrasonografi ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokisti gösterebilir. Lokalizasyon olarak pankreasın kolon gazının arkasında kalması görüntülemeyi bozar. Gebelikte ve idiopatik grupta kullanım kolaylığı sağlar(58). Endoskopik ultrasonografi, pankreatik genişlemeyi, parankimal hetorejeniteyi, doku damarlanmasını, gastroduodenal duvar ödemi ve peripankreatik sıvı koleksiyonunu değerlendirmede faydalıdır(59).

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi akut pankreatitin tanısında en önemli görüntüleme yöntemidir. Başlangıç değerlendirmesinde klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu

görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen veya komplikasyondan şüphe duyulduğunda uygulanmalıdır. Normal pankreas, pankreatik ödem, peripankreatik inflamasyon, pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu, psödokist ve apse görülebilir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, infeksiyonun tespitinde, perkütan iğne aspirasyonunda oldukça faydalıdır. Komplikasyon gelişen olgularda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespit edilmesi tedavi için oldukça önemlidir(58,60,61).

Akut pankreatit tanısında manyetik rezonans görüntüleme bilgisayarlı tomografi kadar yaygın değildir. Özellikle böbrek yetmezliği ve iyot alerjisi olan hastalarda bilgisayarlı tomografiye alternatiftir. Pankreas çevresindeki veya lokal hemorajiyi göstermede bilgisayarlı tomografiden daha üstündür. Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) duktal anatomiye ortaya koymada ve fonksiyonel anormallikleri tahmin etmede risksiz bir yöntemdir. MRCP ile biliyer sistem anatomisi, pankreas divisium, biliyer ve pankreatik birleşim yerindeki benign ya da malign kitleler hakkında bilgi elde edilebilir(62).

ERCP etiyojisi aydınlatılmamış tekrarlayan akut pankreatit, safra taşına bağlı gelişen akut pankreatitlerde uygulanabilir. ERCP ile tıkanıklık oluşturan bir biliyer sistem taşı çıkarılabilir ve sfinkterotomi yapılarak tedavi sağlanabilir.

2.6.6. Prognostik kriterler

Akut pankreatitin şiddetini belirlemek için çok parametre içeren çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemlerin hepsi yüksek sensitiviteye ancak düşük oranda spesifiteye sahiptirler(16).

1974 yılında JH Ranson ve arkadaşları, pankreatitin klinik seyrini tahmin etmede bazı kriterler belirlemişlerdir(63)(Tablo 4). Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir. Ranson skorlama sisteminde, hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Akut pankreatitte, Ranson prognostik kriterlerinde morbidite ve mortalite oranı kriterlerin sayısı ile doğru orantılıdır. Skor 0 – 2 arasında mortalite % 2, skor 3 – 4 arasında mortalite % 15, skor 5 – 6 arasında mortalite % 40, skor 7 – 8 arasında ise mortalite oranları % 100'e ulaşabilmektedir(64). Ranson kriterlerinin esas kısıtlaması 48 saat bekleme ihtiyacı duyulmasıdır.

Tablo 4. Ranson kriterleri

Biliyer pankreatit dışındakiler için Ranson Kriterleri	
Başvuruda	İlk 48 saat içinde
Yaş>55y	Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması
Lökosit>16.000/mm ³	BUN artışı>5 mg/dL
Kan glukoz>200 mg/dL	Serum kalsiyum<8 mg/dL
Serum LDH>350 IU/L	Arteriyel pO ₂ <60 mmHg
Serum AST>250 U/dL	Baz açığı>4 mEq/L
	Tahmini sıvı sekestrasyonu>6 L
Biliyer pankreatitte Ranson Kriterleri	
Başvuruda	İlk 48 saat içinde
Yaş>70y	Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması
Lökosit>18.000/mm ³	BUN artışı>2 mg/dL
Kan glukoz>220 mg/dL	Serum kalsiyum<8 mg/dL
Serum LDH>400 IU/L	Baz açığı>5 mEq/L
Serum AST>250 U/dL	Tahmini sıvı sekestrasyonu>4 L

Bu sınıflamaların dışında Imrie, Mc mahon kriterleri ile Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skorlama sistemleri de akut pankreatit şiddetini değerlendirmede kullanılmaktadır. Imrie kriterleri Ranson kriterlerin bir modifikasyonudur(65). Mc Mahon peritoneal sıvının kalitatif değerlendirilmesini önermiştir. Burada aspire edilen peritoneal sıvı standart bir renk ile karşılaştırılmaktadır. Ksantokromi derecesinin artışının pankreatit atağının ağırlığı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Klasik sepsis skorlama sistemlerinden APACHE II skoru hem prognozu hem şiddeti belirlemede kullanılmaktadır (66). Bu sınıflamanın avantajı hasta yattıktan bir süre sonrada uygulanabilmesi iken, hesaplamanın zor ve zaman alıcı olması başlıca dezavantajıdır.

Akut pankreatitin şiddetini belirlemede CRP güvenilir bir parametredir(67). Serum CRP seviyeleri hastalığın başlangıcından 2-3 gün sonra zirve noktasına ulaşır. Akut pankreatitin başlangıcından 48 saat sonra 15 mg/dl'den yüksek CRP seviyeleri ağır pankreatit veya pankreatik nekroz göstergesi olabilir(68).

Akut pankreatitin seyrinde 2. ila 4. günlerde prokalsitonin seviyeleri zirve noktasına ulaşır. 2 ng/ml seviyesinin üstünde prokalsitonin seviyesi infekte pankreatik nekroz ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir(69).

2.6.7 Akut pankreatit tedavisi

Hafif akut pankreatit olgularının tamamı ve ağır akut pankreatit olgularının çoğu konservatif olarak tedavi edilmektedir. Kardiyovasküler ve respiratuar destek tedavilerinin gelişmesinin de yardımıyla ağır akut pankreatitteki erken mortalite azalmıştır. Günümüzde hastalığın fizyopatolojisi üzerine etkili ve olumlu sonuçlar sağlayan spesifik bir ilaç mevcut değildir (70).

Hafif pankreatit kendisini sınırlayan bir tablo olduğu için tedavi oral alımın kesilmesi, sıvı tedavisi ve analjezi sağlanmasına dayanır. Opioid analjezikler, Oddi sfinkterinde spazma neden olabileceği için kullanılmamalıdır. Antibiyotik ve gastrik antisekretuar ilaçların yararları gösterilememiş olsa da yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Tekrarlayan kusmaları olmayan hastalar haricinde nazogastrik sonda gereksizdir. Barsak hareketlerinin geri gelmesi, ağrının kaybolması ve serum amilaz seviyelerinin normale dönmesi ile hastalar 5 -7 gün içinde tekrar oral alıma başlayabilir. Diyetle düşük yağ ve protein içeriği bulunmalıdır (71).

Ağır akut pankreatit %10- 35 mortaliteye neden olan lokal ve sistemik komplikasyonlar ile ilişkilidir. İlk hafta içerisinde görülen komplikasyonlar daha çok SIRS 'a sekonder şok ve multiorgan yetmezliğine bağlıdır. İkinci hafta gelişen komplikasyonlar ise nekrotik pankreatik enfeksiyona bağlı sepsis ile ilişkilidir. Bu sebeple ağır pankreatit vakalarında medikal tedavi; vital fonksiyonların desteklenmesi, pankreatitin fizyopatolojik mekanizmalarını tersine çevirme ve infektif komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi esaslarına dayanmaktadır.

Ağır pankreatit hastalarının vital bulguları monitorize edilmelidir. Santral venöz yol açılarak sıvı tedavisi ve santral venöz basınç ölçümü yapılabilir. Ciddi komplikasyonlar gelişen hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

Ağır akut pankreatitte, paralitik ileus ve üçüncü boşluğa sıvı kaçıışı nedeniyle hipovolemi gelişebilir. Normal intravasküler volümü sağlamak için agresif sıvı tedavisi tedavide ilk adımdır. Santral venöz basınç ölçülerek uygun sıvı tedavisi ayarlanmalıdır. Sıvı tedavisine yanıtız şok tablosunda dopamin gibi vazoaaktif ilaçlar tedaviye eklenmelidir. Elektrolit bozuklukları da replasman ile düzeltilmelidir.

Atelektazi, plevral efüzyon, pnomoni, ARDS gibi respiratuar fonksiyon bozukluğu yaratacak durumlarda arteriyel oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde tutmak hedeflenmelidir(72).

Pankreatik sekresyonu azaltmak için kullanılan atropin, antikolinergikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H₂ reseptör blokörleri, protolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların bir yararı olmadığı anlaşılmıştır(2,70).

Çalışmalarda karbapenem, 3. kuşak sefalosporin, piperasilin, mezlosilin, florokinolonlar ve metronidazolün pankreas dokusuna etkili şekilde penetre olduğu gösterilmiştir. 2004 yılında yapılan bir çalışmada siprofloksasin ve metronidazol ile tedavi edilen hasta grubunda plasebo grubuna göre infeksiyon, sistemik komplikasyonlar ve mortalite açısından bir fark saptanmamıştır(73). Sonuç olarak ağır akut pankreatitte rutin antibiyotik kullanımı hakkında bir ortak görüş oluşmamıştır(74). Günümüzde çoğu yazar rutin olarak antibiyotik profilaksisi önermektedir (70). Yüksek derecede mikotik disseminasyon riski olan durumlarda antimikotik profilaksisi yararlı olabilir(74).

Akut pankreatitin erken safhalarında cerrahi tedavi tartışmalıdır. Cerrahi tedavi akut pankreatitin pankreatik infeksiyon, infekte nekroz, pankreatik apse, infekte pseudokist gibi komplikasyonlarına yöneliktir. İnfekte pankreatik nekrozun cerrahi olarak debridmanı bir kaç temele dayanır. Bunlar:

1 -İnfekte pankreas dokusundan, bakteriler ve toksik komponentler sistemik dolaşıma salınmaktadır ve uzak organ yetmezliğine yol açabilmektedir.

2 -İnfekte dokunun debridmanı geç bir komplikasyon olan pankreatik apseyi önlemektedir.

3 -Cerrahi ile sürekli drenaj sağlanabilir.

4 -Geride kalan sağlam pankreas dokusunun endokrin ve ekzokrin fonksiyonları uzun dönemde iyi sonuçlar vermektedir.

İnfekte nekroz cerrahi debridman için mutlak bir endikasyondur. Steril pankreas nekrozunun tedavisi tartışmalıdır. Steril pankreas nekroz olduğu kanıtlanan hastalar 10 gün-3 hafta boyunca profilaktik antibiyotikler ve beslenme desteği ile ameliyatsız tedavi edilebilir. Steril nekrozu; yoğun bakıma rağmen sebat eden, kötüleşen, organ yetmezliği bulunan hastalarda nekrozektomi yapılabilir(75).

2.6.8 Akut pankreatitin komplikasyonları

Pankreatik psödokist: Travma ve alkole bağı oluşan pankreatitlerde daha sık görölür. İnflamatuar doku ile çevrili, pankreas enzimleri ve inflamatuvar eksuda içeren kistik yapılarıdır. Bu kistler anatomik olarak intra ve extrapankreatik olabilirler. Ekstrapankreatik olanlar sıklıkla küçük omentum ve pankreas çevresinde ve retroperitoneurnda gözlenir. Psödokistlerin akut ve kronik tipleri vardır. Akut psödokistler genellikle akut pankreatit durumlarında peripankreatik sıvı kolleksiyonu olarak kendilerini gösterirler ve çok defa kendiliğinden gerilerler. Kronik tip daha ziyade kronik pankreatit veya kronik pankreatitin akut atağında oluşan kalın duvarlı oluşumlardır. Akut psödokistlerde pankreas enzimlerinin ekstravazasyonu ön plandayken (postnekrotik psödokist), kroniklerde duktal obstrüksiyon, duktal hipertansiyon ve duktal parçalanma söz konusudur (retansiyon psödokisti)(76).

Psödokistler genellikle pankreatit atağından 2-3 hafta sonra kendilerini belli ederler. Karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık görölabilir. Psödokistlerin oluştuğu dönemde serum amilaz konsantrasyonlarının devamlı yüksek seyretmesi önemlidir. Yüksek ateş, sarılık ve karında palpable kitle hastaların yarısında gözlenir. USG ve BT ile tanı konulur. ERCP psödokistin duktuslarla ilişkisinin olup olmadığını göstermesi açısından gerekebilir.

Asemptomatik 5 cm'den küçük kistler kendiliğinden geriler. Psödokistler 6 haftadan daha fazla sebat ederse kanama, periton boşluğuna rüptür, intraabdominal organların içine rüptür, apse oluşumu, koledok obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar görölabilir. Bu hastalarda operatif veya perkütan drenaj yapılmalıdır (77). Psödokistin duvarı ince ve immatür ise perkütan drenaj uygulanmalıdır; ancak bu yöntemde pankreatik fistül gelişebilir, bu fistülün kapanması 6-7 haftadan daha uzun zaman alabilir(78).

Operatif olarak transgastrik kistogastrotomi, transduodenal kistoduodenostomi ve Roux-N Y şeklinde kistojejunostomi yöntemleri uygulanabilir. Bunun için kist duvarı yeteri kadar matür olmalıdır, bu durum 4-6 haftalık bir zaman alır. Kistler küçük ve pankreas kuyruğuna lokalize ise eksize edilebilirler.

Pankreatik nekroz: Nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozun kötüleşmesine neden olabilir. Nekrotizan pankreatitlerin %40-70'inde infeksiyon görölabilir. Bakteriyel spektrum intestinal floraya benzer ve gram negatif bakteriler çoğunluktadır, ancak anaerob bakteriler ve mantarlarda sorumlu olabilirler(79,80).

