

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL HAFİF VE CİDDİ PANKREATİT  
OLUŞTURULAN RATLARDA KOLLAJEN  
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Metin YALÇIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Abdullah ÖZGÖNÜL**

**ŞANLIURFA  
2011**

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL HAFİF VE CİDDİ PANKREATİT  
OLUŞTURULAN RATLARDA KOLLAJEN  
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Metin YALÇIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Abdullah ÖZGÖNÜL**

**ŞANLIURFA  
2011**

## TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve yardımlarını benimle paylaşan değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Abdullah ÖZGÖNÜL'e, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım, Prof. Dr. Ali UZUNKÖY, Yrd. Doç. Dr. Alpaslan TERZİ, Yrd. Doç. Dr. Fahrettin YILDIZ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda yardımcı olan ve birlikte çalıştığım Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, servis ve poliklinik hemşire ve yardımcı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın yürütülmesinde yardımlarından dolayı; Patoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Muharrem BİTİREN, Yrd. Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR ve patoloji anabilim dalı araştırma görevlileri ile Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Nurten AKSOY, Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK ve Biyokimya anabilim dalı çalışanlarına, Acil Tıp Anabilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Özgür SÖĞÜT' e, Halk sağlığı Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeynep ŞİMŞEK'e, Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Cengiz CEYLAN' a, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Murat KANBUR' a, veteriner hekim Sibel KARAKUŞ' a, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Uzman Dr. Beyhan SAĞLAM' a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Bu sıkıntılı ve zor dönemi başarı ile geçmemde desteğini ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Öğr. Gör. Güneş EREN YALÇIN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Metin YALÇIN**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar DİZİNİ .....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IV
SİMGELER DİZİNİ .....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	VIII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Pankreas Anatomisi .....	3
2.2. Pankreas Fizyolojisi .....	3
2.3. Pankreatit Patogenezi .....	6
2.4. Akut Pankreatit Sınıflandırması .....	7
2.5. Tanı .....	7
2.5.1. Laboratuvar Bulguları .....	7
2.6. Prognostik Kriterler .....	9
2.7. Tedavi .....	13
2.8. Kollojen .....	17
2.9. Prolidaz .....	17
2.9.1. Prolidazın Tanımı .....	17
2.9.2. Prolin .....	18
2.9.3. Prolidazın Yapısı .....	18
2.9.4. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu .....	19
2.9.5. Prolidazın Kollojen Yapım ve Yıkımında Önemi .....	19
2.9.6. Prolidaz Enzim Ölçüm Yöntemleri .....	20
2.9.7. Prolidazın Hastalıklarla İlişkisi .....	21
2.10. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri .....	21
2.10.1. Kapalı Duodenal Lop Tekniği .....	21
2.10.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit .....	21
2.10.3. Duktus Obstrüksiyonu .....	22
2.10.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi .....	22
2.10.5. Duktal Perfüzyon Modeli .....	22
2.10.6. İmmun Modeller .....	22
2.10.7. Sekresyonun Arttırılması .....	22
2.10.8. Arjininle Buluşturulan Pankreatit .....	23
2.10.9. Biyolojik Faktörlerin Kullanımı ile Oluşturulan Pankreatit .....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	24
3.1. Denekler .....	24
3.2. Deney Grupları .....	24
3.3. Anestezi .....	24
3.4. Kullanılan Kimyasallar .....	25
3.5. Doku ve Kan Örneklerinin Hazırlanması .....	25
3.6. Histopatolojik Değerlendirme .....	27
3.7. İstatistiksel Analiz .....	27
4. BULGULAR .....	29
4.1. Klinik Görünüş .....	29
4.2. Biyokimyasal Bulgular .....	29
4.3. Makroskobik İnceleme .....	32
4.4. Mikroskobik İnceleme Bulguları .....	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	35
6. KAYNAKLAR .....	40