Dinamik kontrastlı batin bilgisayarlı tomografisi en uygun tanı yöntemidir. Pankreatik nekroz kapiller dolaşım bozukluğuna yol açarak, pankreasta fokal veya yaygın kontrastlanma yetersizliği nedeni ile heterojen görünüme neden olur (80).

Pankreatik apse: Genellikle enfekte nekrozdan sonra tespit edilir. Klinik, şikâyetlerin başlamasından yaklaşık 4 hafta sonra oluşur. Hastalar klinik olarak septik görünümündedirler. Püy varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması apseyi, enfekte nekrozdan ayırmada yardımcıdır. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür (3,79,80).

Bilgisayarlı tomografi sıvı kolleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamayabilir. Enfekte nekroz da olduğu gibi sıvı içinde gaz bulunması infeksiyonu destekler, ancak sıvı aspirasyonu ve bunun Gram boyaması ve kültürü tanı için gereklidir. Bakteriyoloji enfekte nekroz ile benzerdir. Eğer aspire edilen sıvı düşük yoğunlukta ve az partiküllü ise perkütan drenaj yeterli olabilir. Ancak aspire edilen materyal yüksek yoğunlukta ise, perkütan drenajı takiben hızlı bir düzelme olmuyor veya BT bulgusu olarak apseye komşu önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite yaklaşık %20 oranındadır(2,60).

Akut pankreatitin ayrıca sistemik komplikasyonları da mevcuttur. Atelektazi, plevral efüzyon, pnömoni ve ARDS gibi solunum sistemi komplikasyonları görülebilir. Perikardial efüzyon, şok, ileus, oligüri, böbrek yetmezliği, hipokalsemi, hiperglisemi, yağ nekrozu gibi sistemik komplikasyonlar da oluşabilir(70,81).

2.7 Deneysel pankreatit modelleri

Deneysel olarak pankreatit ilk kez köpeklerde 1855'de intraduktal safra ve diğer maddelerin injeksiyonu ile oluşturulmuştur(82). Günümüze dek akut pankreatit fizyopatolojisinin hücresel ve glandüler düzeyde aydınlanmasını sağlayan, tedavi ve komplikasyonlarla ilgili çalışmalara kısmen olanak veren bir çok deneysel model tanımlanmıştır(83,84).

Bu yöntemler arasında retrograd duktal infüzyon modelinde pankreas kanalına safra veya safra tuzlarının injeksiyonu ile akut pankreatit geliştiği gözlenmiştir(85). Bu modellerle oluşturulan pankreatitin hızlı ilerlediği ve 24-48 saat içinde mortal seyrettiği bildirilmiştir.

İnfüzyon hızı, volümü, basıncı ve safra tuzu konsantrasyonu değiştirilerek pankreatit şiddeti ve mortalitesi değiştirilebilir(86).

Serulein, kolesistokinin analogudur. İntravenöz serulein infüzyonu ile ratlarda asiner-duktal hücre nekrozu gözlenmiştir(87). Supramaksimal serulein dozları ile çeşitli hayvanlarda ödematöz pankreatit oluşturulmuştur. Yüksek dozlarda pankreatik protein sekresyonunu artırarak ödematöz pankreatite yol açmaktadır. İnfüzyon sonrası 15-30 dakika içinde, asiner hücre apikal kısmında büyük vakuoller oluşmaktadır. İntrasellüler değişiklikler, progresif intersitisyel ödem ve inflamasyon oluşumu ile paraleldir. Bu modelde, maksimal hücre hasarı 12 saat sonra gözlenmekte, hemorajik pankreatit, nekroz ya da ölüm gelişmemektedir. Supramaksimal dozlarda serulein, sağlıklı insanlara verildiğinde pankreatit bulguları ve serum amilaz artışı olmaktadır(88).

Retrograd duktal infüzyon ile serulein hiperstimülasyonunun kombinasyonu hemorajik-nekrotizan pankreatitin oluşturulmasında son derece etkili bir yöntemdir. Günümüzde nekrotizan pankreatit için oldukça sık kullanılan bir metoddur. Ancak bu metotta kullanılan infüzyonun belirli basınç ve volümde uygulanması gerekmektedir(89).

2.8 Klotrimazol

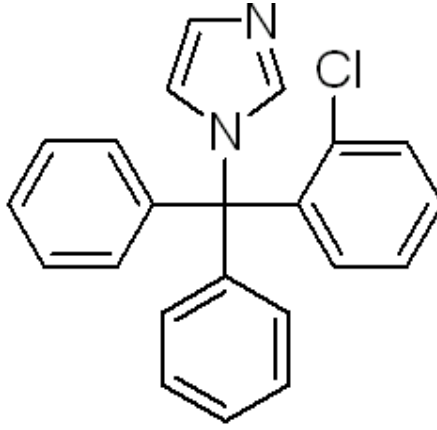
Klotrimazol (1-(2-kloro-fenil) difenilmetil-1H-imidazol) (KLT) uzun süredir fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılan bir imidazol türevidir(90). Antifungal etkisini sitokrom P 450 enzim sistemini inhibe edip sterol sentezini engellemesi ile oluşturur(91). Klotrimazol orak hücreli anemi, sıtma ve tüberküloz tedavisinde de tartışılmış bir ilaçtır(92,93,94).

Son yıllarda yapılan çalışmalar KLT'nin insan kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini ortaya koymuştur(95). Bu inhibitör etkiyi hücre içi sinyal iletim yollarında önemli rol oynayan intrasellüser kalsiyum depolarının azalması mitojenin indüklediği sitozolik kalsiyumun artışını engelleyerek gösterir(96,97). Klotrimazol kolon kanseri hücrelerinin büyümesini engellemektedir(98). Ayrıca büyüme hormonunun stimüle ettiği anjiogenezisi inhibe ederek vasküler endotelial hücre çoğalmasını engeller(99). Klotrimazol, NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek IL-8 üretimini ve etkisini bloke eder. Bu etkisi ve anjiogenezisi inhibe edici etkisi ile intestinal inflamasyonu azalttığı deneysel çalışmada gösterilmiştir (100). Yine KLT'nin TNF- α tarafından

indüklenen adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve anjiogenezisi inhibe ederek inflamatuvar süreci azalttığına dair çalışmalar vardır(5).

Klotrimazolün ratlarda normotermik iskemi reperfüzyon hasarının indüklediği apopitozise karşı karaciğer hücrelerini koruduğu Iannelli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu etkiyi ısı şok proteinleri 27, 70 ve 90 genlerinin ekspresyonunu azaltarak göstermektedir (101,102).

Şekil 1. Klotrimazolün moleküler yapısı



3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarlarında yapıldı.

Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr. arasında değişen 64 erkek Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar, KTÜ Hayvan Araştırma Laboratuvarı'nda rutin laboratuvar şartlarında 21 derece oda sıcaklığında, %60-70 nem oranında ve 12 şer saat aydınlık ve karanlıkta düzenli olarak kalacak şekilde saklanmışlardır. Ratlar 5 gruba ayrıldı. Klotrimazol %3'lük asidifiye polietilen glikol (PEG) içersinde çözülerek kullanıldığı için PEG'ün ratlar üzerindeki etkisini bulmak ve klotrimazolün oluşturduğu etkilerden ayırmak için ayrı bir grup olarak çalışmamızda yer almıştır.

Ratların operasyondan 12 saat öncesinde hayvan yemi kesilerek sadece su içmelerine izin verildi. Anestezi intraperitoneal 50 mg/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+salin, n=10): 10 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 (Sham+klotrimazol, n=16): 16 rattan oluşmaktaydı. Birinci gruba yapılan işlemlere ilave olarak 30 mg/kg klotrimazol (C6019-5G, Sigma-Aldrich, Italy) su içeren %3'lük asidifiye polietilen glikol içinde intraperitoneal olarak uygulandı.

Grup 3 (Sham+polietilen glikol, n=6): Bu grupta bulunan 6 adet rata 30 mg/kg polietilen glikol (PEG) birinci gruptaki ratlara benzer şekilde intraperitoneal olarak uygulandı.

Grup 4 (Akut nekrotizan pankreatit+salin, n=16) : Bu grupta bulunan 16 adet rata juguler ven kateterizasyonunu takiben kateter ucu supraskapuler bölgeye konuldu. Ardından laparotomi yapıldı. Duodenumun antimezenterik kenarından transduodenal olarak bilio-pankreatik kanal kateterize edildi. Pankreatik sıvı yerçekimi ile 5 dakika drene edildi. Ana hepatic kanal klempe edilerek kateterden 1,2 ml/kg'dan 10 mMol glikodeoksikolik asit (GDOC, Sigma St Louis, 3528) 30 mmHg basınç altında infüze edildi. Bu basınç volüm-kontrollü infüzyon pompası (IVAC 7000. United Kingdom Hampshire, Alaris Medical Systems, RG22,4BS) kullanılarak sağlandı. İnfüzyondan sonra kateter çıkarılarak duodenal

delik tamir edildi. Duktus kanülasyonu sırasında, hiçbir ratta duktus perforasyonu veya cerrahi işleme bağlı intrapankreatik hemoraji gelişmedi. Daha sonra 5 µg/kg saatte gidecek şekilde Cerulein (Sigma & Aldrich Chemie, GmbH, C-9026) 6 saat süreyle infüzyon pompası ile verildi. Ardından serum fizyolojik 8 ml/kg/saat gidecek şekilde 16 saat süre ile verildi.

Grup 5 (Akut pankreatit+ klotrimazol, n=16): Grup 4'e benzer şekilde akut pankreatit oluşturulduktan sonra 8 ml/kg/saat serum fizyolojik ve serulein 5 µg/kg infüzyonunu takiben kalan 18 saatte 8 ml/kg Ringer laktat infuze edildi. Serulein infüzyonunu takiben 30 mg/kg KLT intraperitoneal olarak ratlara uygulandı.

24. saat sonunda laparotomi yapılarak ratlarda mikrosirkülasyon düzeyleri ölçüldü. Sol karotis artere yerleştirilen katetere basınç transdüseri (Petaş KLM 200) takılarak ortalama kan basıncı ve nabız 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 LDH, amilaz, glukoz, üre, kreatinin, ALT ve kalsiyum değerleri ölçüldü. İnterlökin-6 (IL-6) ölçümü için serum örneklerinde Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) Kit: RayBio®Rat IL-6 (Cat No: ELR-001) kullanıldı. Sonra median sternotomi yapılarak toraks açıldı. Sol akciğer ana bronş seviyesinden, trakea karina düzeyinden klemlenerek 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 protein ölçümü yapılabilmesi için EDTA içeren tüplere konularak -20°C'de saklandı. Deney bitiminde BAL protein değerleri Lowry metodu kullanılarak ölçüldü (103). BAL LDH ölçümü için de COBAS 6000 cihazı kullanıldı. Bu işlemi takiben klemlenen sol akciğere pnömektomi yapılarak çıkarılan doku malonildialdehit (MDA) ve myeloperoksidaz (MPO) ölçümleri için ayrıldı. Ayrılan örnek sıvı azotta dondurulduktan sonra -70°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.

MPO seviyeleri ölçümünde ELISA Kit: Rat MPO (Hycult Biotech, Cat No: HK 105) kullanıldı. 50 mg'lik doku örnekleri Ika T-18 Basic Ultra Turrax Homogenizer (USA)

kullanılarak buz içinde 13500 rpmde 1 dakikada 1 ml lizis tampon içerisinde (200 mM NaCl, 5 mM EDTA, 10 mM Tris, 10% gliserine, 1 mM fenilmetansülfonilflorid(PMSF), 1 µg/mL leupeptin and 28 µg/mL aprotinin (pH 7.4)) homojenize edildi. Örnekler sellüler debris ile kontaminasyonu önlemek için iki kere 4°C’de 15 dakika 1500 rpmde santrifüje edildi. Doku homojenatları alındı ve MPO seviyeleri ELISA kit yardımı ile saptandı. Sonuçlar hem gram doku başına hem de mg protein başına ifade edildi.

Dokuda lipid peroksidasyonu, kolorimetrik tiyobarbiturik asit reaksiyonu kullanılarak Uchiyama ve Mihara metodu ile tespit edildi(104). 50 mg doku ölçüldü ve ardından 0.05% Triton X-100 içeren 1 mL’lik soğuk buzda 1.15% potasyum klorür solüsyonunda Ika T-18 Basic Ultra Turrax Homogenizer (USA) kullanılarak buz içinde 13500 rpmde 1 dakika homojenize edildi. Homojenatlar 4000 rpmde 10 dakika santrifüje edildi. 0.5 ml’lik doku homojenatına 3 mL 1% fosforik asit(H₃PO₄) ve 1 mL 0.6% tersiyer bütül alkol(TBA) aköz solüsyonu eklendi ve 45 dakika sıcak su içerisinde ısıtıldı. Soğutulduktan sonra 4 ml *n*-butanol eklendi ve karışım çalkalandı. Karışım 4000 rpmde 10 dakika santrifüje edildi ve üst tabakanın absorbansı 532 nm’de ölçüldü. Sonuçlar hem gram doku başına hem de mg protein başına ifade edildi.

Patoloji çalışmaları ratlardan 24. saat sonunda çıkarılan pankreas dokularından hazırlanan preparatlarda yapıldı. Alınan doku örnekleri %10 formaldehit içerisinde fiske edildi. Bu preparatlarda ışık mikroskobisi ile nekroz, ödem ve granülosit infiltrasyonu değerlendirildi. Tüm bu patolojik değişiklikler aynı patolog tarafından histolojik olarak değerlendirildi (Tablo 5)(105).

Pankreas dokusundaki mikrosirkülasyon düzeyinin ölçümü için relaparotomi sırasında eksplorasyonu takiben pankreas dokusundaki kan akımı daha önce Dobuschetz ve ark. tarafından tarif edilen yöntemle, ortogonal polarizasyon spektral görüntüleme (OPS) (CYTOSCAN A/R;Cytometrics, Philadelphia; PA, USA) kullanıldı(106). Pankreasın duodenal lobunun proksimali, koledogun duodenuma giriş yaptığı distal kısmı ile splenik lobun mediali de dahil olmak üzere altı ayrı bölgeden ölçüm yapıldı(107). Bulunan bu altı değerlerin ortalaması alınarak pankreatik dokudaki mikrosirkülasyon düzeyi hesaplandı ve total vasküler dansite değerleri cm/cm² olarak ifade edildi.

Verilerin girilmesinde SPSS® 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Gruplara ait değerlerin dağılımında non-parametrik testler kullanıldı. İki den fazla gruplar arası değişkenlerin karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplardan en az birinin

diğerlerinden farklı olması halinde ($p < 0.05$) Post Hoc ikili karşılaştırmalar için, 5 gruplu çalışmamızda (p) değeri Bonferroni metoduna göre düzeltilerek (10 adet ikili karşılaştırma için düzeltilmiş $p < 0.005$) Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar; ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verildi.

Tablo 5. Pankreatit şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Schmidt kriterleri(105)

Skor	Tanım
Ödem	
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
Asiner nekroz	
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)
İnflamasyon ve Perivasküler İnfiltrasyon	
0,	0-1 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
0.5,	2-5 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
1,	6-10 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
1.5,	11-15 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
2,	16-20 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
2.5,	21-25 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
3,	26-30 intralobüler veya perivasküler lökositler/*
3.5,	>30 lökositler ve veya fokal mikroabseler
4,	>35 lökositler ve veya kümeleşmiş lökositler

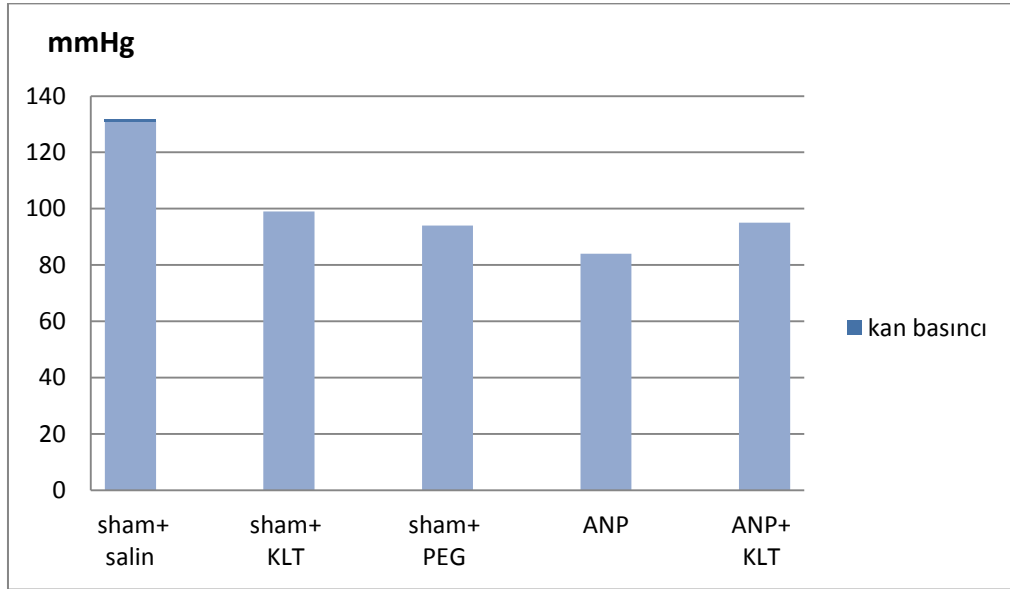
*Büyük büyütme alanı

4. BULGULAR

Çalışmada akut pankreatit oluşturulan grupta (Grup 4) 6 adet rat, akut nekrotizan pankreatit ve klotrimazol grubunda (Grup 5) 4 adet rat kaybedildi. Akut nekrotizan pankreatit ile ilişkili erken dönem mortalite oranı % 31 olarak bulundu. ANP grubunda mortalite % 37 iken ANP+ KLT grubunda % 25 olarak saptandı.

Ortalama kan basıncı 24. saatte sham+ salin grubunda 131 ± 4 mmHg, sham+ KLT grubunda 99 ± 4 mmHg, sham+ PEG grubunda 94 ± 2 mmHg, ANP grubunda 84 ± 4 mmHg, ANP+ KLT grubunda 95 ± 8 mmHg olarak bulundu. Kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması sonucu gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Grupların ikili karşılaştırılmasında ortalama kan basıncı değerleri akut pankreatit oluşturulan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.005$). Ortalama kan basıncı değeri ANP+ KLT grubunda ANP grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.005$) (Şekil 2, Tablo 6).

Şekil 2. 24. saatteki ortalama kan basıncı değerleri



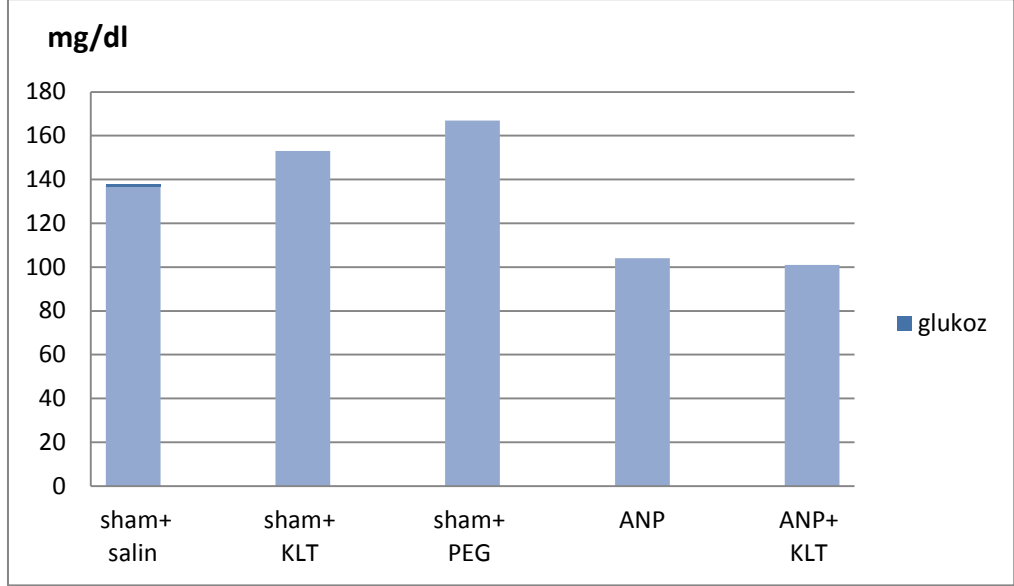
Tablo 6. Kan basıncı, idrar volümü, kan biyokimya, IL-6 ve kan gazı değerleri (\pm Standart Deviasyon)

	Sham+salin (n=10)	Sham+KLT (n=16)	Sham+PEG (n=6)	ANP (n=10)	ANP+KLT (n=12)
Kan Basıncı * (mmHg)	131 \pm 4	99 \pm 4	94 \pm 2	84 \pm 4	96 \pm 8
Glikoz (mg/dl)	137 \pm 28	153 \pm 26	167 \pm 32	104 \pm 14	101 \pm 20
Amilaz *(U/l)	869 \pm 101	1852 \pm 89	1705 \pm 196	4518 \pm 608	3092 \pm 630
Üre(BUN)* (mg/dl)	17 \pm 3.3	12.6 \pm 3	18.1 \pm 3.9	45 \pm 8.8	27.8 \pm 3.5
Kreatinin (mg/dl)	0.38 \pm 0.06	0.40 \pm 0.09	0.40 \pm 0.08	0.5 \pm 0.25	0.63 \pm 0.33
ALT * (U/l)	59 \pm 21	61 \pm 23	65 \pm 20	288 \pm 28	132 \pm 22
Kalsiyum * (mg/dl)	9.6 \pm 0.4	9.1 \pm 0.3	9.6 \pm 0.7	7.2 \pm 0.7	8.3 \pm 0.6
pO₂ (mmHg)	97.9 \pm 1.1	83.4 \pm 8.5	78.7 \pm 5.8	94 \pm 6	94.1 \pm 8.7
pCO₂ (mmHg)	37.7 \pm 1.8	38.1 \pm 3.1	39.7 \pm 4	39.6 \pm 4	35.1 \pm 5.7
PH	7.36 \pm 0.02	7.32 \pm 0.06	7.35 \pm 0.02	7.31 \pm 0.03	7.36 \pm 0.03
LDH * (U/dl)	1426 \pm 220	2302 \pm 201	1513 \pm 310	4677 \pm 403	3117 \pm 309
BAL LDH * (U/dl)	334 \pm 38	343 \pm 40	312 \pm 27	1002 \pm 188	472 \pm 88
IL-6 *	122 \pm 25	208 \pm 32	284 \pm 22	723 \pm 138	346 \pm 38
İdrar * (ml/saat)	1.01 \pm 0.12	0.75 \pm 0.12	0.78 \pm 0.11	0.24 \pm 0.09	0.44 \pm 0.09

* P<0.05

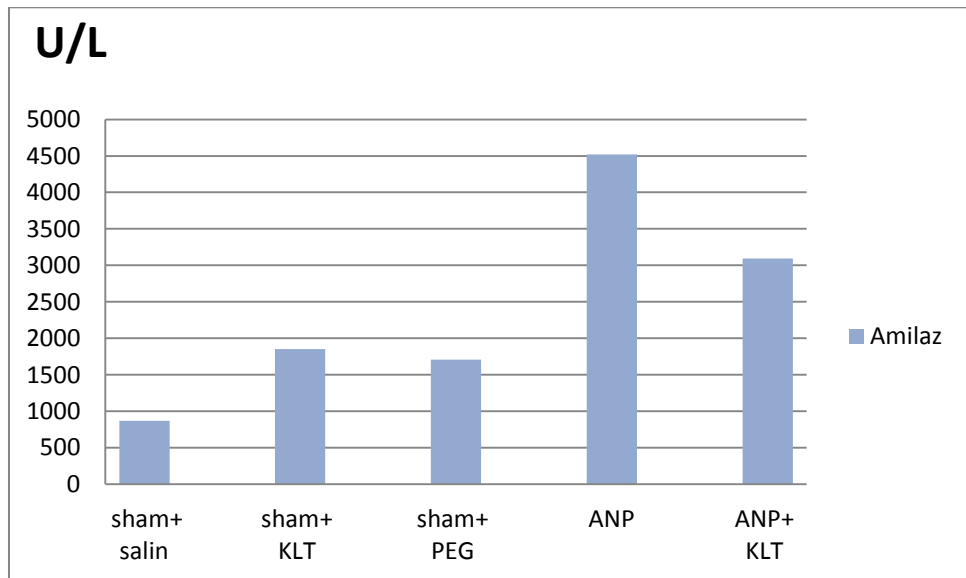
Serum glikoz değerleri sham+salin grubunda 137 \pm 28 mg/dl, sham+ KLT grubunda 153 \pm 26 mg/dl, sham+ PEG grubunda 167 \pm 32 mg/dl, ANP grubunda 104 \pm 14 mg/dl, ANP+ KLT grubunda 101 \pm 20 mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum glikoz değerleri pankreatit oluşturulan gruplarda daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05)(Şekil 3, Tablo 6).

Şekil 3. Serum glikoz değerleri



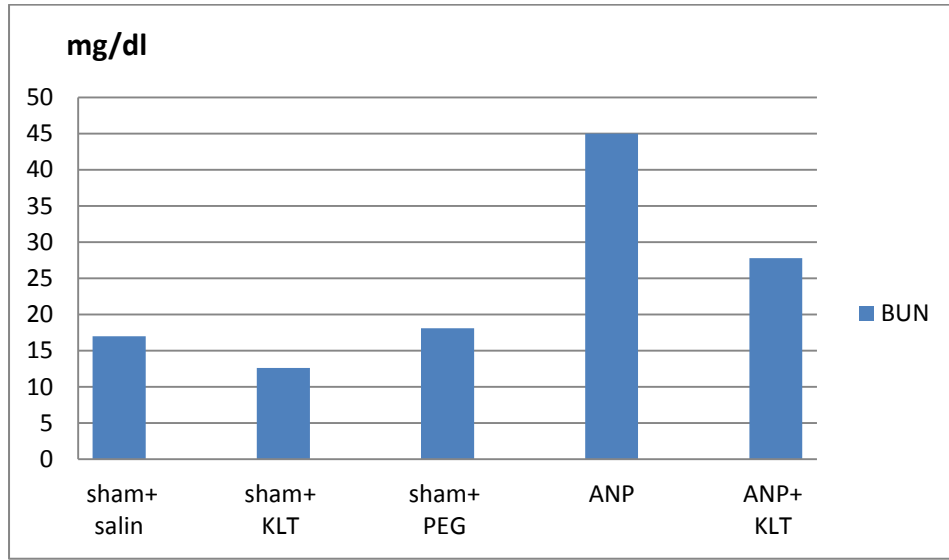
Serum amilaz değerleri sham+salin grubunda 869 ± 101 U/l, sham+ KLT grubunda 1852 ± 89 U/l, sham+ PEG grubunda 1705 ± 196 U/l, ANP grubunda 4518 ± 608 U/l, ANP+ KLT grubunda 3092 ± 630 U/l olarak bulundu. Ortalama serum amilaz değerleri pankreatit oluşturulan gruplarda salin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.005$). ANP ve ANP+KLT grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0.172$) (Şekil 4, Tablo 6).