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Akut Pankreatit Sınıflamaları .....	7
Tablo 2. Hiperamilazemi Yapan Nedenler .....	8
Tablo 3. Ranson Prognostik Kriterleri .....	10
Tablo 4. Ranson Prognostik Skorlaması .....	10
Tablo 5. Modifiye Glaskow (İmrie) Kriterleri .....	10
Tablo 6. Balthazer Tarafından Yapılmış Olan Klasifikasyon ve BT Şiddet Skoru .....	12
Tablo 7. Balthazer BT Şiddet Skoru .....	12
Tablo 8. Schoenberg' in Pankreas Grade ve Evre Skalası .....	27
Tablo 9. Grup I (Kontrol) Serum Biyokimyasal Değerlerin İncelemesi .....	29
Tablo 10. Grup II (Hafif Pankreatit) Serum Biyokimyasal Değerlerin İncelemesi .....	30
Tablo 11. Grup III (Ciddi Pankreatit) Serum Biyokimyasal Değerlerin İncelemesi .....	30
Tablo 12. Pankreas Dokusu Örneklerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması .....	31
Tablo 13. Histopatolojik Olarak Pankreatit Skorlaması .....	32
Tablo 14. Grup II (50 µgr cerulein) Ratların Histopatolojik Değerlendirilmesi .....	32
Tablo 15. Grup III (80 µgr cerulein) Ratların Histopatolojik Değerlendirilmesi .....	33

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Pankreasın Komşulukları .....	3
Şekil 2. Pankreas Endokrin ve Ekzokrin Yapısı .....	4
Şekil 3. Pankreas Sindirim Enzimleri .....	5
Şekil 4. Prolin ve Diğer Aminoasidin Genel Yapısal Görünümü .....	18
Şekil 5. Prolidaz Genini İçeren Kromozom 19 .....	19
Şekil 6. Kollajen Yıkımında Prolidaz ve Prolinazın Yeri .....	20
Şekil 7. Ratın Genel Görünümü .....	26
Şekil 8. Ratın Batınının Açılması .....	26
Şekil 9. Ratta Kalpten Kan Alma .....	26
Şekil 10. Ratta Organların Genel Görünümü .....	26
Şekil 11. Ratta Pankreas Dokusu .....	26
Şekil 12. Rat Pankreas Dokusu Genel Görünüm .....	26
Şekil 13. Grupların 0, 1, 5 ve 24. Saatlerdeki Amilaz Değerleri .....	31
Şekil 14. Grupların 0, 1, 5 ve 24. Saatlerdeki Prolidaz Değerleri .....	31
Şekil 15. Grup II' ye Ait Ratta Histopatolojik İnceleme .....	33
Şekil 16. Pankreas Dokusunda İnflamasyon ve Nekroz Görünümü .....	34
Şekil 17. Grup III' e Ait ratta Ödem ve İnflamasyon Görünümü .....	34

## SİMGELER DİZİNİ

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

WBC: White Blood Cell

LDH: Laktat Dehidrogenaz

ALP: Alkalen Fosfataz

GGT: Gama Glutamil Transferaz

CRP: C Reaktif Protein

İL-6: İnterlökin- 6

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

DM: Diabetes Mellitus

TDP: Taze Donmuş Plazma

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

i.p: İntraperitoneal

i.v: İntravenöz

μgr: Mikrogram

## DENEYSEL HAFİF VE CİDDİ PANKREATİT OLUŞTURULAN RATLARDA KOLLAJEN METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

### ÖZET

Akut pankreatitin deneysel ve klinik formlarında fizyopatolojik süreçler henüz tam anlaşılmamış olup, bu alanda tartışmalar ve geniş çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda süreçlerden, safra taşları, iskemi, alkol, endotelial travma, artmış kapiller permeabilite ve serbest oksijen radikalleri gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır.

Ayrıca safra yolları ile ilgili çalışmalarda serum prolidaz aktivitesinin hasta olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. İlave olarak karaciğer ile ilgili çalışmalarda (viral hepatit, kronik hepatit, siroz) serum prolidaz aktiviteleri karşılaştırılmış ve sonuçta serum prolidaz aktivitesinin karaciğerde hepatitlerin tanısında ve kronikleşmenin takibinde faydalı ve bağımsız bir değişken olabileceğini göstermekle birlikte bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur.

Bu çalışma deneysel olarak oluşturulan hafif ve ciddi pankreatitte, kollajen metabolizmasında rolü olan prolidaz (U/L) enzim aktivitelerinin, kan ve doku düzeyinde değerlerinin etkilenip etkilenmeyeceğini araştırmak amacı ile yapıldı.