Şekil 4. Serum amilaz değerleri



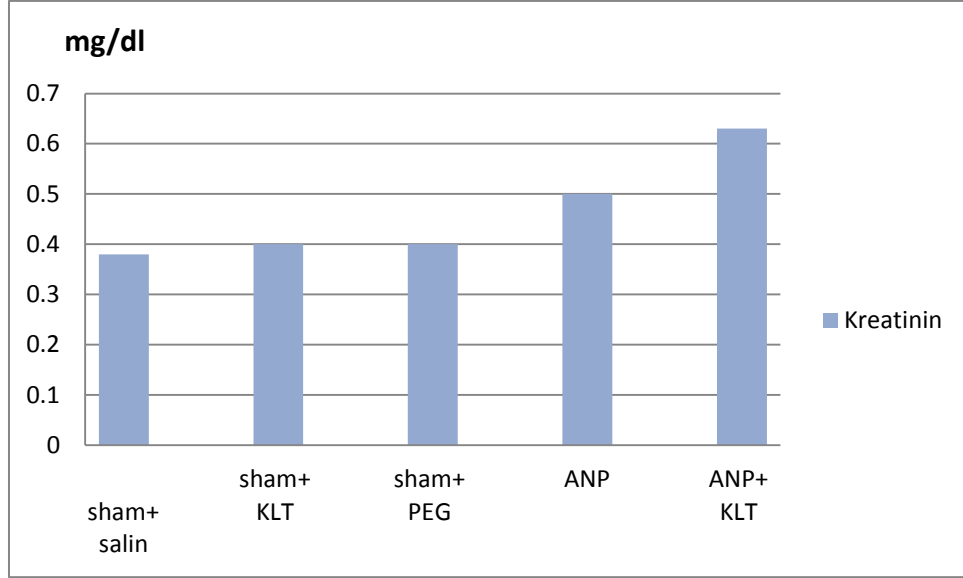
Serum BUN değerleri sham+salin grubunda 17 ± 3.3 mg/dl, sham+ KLT grubunda 12.6 ± 3 mg/dl, sham+ PEG grubunda 18.1 ± 3.9 mg/dl, ANP grubunda 45 ± 8.8 mg/dl, ANP+ KLT grubunda 27.8 ± 3.5 mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum BUN değerleri ANP grubunda pankreatit oluşturulmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu($p<0.005$). ANP ve ANP+KLT grupları karşılaştırıldığında ortalama serum BUN değerleri ANP+ KLT grubunda anlamlı olarak duşuk bulundu($p<0.005$)(şekil 5, Tablo 6).

şekil 5. Serum BUN değerleri



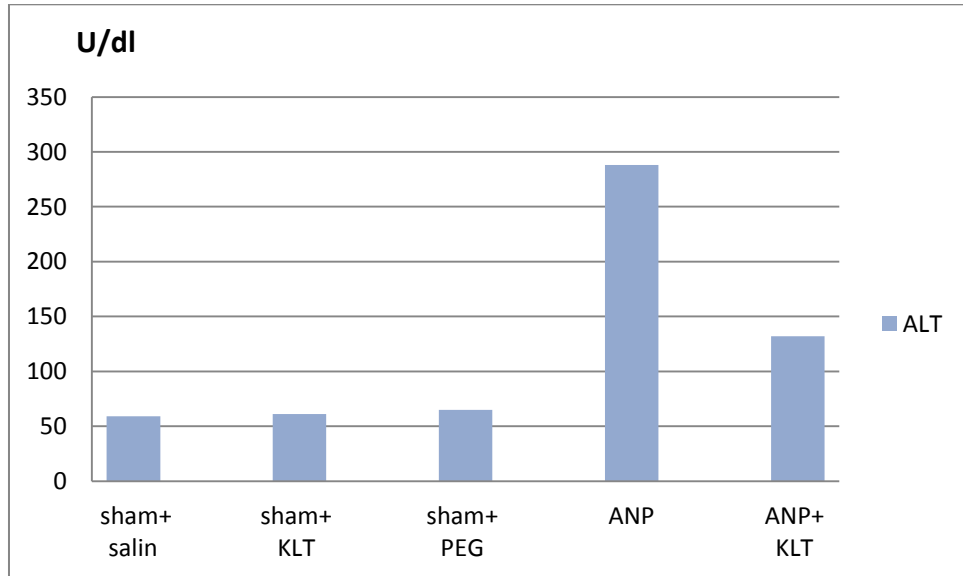
Serum kreatinin değerleri; sham+salin grubunda 0.38 ± 0.06 mg/dl, sham+ KLT grubunda 0.4 ± 0.09 mg/dl, sham+ PEG grubunda 0.4 ± 0.08 mg/dl, ANP grubunda 0.5 ± 0.25 mg/dl, ANP+ KLT grubunda 0.63 ± 0.33 mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum kreatinin değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0.129$) (şekil 6, Tablo 6).

Şekil 6. Serum kreatinin değerleri



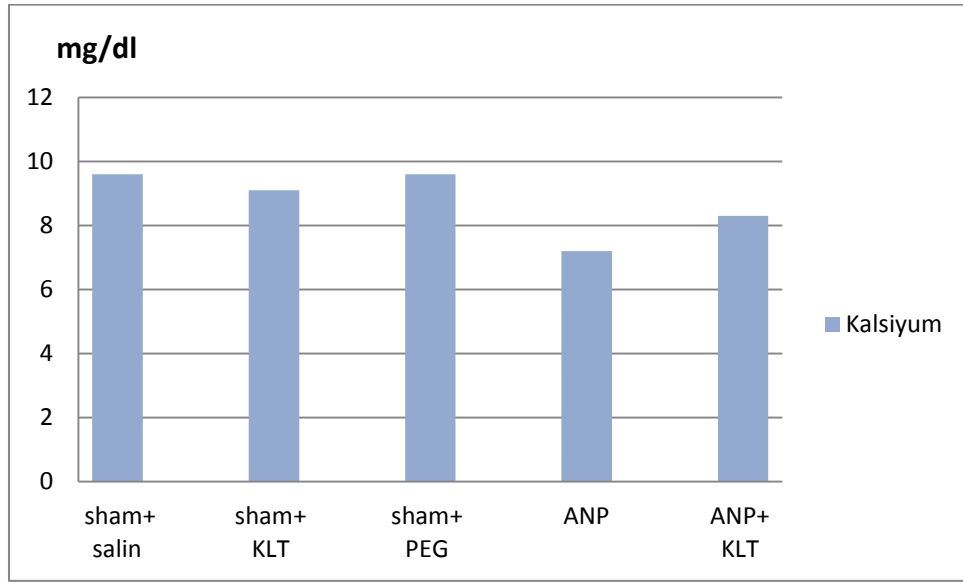
Serum ALT değerleri; sham+salin grubunda 59 ± 21 U/dl, sham+ KLT grubunda 61 ± 23 U/dl, sham+ PEG grubunda 65 ± 20 U/dl, ANP grubunda 288 ± 28 U/dl, ANP+ KLT grubunda 132 ± 22 U/dl olarak bulundu. Ortalama serum ALT değerleri ANP grubunda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.005$). ANP ve ANP+KLT grupları karşılaştırıldığında ortalama serum ALT değerleri ANP+ KLT grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.005$) (Şekil 7, Tablo 6).

Şekil 7. Serum ALT değerleri



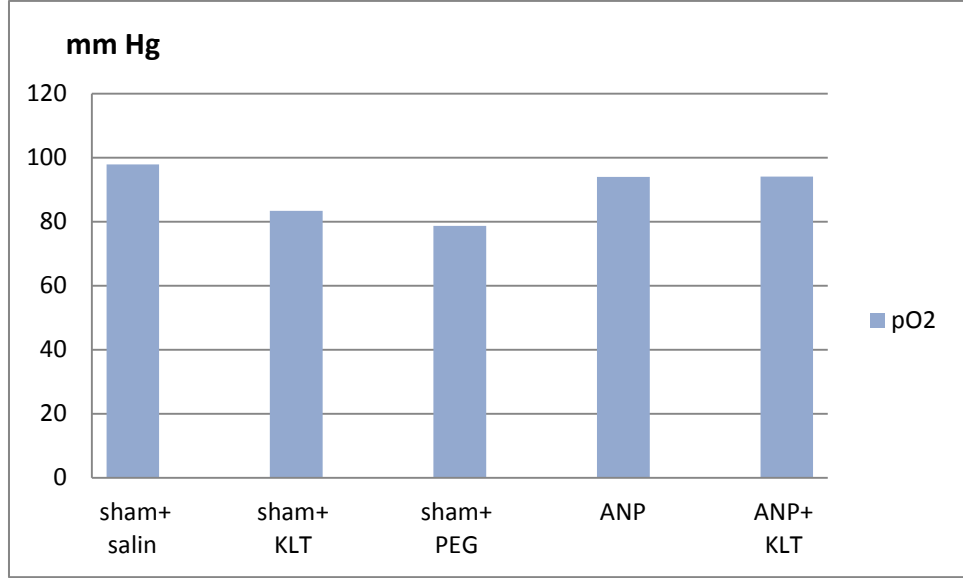
Serum kalsiyum değerleri; sham+salin grubunda 9.6 ± 0.4 mg/dl, sham+ KLT grubunda 9.1 ± 0.3 mg/dl, sham+ PEG grubunda 9.6 ± 0.7 mg/dl, ANP grubunda 7.2 ± 0.7 mg/dl, ANP+ KLT grubunda 8.3 ± 0.6 mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum kalsiyum değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak duşuk bulundu ($p<0.05$). ANP ile ANP+KLT grupları karşılaştırılınca serum kalsiyum değerleri ANP+KLT grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$)(şekil 8, Tablo 6).

şekil 8. Serum kalsiyum değerleri



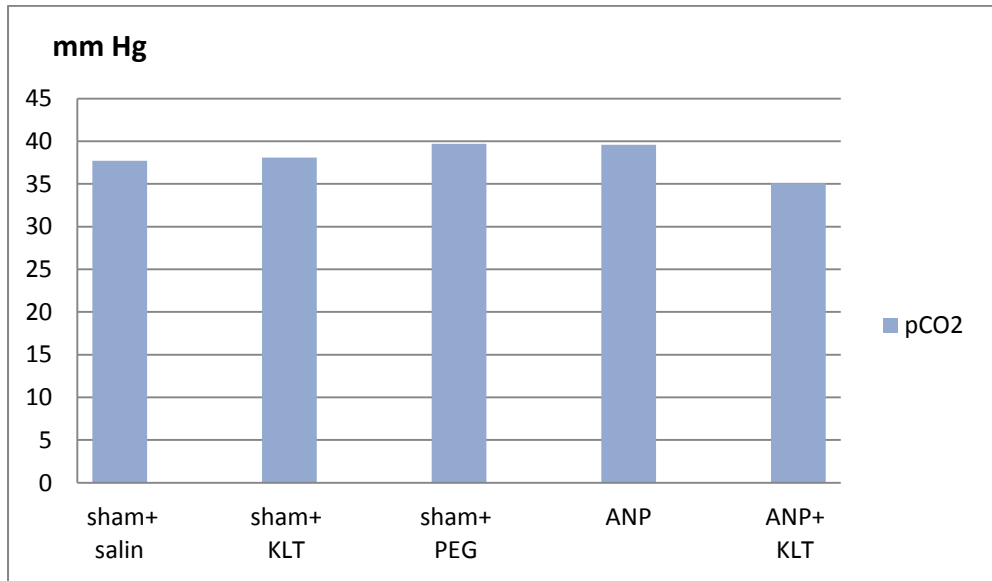
Arteriyel kan gazlarından pO_2 değerleri; sham+salin grubunda 97.9 ± 1.1 mmHg, sham+ KLT grubunda 83.4 ± 8.5 mmHg, sham+ PEG grubunda 78.7 ± 5.8 mmHg, ANP grubunda 94 ± 6 mmHg, ANP+ KLT grubunda 94.1 ± 8.7 mmHg olarak bulundu. Arteriyel pO_2 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)(şekil 9, Tablo 6).

Şekil 9. Arteriyel pO₂ değerleri



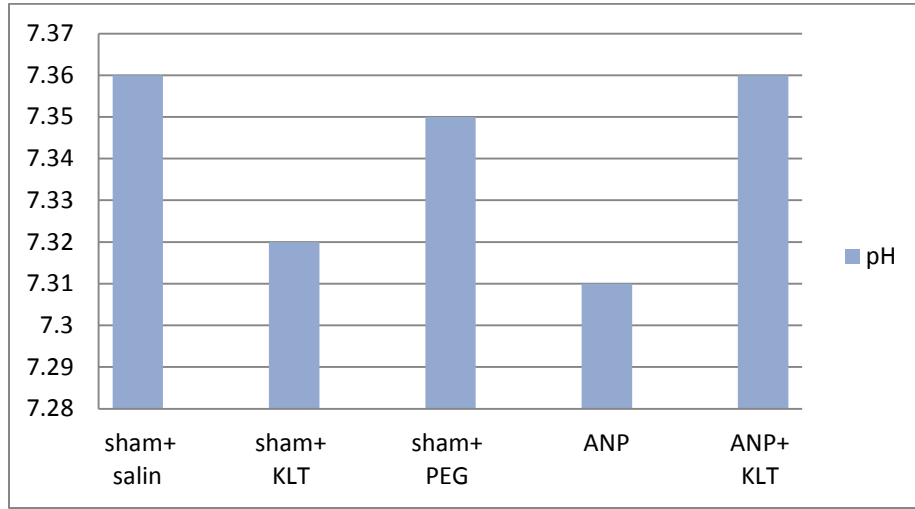
Arteriyel pCO₂ değerleri; sham+salin grubunda 37.7±1.8 mmHg, sham+ KLT grubunda 38.1±3.1 mmHg, sham+ PEG grubunda 39.7±4 mmHg, ANP grubunda 39.6±4 mmHg, ANP+ KLT grubunda 35.1±5.7 mmHg olarak bulundu. pCO₂ seviyesi yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi(p>0.05)(Şekil 10, Tablo 6).

Şekil 10. Arteriyel pCO₂ değerleri



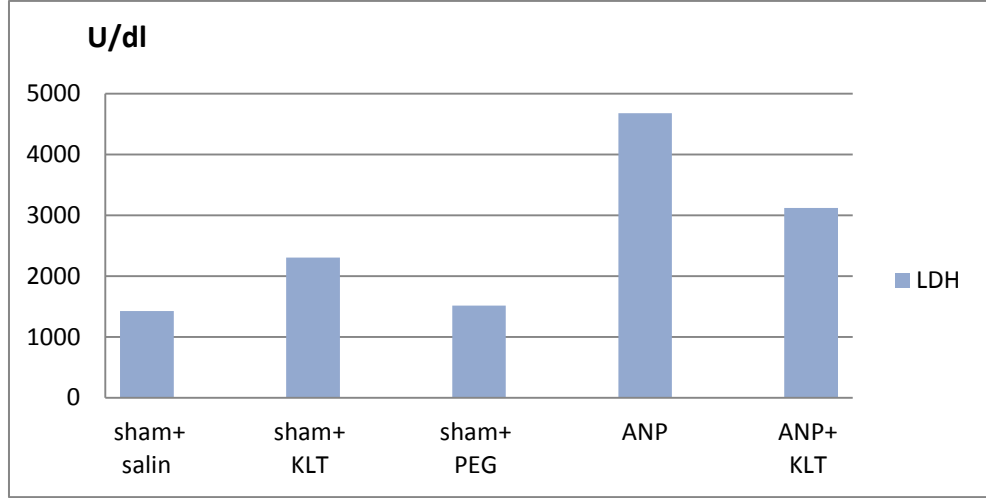
Arteriyel kan gazlarından pH değerleri; sham+salin grubunda 7.36 ± 0.02 , sham+ KLT grubunda 7.32 ± 0.06 , sham+ PEG grubunda 7.35 ± 0.02 , ANP grubunda 7.31 ± 0.03 , ANP+ KLT grubunda 7.36 ± 0.03 olarak bulundu. Arteriyel pH değerleri açısından grupların ikili karşılaştırılmalarında ANP grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.005$)(Şekil 11,Tablo 6).

Şekil 11. Arteriyel pH değerleri



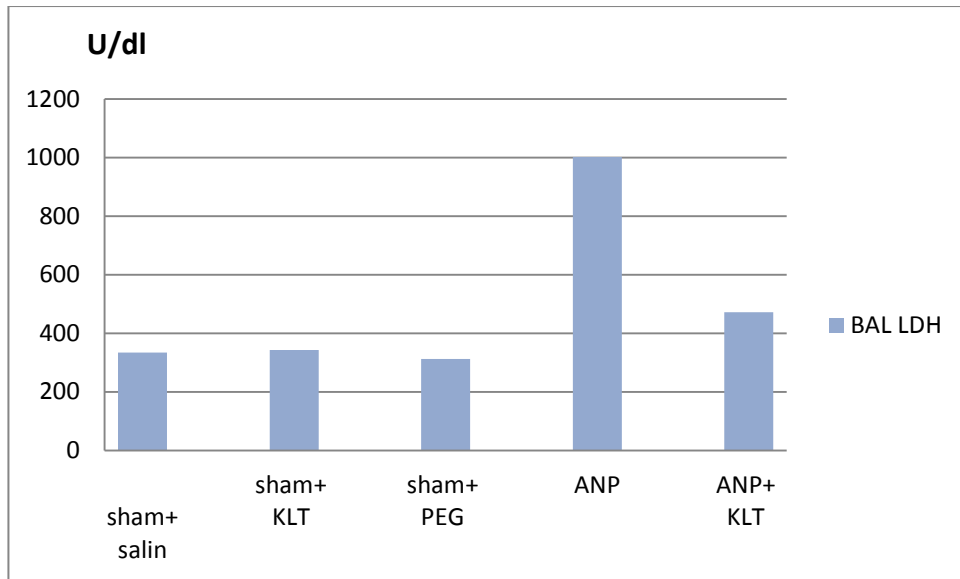
Serum LDH değerleri; sham+salin grubunda 1426 ± 220 U/dl, sham+ KLT grubunda 2303 ± 201 U/dl, sham+ PEG grubunda 1513 ± 310 U/dl, ANP grubunda 4677 ± 403 U/dl, ANP+ KLT grubunda 3117 ± 309 U/dl olarak bulundu. Ortalama serum LDH değerleri pankreatit gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yükseldi ($p<0.005$)(Şekil 12,Tablo 6).

Şekil 12. Serum LDH değerleri



BAL sıvısından çalışılan LDH değerleri; sham+salin grubunda 334 ± 38 U/dl, sham+KLT grubunda 343 ± 40 U/dl, sham+PEG grubunda 312 ± 27 U/dl, ANP grubunda 1002 ± 188 U/dl, ANP+KLT grubunda 472 ± 88 U/dl olarak bulundu. Ortalama BAL LDH değerleri ANP grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.005$). (Şekil 13,Tablo 6).

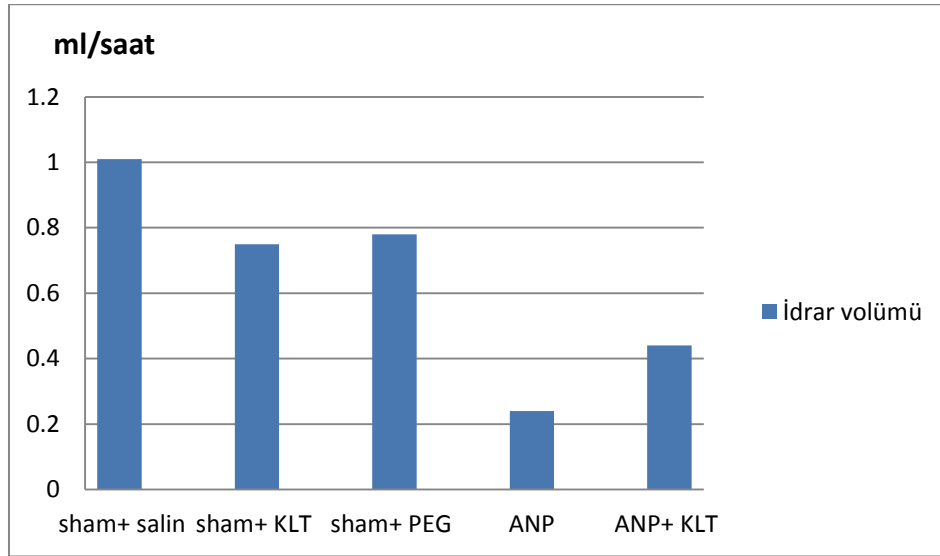
Şekil 13. BAL LDH değerleri



Ratlarda saatlik idrar volümleri; sham+salin grubunda 1.01 ± 0.12 ml/saat, sham+KLT grubunda 0.75 ± 0.12 ml/saat, sham+PEG grubunda 0.78 ± 0.11 ml/saat, ANP

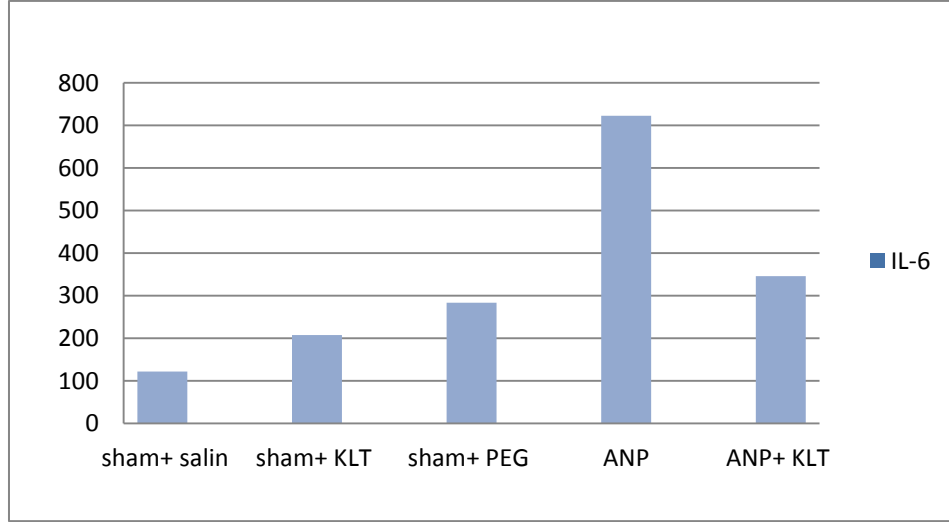
grubunda 0.24 ± 0.09 ml/saat, ANP+ KLT grubunda 0.44 ± 0.09 ml/saat olarak bulundu. Ortalama saatlik idrar volümleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda sham gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($P < 0.05$). ANP ve ANP+KLT grupları karşılaştırıldığında ortalama saatlik idrar volümleri ANP+ KLT grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($P < 0.005$) (Şekil 14, Tablo 6).

Şekil 14. Ratlarda saatlik idrar volümleri



Serum IL-6 değerleri; sham+salin grubunda 122 ± 25 , sham+ KLT grubunda 208 ± 32 , sham+ PEG grubunda 284 ± 22 , ANP grubunda 723 ± 138 , ANP+ KLT grubunda 346 ± 38 olarak bulundu. Serum IL-6 değerleri, ANP grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 15, Tablo 6).

Şekil 15. Serum IL-6 değerleri



Ratlardan alınan pankreas dokuları ışık mikroskopu altında ödem, nekroz ve perivasküler infiltrasyon (PRV) şiddetine göre derecelendirildi (Şekil 16, Tablo 7). Sham+salin grubunda ödem 0.40 ± 0.31 , nekroz 0.25 ± 0.42 olarak bulunurken perivasküler infiltrasyon ise bu grupta gözlenmedi. Sham+KLT grubunda ödem 0.43 ± 0.35 , nekroz 0.1 ± 0.1 , PRV 0.12 ± 0.28 olarak bulundu. Sham+PEG grubunda ödem 0.16 ± 0.40 , nekroz 0.1 ± 0.1 , PRV 0.08 ± 0.2 iken bu grupta nekroz gözlenmedi. ANP grubunda ödem 1.15 ± 0.57 , nekroz 2.20 ± 0.37 , PRV 2.05 ± 0.89 şeklinde bulundu. ANP+KLT grubunda ödem 0.7 ± 0.33 , nekroz 0.83 ± 0.21 ve PRV 1.16 ± 0.74 olarak bulundu. Ödem, ANP grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0.005$). ANP ve ANP+KLT grupları karşılaştırıldığında ödem ANP+KLT grubunda daha düşük bulundu ($p < 0.05$). ANP grubu ile kontrol grupları arasında nekroz açısından fark gözlemlendi. ANP grubunda bu gruplara göre nekroz anlamlı olarak fazlaydı ($p < 0.005$). ANP+KLT grubunda nekroz, sham+salin, sham+KLT ve sham+PEG gruplarına göre anlamlı olarak fazlaydı ($p < 0.005$). ANP ve ANP+KLT grupları karşılaştırıldığında nekroz, ANP+KLT grubunda ANP grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.005$). İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon sham+salin grubunda gözlenmedi. Bu grup haricinde gruplar arası p değeri Bonferroni metoduna göre düzeltilerek yapılan karşılaştırmalarda ANP grubu ile sham+PEG ve sham+KLT grupları arasında PRV açısından anlamlı fark bulundu. ANP grubunda kontrol gruplarına göre PRV anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.008$). ANP+KLT grubunda PRV kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.008$). ANP ve ANP+KLT grupları karşılaştırıldığında perivasküler infiltrasyon ANP+KLT grubunda daha düşük olmasına

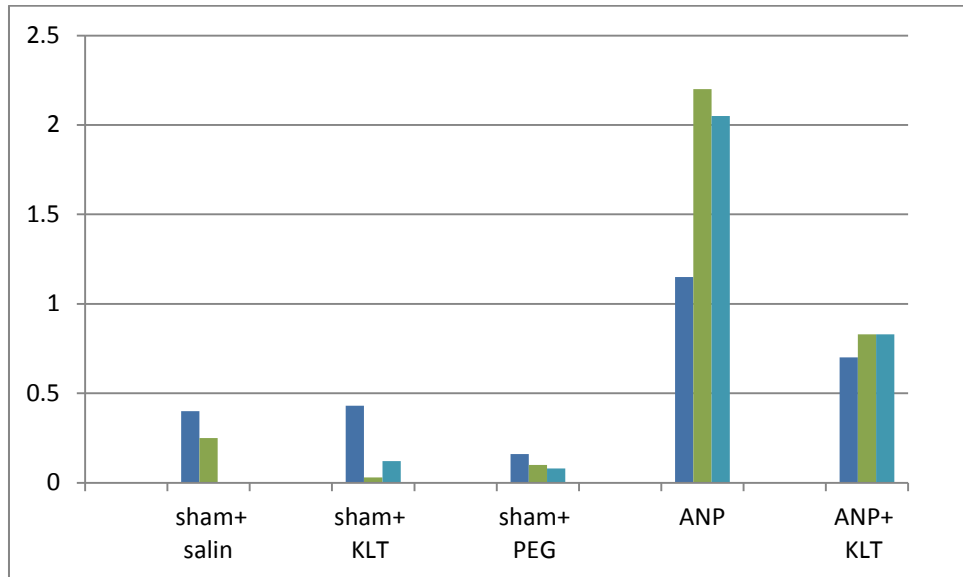
rağmen iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.008$).