Çalışmaya 30 adet Wistar Albino dişi rat dahil edildi ve ratlar eşit olarak üç gruba ayrıldı. Birinci grupta bulunan ratlara (kontrol), 0,1 ml serum fizyolojik birer saat arayla intraperitoneal toplam beş kez infüzyon şeklinde verildi. İkinci grupta bulunan ratlara 50 µgr/kg cerulein birer saat arayla i.p. toplam beş kez infüzyon şeklinde uygulanarak hafif pankreatit oluşturuldu. Üçüncü grupta bulunan ratlara ise 80 µgr/kg cerulein birer saat arayla i.p. toplam beş kez infüzyon şeklinde verilerek şiddetli pankreatit oluşturuldu. 0, 1, 5, 24. saat sonunda tüm ratların kuyruk kısmından kan alınarak, amilaz (U/L), lipaz (U/L), AST (U/L) (aspartat aminotransferaz), ALT (U/L) (alanin aminotransferaz), WBC (white blood cell) ( $10^3/\mu\text{l}$ ), LDH (U/L) (laktat dehidrogenaz), glukoz (mg/dL), total bilirubin (mg/dL), direk bilirubin (mg/dL), GGT (U/L) (gamaglutamil transferaz), ALP (U/L) (alkalen fosfataz) ve prolidaz (U/L) enzim aktivitesi ölçüldü ayrıca pankreas doku örnekleri alınarak histopatolojik inceleme ve pankreas dokusunda prolidaz (U/L) enzim aktivitesi değerlendirildi.

Gruplararası serum biyokimyasal parametrelerin 0, 1, 5, 24. saat değerlendirilmesi sonucunda, grup II (hafif pankreatit) ve grup III (ciddi pankreatit) amilaz (U/L), lipaz (U/L) değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ( $p < 0,05$ ). AST (U/L), ALT (U/L), WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ ), LDH (U/L), Glukoz (mg/dL), total bilirubin



(mg/dL), direkt billurubin (mg/dL), GGT (U/L) ve ALP (U/L) değerleri arasında istatiksels olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Her grup kendi içerisinde ve gruplar arasında 0, 1, 5, 24. saat serum ve doku prolidaz (U/L) değerleri karşılaştırıldı. Grup I' de belirtilen saatler sonundaki prolidaz (U/L) değerleri değişiklikleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Grup II ve grup III' teki 0, 1, 5, 24. saatteki serum prolidaz (U/L) değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ( $p < 0,05$ ). Gruplararası değerlendirme de ise, grup II ve grup III' e ait serum prolidaz (U/L) değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı ( $p < 0,05$ ). Grup II' nin prolidaz (U/L) değerinin Grup III' ün belirtilen saatlerdeki serum prolidaz (U/L) değerleri ile karşılaştırılmasında ise genel olarak artış meydana geldiği saptandı ancak istatiksels açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). Doku değerleri ile yapılan karşılaştırmada ise, Grup II ve grup III' e ait prolidaz (U/L) değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı ( $p < 0,05$ ).

Sonuç olarak, çalışmamızda prolidaz (U/L) aktivitesinin pankreatit şiddeti ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu da bize, prolidaz (U/L) enzim aktivitesinin akut pankreatitli olgularda kollajen metabolizması hakkında yol gösterici olduğunu, kollajende ciddi hasarlanma meydana geldiğini ve bu hasarlanmanın patolojik sürecin süre ve şiddetinin artmasına bağlı olarak arttığını göstermektedir. Bununla birlikte, bu sonucumuzun daha detaylı ve geniş aplı planlanmış ileri alışmalarla teyid edilmesi gerekir.

**Anahtar Szckler:** Akut Pankreatit, kollajen, prolidaz, amilaz, lipaz

## EVALUATION OF COLLAGEN METOBOLISM CREATED AN EXPERIMENTAL MODEL OF MILD AND SEVERE PANCREATITIS IN RATS

### ABSTRACT

Physiopathological events are not yet clearly understood in the experimental and clinical forms of acute pancreatitis, and discussions and further studies are under way in this specific field. These studies in medical literature are responsible for mechanisms such as gallstones, ischemia, alcohol, endothelial trauma, increased capillary permeability and free oxygen radicals in relation to the physiopathological processes of acute pancreatitis.

This study was conducted in order to understand whether the values of prolidase (U/L) enzyme activities having roles in collagen metabolism in experimentally created light and severe pancreatitis will be affected at blood and tissue level.