Tablo 7. Pankreas dokularının patolojik incelemesi (\pm Standart Deviasyon)

	Sham+salin (n=10)	Sham+KLT (n=16)	Sham+PEG (n=6)	ANP (n=10)	ANP+KLT (n=12)
Ödem *	0.40 \pm 0.31	0.43 \pm 0.35	0.16 \pm 0.40	1.15 \pm 0.57	0.7 \pm 0.33
Nekroz *	0.25 \pm 0.42	0.1 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1	2.20 \pm 0.37	0.83 \pm 0.21
Perivasküler infiltrasyon *	0	0.12 \pm 0.28	0.08 \pm 0.2	2.05 \pm 0.89	1.16 \pm 0.74

* $P<0.05$

Şekil 16. Pankreas dokusunun histopatolojik incelemesi



Pankreas MPO değerleri; sham+salin grubunda 0.34 \pm 0.08 U/mg protein, sham+KLT grubunda 0.36 \pm 0.07 U/mg protein, sham+ PEG grubunda 0.30 \pm 0.06 U/mg protein, ANP grubunda 1.13 \pm 0.11 U/mg protein, ANP+ KLT grubunda 0.92 \pm 0.03 U/mg protein olarak bulundu. Gruplar arasında pankreas MPO değerleri karşılaştırıldığında pankreatit

oluşturulan gruplarda anlamlı olarak yükselme saptandı($p<0.005$)(Şekil 17,Tablo 8).

Akciğer MPO değerleri; sham+salin grubunda 5.36 ± 0.3 U/mg protein, sham+ KLT grubunda 4.30 ± 0.2 U/mg protein, sham+ PEG grubunda 4.25 ± 0.3 U/mg protein, ANP grubunda 11.3 ± 2.3 U/mg protein, ANP+ KLT grubunda 6.86 ± 1.2 U/mg protein olarak bulundu. Akciğer MPO değerleri ANP grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.005$)(Şekil 17,Tablo 8).

Pankreas MDA değerleri; sham+salin grubunda 0.36 ± 0.03 nmol/mg protein, sham+ KLT grubunda 0.34 ± 0.03 nmol/mg protein, sham+ PEG grubunda 0.32 ± 0.03 nmol/mg protein, ANP grubunda 0.66 ± 0.15 nmol/mg protein, ANP+ KLT grubunda 0.38 ± 0.03 nmol/mg protein olarak bulundu. Pankreas MDA değerleri açısından ANP grubunda anlamlı olarak bir artış saptandı($p<0.005$)(Şekil 17,Tablo 8).

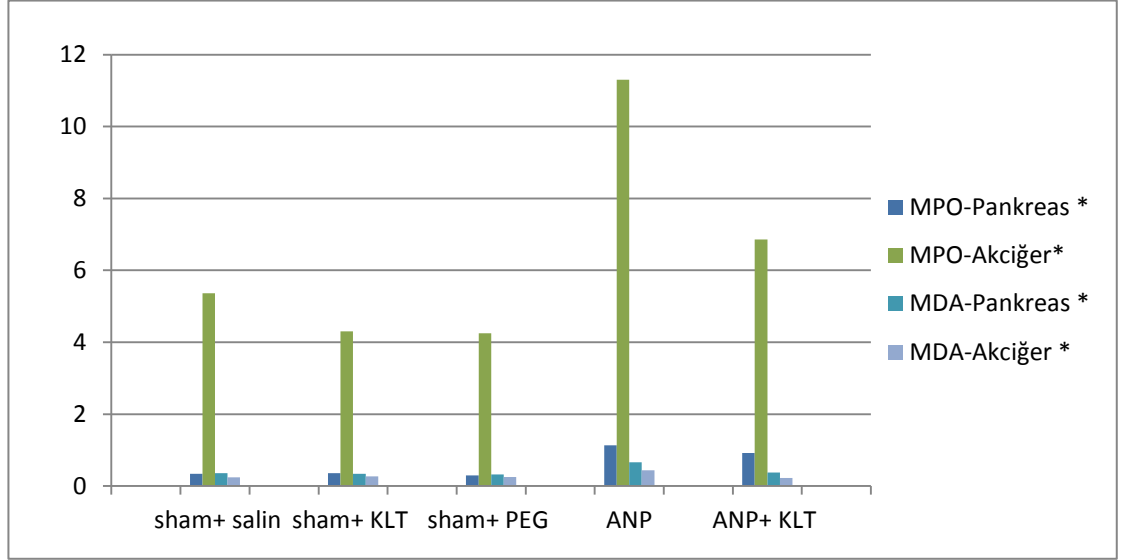
Akciğer MDA değerleri; sham+salin grubunda 0.24 ± 0.02 nmol/mg protein, sham+ KLT grubunda 0.27 ± 0.03 nmol/mg protein, sham+ PEG grubunda 0.25 ± 0.04 nmol/mg protein, ANP grubunda 0.44 ± 0.03 nmol/mg protein, ANP+ KLT grubunda 0.22 ± 0.03 nmol/mg protein olarak bulundu. Akciğer MDA değerleri açısından ANP grubu ile ANP+ KLT grubu karşılaştırıldığında ANP+ KLT grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0.005$)(Şekil 17,Tablo 8).

Tablo 8. Akciğer ve pankreasta MPO ve MDA değerleri (\pm Standart Deviasyon)

	Sham+salin (n=10)	Sham+KL T (n=16)	Sham+PEG (n=6)	ANP (n=10)	ANP+KLT (n=12)
MPO- Pankreas * (U/mg protein)	0.34 \pm 0.08	0.36 \pm 0.07	0.30 \pm 0.06	1.13 \pm 0.11	0.92 \pm 0.03
MPO- Akciğer * (U/mg protein)	5.36 \pm 0.30	4.30 \pm 0.2	4.25 \pm 0.3	11.3 \pm 2.3	6.86 \pm 1.2
MDA- Pankreas * (nmol/mg protein)	0.36 \pm 0.03	0.34 \pm 0.03	0.32 \pm 0.03	0.66 \pm 0.15	0.38 \pm 0.03
MDA- Akciğer * (nmol/mg protein)	0.24 \pm 0.02	0.27 \pm 0.03	0.25 \pm 0.04	0.44 \pm 0.03	0.22 \pm 0.03

* P<0.05

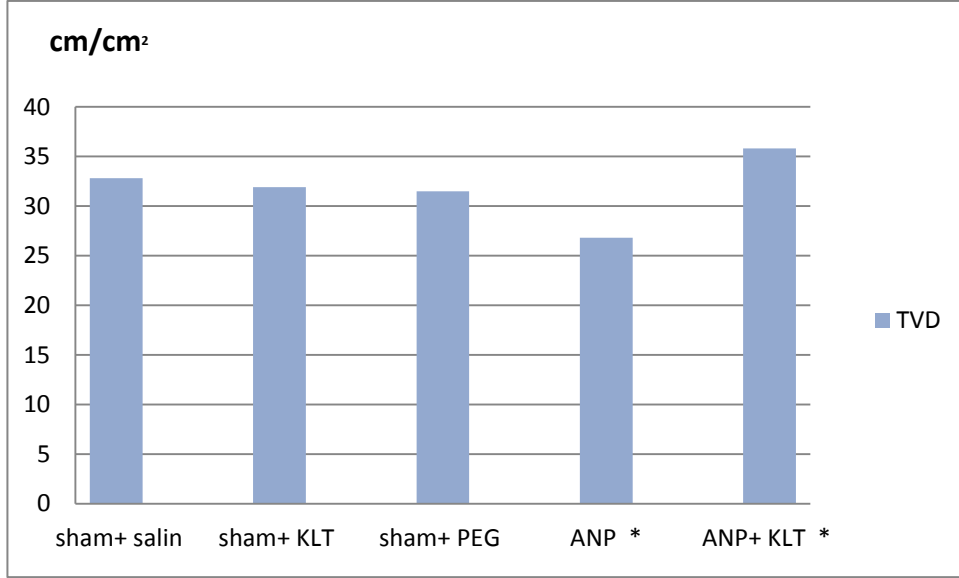
Şekil 17. MPO ve MDA değerlerinin gruplara dağılımı



* P<0.05

Pankreas dokusundaki mikrosirkülasyon düzeyleri değerlendirilmesi sonucu total vasküler dansite(TVD) değerleri; sham+salin grubunda $32.8 \pm 5.47 \text{ cm/cm}^2$, sham+ KLT grubunda $31.93 \pm 2.67 \text{ cm/cm}^2$, sham+ PEG grubunda $31.5 \pm 1.64 \text{ cm/cm}^2$, ANP grubunda $26.8 \pm 3.45 \text{ cm/cm}^2$, ANP+ KLT grubunda $35.83 \pm 2.85 \text{ cm/cm}^2$ olarak bulundu. ANP grubundaki TVD değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.003$). ANP grubu ile ANP+ KLT grupları arasındaki karşılaştırmada TVD değeri ANP+ KLT grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.005$)(Şekil 18, Tablo 9).

Şekil 18. Pankreas dokusu mikrosirkülasyon düzeyleri



* P<0.05

Tablo 9. Pankreas dokusu mikrosirkülasyon düzeyleri (\pm Standart Deviasyon)

	Sham+salin (n=10)	Sham+KLT (n=16)	Sham+PEG (n=6)	ANP (n=10)	ANP+KLT (n=12)
TVD (cm/cm ²)*	32.8 \pm 5.47	31.93 \pm 2.67	31.5 \pm 1.64	26.8 \pm 3.45	35.83 \pm 2.85

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit etiyolojisinde çok değişik faktörlerin rol aldığı, asiner hücrelerin harabiyeti ile seyreden ve pankreasta ödemden nekroza kadar değişik şiddette histopatolojik bulgular gösteren pankreas bezinin inflamasyonudur.

Günümüzde akut pankreatit genellikle iyi bir seyir izlemesine rağmen global mortalite yaklaşık %5 civarındadır(108). Hafif formlarında mortalite %1'den daha az görülürken ağır formlarında %20- 25 civarında görülmektedir(109,110). Çalışmamızda tedavi grubundaki mortalite pankreatit grubuna göre azalmış olarak bulunmuştur.

Akut pankreatitte tedavi geliştirilebilmesindeki en önemli sorun patogenezin net anlaşılammış olmasıdır. Birçok deneysel akut pankreatit modelinde akut pankreatitin patofizyolojik mekanizmaları tanımlanmaya ve anlaşılmaya çalışılmıştır. Bu mekanizmaların rollerinin daha iyi anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlayabilecektir(111).

Akut pankreatit fizyopatolojisinde aktive olan pankreatik enzimlerin yanı sıra özellikle pankreas dokusundaki endotel hücre hasarı önemli rol oynar. Pankreatik dokuda gelişen mikrosirkülasyon bozukluklarının pankreatit fizyopatolojisinde son derece önemli bir yere sahip olduğu kanıtlanmıştır(112). Pankreatik mikrosirkülasyon bozukluklarının oluşumu karmaşık bir süreçtir. Asiner hücrelerden salınan enzimler, vazoaktif mediatörler, vasküler permeabilite artışı, iskemi ve iskemi reperfüzyon hasarı gibi birçok faktör bu süreçte yer alırlar. Bu faktörler sonucunda pankreatik ödem, dolaşım bozuklukları ve hemoraji ile karakterize doku nekrozu gelişmektedir(113). Bazı çalışmalarda pankreatitin erken döneminde bile mikrosirkülasyonda bozulmaların olduğu ve zayıf olan pankreas kollateral dolaşım ağının yetersiz kaldığı gösterilmiştir(114,115).

Pankreas dokusunun mikrovasküler dolaşımı farklı tekniklerle ölçülebilir. Bu yöntemler arasında diffüz reflaktans spektroskopi, intravital mikroskopi, multipl indikatör dilüsyon tekniği ve ortogonal polarizasyon görüntüleme sayılabilir. Çalışmamızda pankreas kan akımının ölçülmesinde ortogonal polarizasyon görüntüleme yöntemini kullandık(107). Bu yöntemde absorbe edilen polarize ışığın optikal filtrasyonunu kullanılır. Hemoglobin tarafından ışık absorbe edildiği için eritrositler siyah görünmektedir. Mikrosirkülasyonun ölçülmesinde en iyi parametre Messmer tarafından fonksiyonel kapiller dansite(FKD) olarak tariflenmiştir(106). FKD; gözlem alanı (cm²) başına

eritrositlerle perfüze olan kapillerlerin uzunluğu (cm) olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada total vasküler dansite açısından klotrimazol kullanılımasının pankreatik dokudaki mikrosirkülasyonu pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelttiği tespit edildi. Literatürde klotrimazolün ratlarda koroner damarlarda vazodilatasyon yaparak koroner mikrosirkülasyonu düzelttiğine dair çalışmalar mevcuttur(116). Çalışmamızda da klotrimazolün bu etkisini doğrular nitelikte benzer sonuçlara ulaştık.

Akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde histolojik skorlama önemli bir yer tutmaktadır. Pankreatit sonucu pankreas dokusunda oluşan ödem, asiner nekroz, hemoraji, yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrat histopatolojik inceleme ile skorlanarak pankreatitin şiddeti yorumlanabilir(105). Pankreatik nekroz, ağır pankreatitin en önemli göstergesidir(117). Çalışmamızdaki doku preparatlarının patolojik incelemesinde ödem; pankreatit grubunda kontrol gruplarına göre fazla bulundu($p<0.005$). Ödem, klotrimazol ile tedavi edilen grupta pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu($p<0.005$). Nekroz ise pankreatit oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu($p<0.008$). Klotrimazol ile tedavi edilen grupta nekroz pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış bulundu($p<0.005$). Perivasküler infiltrasyon; pankreatit oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede fazla bulundu($p<0.008$). Klotrimazol ile tedavi edilen grupta PRV pankreatit grubuna göre azalmış bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.008$). Klotrimazolün literatürde iskemik hasara karşı karaciğer ve sinir hücrelerini koruduğu gösterilmiştir(102,118). Bizim çalışmamızda da klotrimazolün pankreatik nekrozu azalttığı sonucuna ulaştık.

Deneysel akut pankreatit modellerinde farklı modeller kullanılmıştır. İdeal pankreatit modeli, insanda oluşan pankreatitteki morfolojik bulgulara benzemeli, tekrarlanılabilmeli ve tedavinin pankreatitin şiddeti üzerine önemli etkilerini kolayca gösterilebilmelidir. Serulein ile indüklenen akut pankreatit modellerinde hafif pankreatit oluşmaktadır. Pankreas dokusunda ödem, pankreatik enzimlerde artış görülmektedir; ancak nekroz izlenmemektedir(119,120). Benzer şekilde glukodeoksikolik asitin tek başına kullanıldığı pankreatit modellerinde hafif pankreatit oluşmaktadır. Serulein ve glukodeoksikolik asitin, akut pankreatit modelinde birlikte kullanılması ile pankreas dokusunda ödem, pankreatik enzimlerde artış ile asiner hücrelerde nekroz görülmektedir(121). Akut pankreatitin hafif ve orta şiddetteki formları minimal morbidite ve mortalite ile tedavi edilebildiği için biz çalışmamızda nekrotizan pankreatit modelini

kullandık(122). Küçük hayvanlarda ANP insanlardan 4 ila 6 kat daha hızlı gelişmektedir ve akut pankreatit geçiren çoğu hasta hastalığın başlamasından 24- 36 saat sonra hastaneye başvurmuştur(123). Bu nedenle çalışmamızda klotrimazolü akut pankreatit indüksiyonunun başlamasından 6 saat sonra uyguladık.

Klotrimazol (1-(2-kloro-fenil) difenilmetil-1H-imidazol) uzun süredir fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılan bir imidazol türevidir(90). Bu etkisini sitokrom P 450 enzim sistemini inhibe edip sterol sentezini engellemesi ile oluşturur(124). Klotrimazol, hücre membranındaki kalsiyum bağımlı potasyum iyon kanalları ve kalsiyum iyon kanalları ile etkileşime girmektedir(94,125). Ayrıca klotrimazolün kanser hücrelerinin proliferasyonunu engellediği Khalid ve ark. tarafından gösterilmiştir(95). Klotrimazol, akut pankreatit patogenezinde sorumlu olan mediatörlerden olan TNF- α , IL-8 üretimini bloke ettiği ve inflamatuvar süreci azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır(100,101).

Serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması baskın olarak aktive lökositlerde meydana gelir. Bir kez üretilince SOR çeşitli inflamatuvar olayları tetikler. Direk olarak biyolojik membranların lipid matrikslerine saldırır, araşidonik asit metabolizmasını uyararak prostoglandin, tromboksan ve lökotrien üretimini artırır ve kapiller duvarda nötrofil ve trombosit birikim ve adherensini güçlendirir. Bunun yanında mikrosirkülasyonu bozarak mikrovasküler bütünlüğü bozar ve sonuç olarak kapiller permeabilite artarak sıvı transüstasyonu gelişir. Pankreası infiltre eden nötrofillerin SOR yolu ile asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin patolojik aktivasyonuna yardım ettiği gösterilmiştir(126). Serbest oksijen radikalleri çok kısa ömürlüdürler ve direkt yöntemlerle ölçümleri zordur. Bu yüzden indirekt yöntemler tercih edilir. Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının araştırılmasında lipid peroksidasyon ürünü ve lipid peroksidasyonunun indirek bir göstergesi olan MDA düzeyine bakılmaktadır. Alhan ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada akut nekrotizan pankreatitte MDA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(127). Çalışmamızda ise literatür ile benzer olarak ANP grubunda pankreas dokusundaki ölçülen MDA seviyeleri ile kontrol gruplarındaki MDA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu. Klotrimazol ile tedavi edilen grupta pankreas MDA seviyeleri ANP grubuna anlamlı olarak azalmış bulundu. Bu sonuç literatürde klotrimazolün MDA seviyelerini azalttığı yönünde olan çalışmalar ile paralellik göstermektedir(118).

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(128). Çalışmamızda pankreatit oluşturulan gruplardaki pankreas dokusunda ölçülen MPO seviyeleri kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Klotrimazol ile tedavi edilen gruptaki pankreas dokusundaki MPO seviyeleri ile pankreatit oluşturulan gruptaki MPO seviyelerine göre düşük bulunmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürde klotrimazolün MPO seviyelerini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur(129).

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(16). Özellikle ANP tablosunda IL-6 gibi sitokinler, pankreatik ve ekstrapankreatik hasarda önemli fonksiyonlara sahiptirler(130,131). Çalışmamızda IL-6 seviyeleri ANP grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Literatürde klotrimazolün IL-6 seviyelerini azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur(100,132). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumluluk göstermektedir.

LDH membran harabiyetini gösteren ve hücre hasarından sonra seviyesi artan sitoplazmik bir enzimdir. LDH düzeyinin akut pankreatitli olgularda pankreatitin şiddetine bağlı olarak arttığı saptanmıştır(133). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde serum LDH değerleri pankreatit gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu($p<0.005$).

Akut pankreatit modellerinde biyokimyasal değişiklikler olmaktadır. 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 tespit edilebilir(134). 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).Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak serum amilaz değerleri pankreatit grubunda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0.005$). Klotrimazol ile tedavi grubundaki amilaz seviyeleri pankreatit grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen bu iki grup arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı değildi($p>0.005$). Literatürde klotrimazolün amilaz seviyesine olan etkisi hakkında çalışma mevcut olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda serum glikoz değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi($p>0.005$).

Akut nekrotizan pankreatitte daha önce yapılan çalışmalarda serum transaminazları yüksek olarak bulunmuştur(135). Bizim çalışmamızda serum ALT değerleri pankreatit grubunda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0.005$) ancak ANP+KLT grubunda ALT değerleri pankreatit grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.005$). Literatürde Iannelli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada klotrimazol ALT seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştır(101). Aynı araştırmacının bir başka çalışmasında ise klotrimazol ALT seviyesini azaltmış ancak bu azalma bizim çalışmamızda da olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(102). Klotrimazol daha önce yapılan çalışmalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye neden olmaktadır(90). Çalışmamızda klotrimazolün ALT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşme yaratmasını bu nedene bağlamaktayız.

Çalışmamızda serum kalsiyum değerleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). ANP ile ANP+KLT grupları karşılaştırılınca serum kalsiyum değerleri ANP+KLT grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti($p=0.001$). Klotrimazol etkilerini hücre içi kalsiyum depolarını azaltarak ve kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını etkileyerek göstermektedir(96,97). Bizim çalışmamızda ortaya çıkan kalsiyum seviyelerinde azalma klotrimazolün bu etkisinin bir sonucu olarak düşünülmektedir.

Akut pankreatitte en sık görülen ve en ciddi komplikasyonlar solunum sisteminde ortaya çıkmaktadır(81). Fosfolipaz A₂, tripsin tarafından duodenumda aktive edilir ve yağ asitlerini fosfolipidlerden ayırmaktadır. Akciğerde bulunan surfaktanın ana bileşenleri fosfolipaz A₂ için substrat haline gelmektedir. Surfaktan azalması atelettazi gelişimi ile yakından ilişkilidir. Akut pankreatitte solunum sisteminde takipne, hipoksemi, atelettazi, plevral efüzyon, akciğer ödemi ve ARDS görülebilir. ARDS genellikle ağır pankreatitin erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır ve erken ölümlerle ilişkisi olabilmektedir(16,136). Lökositlerin aktivasyonu ve kapiller permeabilite artışı ARDS patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Aktive lökositler, SOR üreterek ve kapiller permeabiliteyi artırarak pulmoner bazal membranlara hasar vermektedir(137). Çalışmamızda arteriyel pCO₂ ve pO₂ değerleri açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlenmedi($p>0.005$). Arteriyel pH

değerleri ANP grubunda anlamlı olarak düşük bulundu($p<0.005$). Bu çalışmada kapiller permeabiliteyi değerlendirmek için BAL sıvısında LDH değerleri ölçüldü. BAL sıvısında ölçülen LDH değerleri de pankreatit grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0.005$). Akciğer dokusunda ölçülen MPO ve MDA değerleri ANP grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Klotrimazol ile tedavi edilen grup ANP grubu ile karşılaştırıldığında akciğerdeki MPO ve MDA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştı. Literatürde klotrimazolün insan akciğer fibroblastlarının proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(138). Çalışmamızda da klotrimazolün akut pankreatitte respiratuar sistem üzerine olumlu etkileri olduğunu bulunmuştur.

Ağır akut pankreatitte böbrek yetmezliği dolaşımdaki toksik maddeler ve sistemik hipotansiyona bağlı akut tübüler nekroza bağlı olarak gelişmektedir(16). Ağır akut pankreatitin seyri boyunca oligoüri, anüri, asidoz ve sıvı elektrolit dengesizlikleri gözlenebilir. Çalışmamızda serum BUN değerleri ANP grubunda pankreatit oluşturulmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu($p<0.005$). ANP ve ANP+KLT grupları karşılaştırıldığında klotrimazol ile tedavi edilen grupta serum BUN değerleri anlamlı olarak azalmıştı. Serum kreatinin değerleri açısından gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmedi. Ortalama saatlik idrar volümleri akut pankreatit oluşturulan gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($P<0.05$). ANP ve ANP+KLT grupları karşılaştırıldığında ortalama saatlik idrar volümleri klotrimazol ile tedavi edilen grupta idrar volümü anlamlı olarak artmış bulundu.

Çalışmamızda ortalama kan basıncı değerleri akut pankreatit oluşturulan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü($p<0.005$). Ortalama kan basıncı değeri ANP+KLT grubunda ANP grubuna göre anlamlı derecede yüksekti($p<0.005$).

Bu çalışma sonucunda farklı klinik kullanım alanları olan klotrimazolün akut nekrotizan pankreatitteki etkilerine bakıldığında mikrovasküler dolaşımı düzelttiği saptanmıştır. Klotrimazolün akut nekrotizan pankreatitteki histopatolojik değişiklikleri özellikle de nekrozu düzelttiği bulunmuştur. Klotrimazol ayrıca akut nekrotizan pankreatitte gelişen akciğer ve böbrek gibi uzak organ hasarında düzelmeye yol açmıştır. Çalışmamızda gruplarda ratların sayısının az olması, deney hayvanlarından alınan örneklerin saklanması gerçeğiyle hata olabilir. Bu durum bazı parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı çıkmasına engel teşkil edebileceğini düşündürmekteyiz. Gelecekte bu konuyla ilgili çalışmaların yararlı olabileceği kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

1. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the Atlanta symposium. Arch Surg. 1993; 128:586-590
2. Schwartz S, Shires T, Spencer F, Daly J, Fisher J, Galloway A: Principles of Surgery. Seventh edition. Volume 2. McGraw-Hill, 1999, pp. 1478-1480.
3. 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
4. Sunamura M, Yamauchi J, Shibuya K, et al. Pancreatic microcirculation in acute pancreatitis. J Hepatobil Pancreat Surg 1998;5:62-68
5. Thapa D, Lee JS, Park MA, et al. Inhibitory effects of clotrimazole on TNF-alpha-induced adhesion molecule expression and angiogenesis. Arch Pharm Res. 2009;32(4):593-603
6. Ster ML. Exocrine pancreas: Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th ed. Townsend CM (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2004;1643-1678
7. Bockman DE. Pancreas: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 6th ed. Yeo CJ (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2007;1287-1295
8. Moore KL, Dalley AF: Clinically oriented anatomy. 5th ed. (LWW, Baltimore); 2006, 286-288
9. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman AW, et al. Surgical Anatomy: The Embryologic And Anatomic Basis of Modern Surgery. McGraw-Hill Professional Publishing; 2004: 1157-1221
10. Chiasson RB. Laboratory Anatomy of the White Rat. 4.Edition, 1980;55
11. Hruban RH, Argani P, Ali SZ. The pancreas and extrahepatic biliary system. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th ed. Silverberg SG (eds) Elsevier, Philadelphia 2006;1549-1593
12. Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical physiology 11th ed. Elsevier, Philadelphia. 2006;799-802
13. Saluja AK, Bhagat L. Pancreatitis and associated lung injury: When MIF misfires. Gastroenterology 2003;124:844

14. Remy F.Meier, Cristoph Beglinger, Nutrition in pancreatic diseases, Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. 2006;20(3):507-529
15. Fitz R.H. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis. Boston. Med. Surg. J. 1889;70:181
16. 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
17. Steer ML. Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis: the role of lysosomes. Dig Dis Sci 1984; 29:934-938
18. Emre Ali. Akut Pankreatit. In: Kalaycı Göksel(ed) Genel Cerrahi Cilt-2 Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002:1247-1257
19. Opie El: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 1901;12:182-192
20. Sayek İ. Pankreatit. Sayek İskender(ed). Temel Cerrahi 3.baskı. Güneş Kitabevi 2004;1409-1416
21. Acosta JM, Pellegrini CA, Skinner DB. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. Surgery 1980;88:118
22. Apte MV, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury: Best Practice and Research. Clinical Gastroenterology. 2003;17(4):593-612
23. Chowdhury Parimal, Gupta Priya. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: An overview: World J Gastroenterol. 2006;12(46):7421-7427
24. Ian Gan S, Edwards AL, Christopher J. Symonds, Paul L Beck. Hypertriglyceridemia induced pancreatitis: A case based review. World J Gastroenterol. 2006;12(44): 7197- 7202
25. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD III. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995;90:2134–2139
26. Pezzulli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms involved in the onset of post- ERCP pancreatitis. JOP. J Pancreas. 2002;3(6):162–168
27. Ros E, Navarro S, Bru C et al. Occult microlithiasis in “idiopathic” acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterology 1991;101:1701

28. Lee SP, Nichols JP, Park Hz. Biliary sludges as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992;326:589
29. Lerch MM, Gorelick FS. Early Trypsinogen Activation in Acute Pancreatitis. *Med. Clin. North Am.* 2000;84:549-563
30. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. In: Minkari T, Ünal G, Kadafar Y (eds). *Pankreas Cerrahisi*. Logos, İstanbul 1991;119-137
31. Steer ML: The early intraacinar cell events that occur during acute pancreatitis. *Pancreas* 1998;17:31-37
32. Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:717
33. Bathia M, Wong Fl, Cao Y et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005;5:132
34. Weber C, Adler G. Acute Pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2001;17:426-429
35. Wasle B, Edwardson M. The Regulation of Exocytosis in the Pancreatic Aciner Celi. *Cellular Signalling* 2002;14:191-197
36. van Acker G JD, Perides G, Steer ML. Co-localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1985–1990
37. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Watson DJ. Vesicular traffic in the secretory and Endocytic Pathways. *Moleculer and Cell Biology.* 3. edition. Gerland publishing 1994;600-647
38. Karp G. *Cytoplasmic Mebrane Systems. Cell and moleculer Biology* 1.edition. John Wiley and Sons Inc. 1996;287-328
39. 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
40. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, Roth W, Ruthenbuerger M, Reinheckel T, Domschke W, Lippert H, Peters C, Deussing J. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest.* 2000; 106(6):773-81
41. Van Acker GJ, Saluja AK, Bhagat L, Singh VP, Song AM, Steer ML. Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatitis severity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(3):794-800

42. Saluja AK, Steer ML. Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion*. 1999;60(Suppl 1):27-33
43. Valentijn KM, Gumkowski FD, Jamieson JD. The subapical actin cytoskeleton regulates secretion and membrane retrieval in pancreatic acinar cells. *J Cell Sci*. 1999;112:81-96
44. Chvanov M, Petersen OH, Tepikin A. Free radicals and the pancreatic acinar cells: role in physiology and pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:2273–2284
45. Lipsett PA (Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, marker, or more of the same? *Crit Care Med* 2001;29:1642–1644
46. 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
47. Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: “second attack” by septic complication leads to organ failure. *Pancreas* 1998;16:312–315
48. Liu LR, Xia SH. Role of platelet-activating factor in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:539–545
49. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, et al. Pancreatic acinar cells produce, release and respond to tumor necrosis factor- α . Role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest* 1997;100:1853–1862
50. Pezzilli R, Billi P, Miniero R et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2- microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci* 1995;40:2341–2348
51. Whang EE. Acute pancreatitis. In: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT et al. (eds) *Greenfield’s surgery: scientific principles and practice*, 4th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2006
52. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:1234–1243
53. Smotkin J, Tenner S. Clinical reviews: pancreatic and biliary disease: laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:459–462
54. Clavien PA, Robert J, Meyer P et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989;210:614–620

55. Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut* 1992;33:982–986
56. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 2005;362:26
57. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:340–344
58. Merkle M.E, Görlich J. Imaging of acute pancreatitis: Hepatobiliary –Pancreas. *Eur Radiol* 2002;12:1979-1992
59. Rösch T, Mayr P, Kasem M.A. Endoscopic ultrasonography in acute biliary pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2001;5(3):223-228
60. Balthazar J B. Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*, 2002;223:603-613
61. Nicholas TM, Chen K. Yang. Pancreatic imaging current and emerging Technologies. *Pancreas* 2006;33(3):211-220
62. Matos C, Antonietta M, Delhaye M, Deviere J. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasm. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2006;20(1);157-178
63. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69–81
64. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77:633–638
65. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC et al. A single-center double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:337–341
66. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201–205
67. Sandberg AA, Borgstrom A. Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? *JOP J Pancreas (Online)* 2002;3(5):116–125
68. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000;355:1955–1960
69. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by

procalcitonin (PCT). A prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007;245:745–754

70. Romiti M, Minestroni L, Siquini W, Corradini G. Medical management of acute pancreatitis. In: Siquini Walter (ed). *Surgical Treatment of Pancreatic Diseases*. Springer 2009;83-95
71. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371 (9618):143–152
72. Hayden P, Wyncoll D. Severe acute pancreatitis. *Curr Anaesth Crit Care* 2008;19:1
73. Isenmann R, Runzi M, Kron M. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997–1004
74. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004;32:2524–2535
75. Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J. Surg.* 1997; 21, 155-161
76. Howard JM: Cysts of the pancreas. In: Howard JM, Jordan GL, Reber Ha (eds): *Surgical diseases of the pancreas*. Philadelphia, Lea& febiger, 1987;539-563
77. Van Sonnenberg E, Wittich GR, et al. Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: Experience in 101 cases. *Radiology*. 1989;170:757
78. Yeo CJ. Pancreatic pseudocysts, ascites, and fistulas. *Curr Opin Gen Surg*. 1994;31:173
79. Beger H G, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surgical Clinics of North America*, 1999; 79(4):783-799
80. Beger H G, Bettina R, Isenmann R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J Hepatobiliary Pancreat. Surg*, 2001; 8:140-147
81. Browne WG, Pitchumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol* 2006;12(44):7087-7096
82. Frey CF. Classification of Pancreatitis: State of the Art. *Pancreas* 1986;1:62-68
83. Aho HJ, Nevalainen TJ, Aho AJ. Experimental Pancreatitis in the Rat (Development of pancreatic necrosis, ischemia and edema after intraductal sodium taurocholate injection). *Eur. Surg. Res.* 1983;15:28-36

84. Friess H, Weber A, Büchler M. Standards in Monitoring Acute Experimental Pancreatitis. *Eur. Surg. Res.* 1992;24(Suppl.1):1-13
85. Wilson C, Imrie CW. Experimental Models of Acute Pancreatitis. In: *Pancreatic Disease (Progress and Prospects)* Johnson CD, Imrie CW (eds). London, Springer-Verlag 1991;227-239
86. Aho HJ, Koskensalo SML, Nevalainen TJ. Experimental Pancreatitis in the Rat: Sodium Taurocholate-Induced Acute Hemorrhagic Pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol* 1980;15:411-416
87. Kern HF, Adler K, Scheele GA. Structural and Biochemical Characterization of Maximal and Supramaximal Hormonal Stimulation of Rat Exocrine Pancreas. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985;20(Suppl.12):20-29
88. Renner IG, Wisner JR. Protective Effects of Exogenous Secretine on Ceruletide- Induced Acute Pancreatitis in the Rat. *J. Clin. Invest.* 1983;72:1081-1092
89. Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Ster ML. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1995;269:1295-1304
90. Weuta H. Clinical studies with oral clotrimazole. *Postgrad Med J.* 1974;50:45-48
91. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:40
92. Tiffert T, Ginsburg H, Krugliak M, et al. Potent antimalarial activity of clotrimazole in in vitro cultures of *Plasmodium falciparum*. *Proc Nat Acad Sci* 2000;97:331
93. McLean KJ, Marshall KR, Richmond A, et al. Azole antifungals are potent inhibitors of cytochrome P450 mono-oxygenases and bacterial growth in mycobacteria and streptomycetes. *Microbiology* 2002;148:2937
94. Alvarez J, Montero M, Garcia-Sancho J. High affinity inhibition of Ca²⁺-dependent K⁺ channels by cytochrome P-450 inhibitors. *J Biol Chem.* 1992;267:11789-11793
95. Khalid MH, Tokunaga Y, Caputy AJ, Walters E. Inhibition of tumor growth and prolonged survival of rats with intracranial gliomas following administration of clotrimazole. *J Neurosurg* 2005;103:79-86
96. Villalobos C, Fonteriz R, Lopez M, et al. Inhibition of voltage-gated Ca²⁺ entry into GH3 and chromaffin cells by imidazole antimycotics and other cytochrome P450 blockers. *FASEB J.* 1992;6:2742

97. Rosengurt E. Early signals in mitogenic response. *Science*.1986; 234:161
98. Thapa D, Kwon JB, Kim JA. Role of intracellular calcium in clotrimazole-induced alteration of cell cycle inhibitors, p53 and p27, in HT29 human colon adenocarcinoma cells. *Biomolecules & Therapeutics* 2008; 16:21-27
99. Takahashi H, Abe M, Sugawara T, et al. Clotrimazole, an imidazole antimycotic, is a potent inhibitor of angiogenesis. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:445–451
- 100.Thapa D, Lee JS, Park SY, et al. Clotrimazole Ameliorates Intestinal Inflammation and Abnormal Angiogenesis by Inhibiting Interleukin-8 Expression through a Nuclear Factor- κ B-Dependent Manner. *The Journal Of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2008;327(2):353-364
- 101.Iannelli A, de Sousa G, Zucchini N, et al. Anti-Apoptotic Pro-Survival Effect of Clotrimazole in a Normothermic Ischemia Reperfusion Injury Animal Model. *J Surg Res*. 2010;4:1-7
- 102.Iannelli A, de Sousa G, Zucchini N, Peyre L,et al. Clotrimazole protects the liver against normothermic ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 4099–4104
- 103.Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951;193(1):265–275
- 104.Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test, *Anal Biochem* 1978;86:271–278
- 105.Schmidt J, Rattner MD, Lewandrowski K. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann. Surg.* 1992;215:44-56
- 106.von Dobschütz E, Biberthaler P, Muscack T,et al. Noninvasive in vivo assessment of the pancreatic microcirculation: orthogonal polarization spectral imaging. *Pancreas* 2003;26(2):139-143
- 107.Dobosz M, Hac S, Mionskowska L, et al. Organ microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis. A role of nitric oxide. *Physiol Res* 2005;54:363-368
- 108.Werner J, Uhl W, Buchler MW. Acute pancreatitis. In: Cameron JL (ed) *Current surgical therapy*, 8th edn. Mosby, Philadelphia 2004
- 109.Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics 2004. *Gastroenterology* 2004;126:1448–1453
- 110.McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004;91:1243–1244

111. Dabrowski A, Konturek SJ, Konturek JW, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol.* 1999;377:1-11
112. Kusterer K, Enghofer M, Zendler S, et al. Microcirculatory changes in sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol* 1991;260:346-351
113. Sunamura M, Yamauchi J, Shibuya K, et al. Pancreatic microcirculation in acute pancreatitis. *J Hepatobil Pancreat Surg* 1998;5:62-68
114. Klar E, Schratt W, Foitzik T, et al. Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas. *Dig Dis Sci* 1994;39:2639-2644
115. Zhao M, Xue DB, Zheng B, et al. Induction of apoptosis by artemisinin relieving the severity of inflammation in caerulein-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5612-5617
116. Tokufuji M, Metais C, Wang SY, et al. Clotrimazole is a potent vasodilator of the rat Coronary microcirculation. *J Surg Res.* 1999;77(1):6-10
117. Banks PA, Tenner S, Noordhoek EC, et al. Does pancreatic necrosis predict severity in patients with acute necrotizing pancreatitis? *Digestion* 1996;57:218-223
118. Usul H, Arslan E, Cansever T, et al. Effects of clotrimazole on experimental spinal cord ischemia/reperfusion injury in rats. *Spine* 2008;33(26):2863-2867
119. Yönetçi Nadir, Batur Yücel, Effects of methimazole pretreatment on cerulein induced acute pancreatitis in rats. *Exp. Toxic Pathol* 2002;54:197-201
120. Kruse Peter, Lason Ake, Hage Esther, Proteases and protease inhibitors in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Journal of Surgical Research* 1999;85:294-300
121. Alhan E, Kucuktulu U, Ercin C. The effects of nitric oxide synthase inhibitors on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 1998;164:697-702
122. Turkyilmaz S, Alhan E, Ercin C, et al. Effects of Enalaprilat on Acute Necrotizing Pancreatitis in Rats. *Inflammation* 2007;30(6):205-211
123. Lankisch, P. G., U. Pohl, J. Otto, and G. Rahlf. When should treatment of acute experimental pancreatitis be started? The early phase of bile-induced acute pancreatitis. *Res. Exp. Med.* 1988;188:123-129

124. Berg D, Regel E, Harenberg HE, et al. Bifonazole and clotrimazole. Their mode of action and the possible reason for the fungicidal behaviour of bifonazole. *Arzneim.-Forsch* 1984;34:139–46
125. Benzaquen LR, Brugnara C, Byers HR, et al. Clotrimazole inhibits cell proliferation in vitro and in vivo. *Nat. Med.* 1995;1:534–40
126. Gough DB, Boyle B, Joyce WP, et al. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis. *Br J Surg* 1990;77:1256–59
127. Alhan E, Çiçek R, Cinel A. Effects of the tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG 556 on acute necrotising pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 2002; 168:557-562
128. 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
129. Belo AV, Barcelos LS, Teixeira MM, et al. Differential effects of antiangiogenic compounds in neovascularization, leukocyte recruitment, VEGF production, and tumor growth in mice. *Cancer Invest* 2004;22(5):723-729
130. 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
131. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5043-5051
132. Lyson K, McCann SM. Involvement of arachidonic acid pathways in interleukin-6 stimulated corticotropin- releasing- factor release in vitro. *Neuroendocrinology* 1992;55(6):708-713
133. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med.* 1999;25(2):146
134. 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
135. Kucuktulu U, Alhan E. Effects of octreotide on acute pancreatitis of varying severity in rats. *Eur J Surg* 1999;165:891-896
136. 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

137. Murakami H, Nakao A, Kishimoto W, et al. Detection of O₂ generation and neutrophil accumulation in rat lungs after acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 1995;118:547-554
138. Smith MA, Zhang W, Naziruddin B, et al. Clotrimazole inhibits lung fibroblast proliferation in vitro: implications for use in the prevention and treatment of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Transplantation* 2000;70(8):1263-1267