The study was conducted on 30 female Wistar rats, equally divided into three groups. The rats in the first group (control) were intraperitoneally administered 0.1ml of normal saline by infusion, a total of five times, at one hour intervals. Rats in the second group were intraperitoneally administered 50 microgram/kg of cerulein by infusion a total of five times at one hour intervals, and light pancreatitis was created. The rats in the third group were intraperitoneally administered 80 microgram/kg of cerulein by infusion a total of five times at one hour intervals, and severe pancreatitis was created.

At the end of the zero, 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hours, blood was collected from each rat; amylase (U/L), lipase (U/L), AST (U/L) (aspartate aminotransferase), ALT (U/L) (alanine aminotransferase), WBC 10<sup>3</sup>/μl (white blood cell), LDH (U/L) (lactate dehydrogenase), glucose (mg/dL), total bilirubin (mg/dL), direct bilirubin (mg/dL), GGT (U/L) (gamma-glutamyltransferase), ALP (U/L) (alkaline phosphatase) and prolidase (U/L) enzyme activity were measured, and prolidase enzyme activity was assessed in the histopathological examination and pancreas tissue after the collection of pancreas tissue samples.

A statistically significance was found between the groups (group I, group 2 and control group) regarding serum levels of amylase (U/L) and lipase (U/L) values on 0<sup>th</sup>, 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hour ( $p < 0.05$ ). No significant difference was found between the groups with respect to serum levels of WBC (10<sup>3</sup>/μl), AST (U/L), ALT (U/L), LDH (U/L), glucose (mg/dL), total bilirubine , direct biluribine (mg/dL), GGT (U/L) and ALP (U/L) ( $p < 0.05$ ).

No statistically meaningful difference ( $p > 0.05$ ) was found in the Group I (control) zero, 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hour amylase (U/L) and lipase (U/L) values. A statistically meaningful increase ( $p < 0.05$ ) was found upon comparison of Group II (mild pancreatitis) and Group III (severe pancreatitis) zero, 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hour amylase (U/L) and lipase (U/L) values with the control group. Each of the groups were compared for zero, 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hour serum and tissue prolidase (U/L) values, across a single group and between groups. Changes in prolidase (U/L) values were not found to be statistically significant ( $p > 0.05$ ) in Group I at the zero, 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> or 24<sup>th</sup> hours. A comparison of the zero, 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hour serum prolidase (U/L) values in Group II Group III within themselves indicated a statistically meaningful ( $p < 0.05$ ) increase. An evaluation between groups revealed a statistically meaningful ( $p < 0.05$ ) increase upon comparison of Group II and Group III serum prolidase (U/L) values with the control group. A comparison of Group II prolidase (U/L) values with Group III serum prolidase (U/L) values at the zero, 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hours generally showed an increase, with no statistically meaningful difference ( $p > 0.05$ ) detected. Lastly, in the comparison of tissue values, the comparison of the prolidase (U/L) values of Group II and Group III with the control group showed a statistically meaningful increase ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, the results of the study demonstrated that prolidase activity increased in proportion to the severity of the pancreatitis. We suggest that prolidase enzyme activity may act as a guide for collagen metabolism in cases with acute pancreatitis due to severe damage occurring in collagen protein, and further impairment of metabolic control in direct relation to the duration and severity of the damage. However, more detailed and comprehensive studies are required to verify our observation.

**Key words:** Acute pancreatitis, kollagen, prolidase, amilase, lipase

## 1. GİRİŞ

Akut pankreatit antik çağdan beri bilinen bir hastalık olmasına karşın, tanımlanması 1883 yılında Chiari, sınıflandırılması ise 1889 yılında Fitz tarafından yapılmıştır (1). Son on yıl içinde deneysel hayvan çalışmalarında oluşturulan akut pankreatitin insanlarda görülen akut pankreatiti tam olarak taklit etmemesine karşın, hücre içi erken dönemdeki yapısal ve biyokimyasal değişikliklerin benzerlikler gösterdiği bilinmekle birlikte, tedavi alanında önemli derecede ilerleme sağlanamamıştır.

Akut pankreatit, normalde inaktif halde bulunan pankreatik enzimlerin çeşitli etkenlerle aktifleşerek pankreas ve çevre dokusunu hasara uğratması sonucu oluşan inflamasyon neticesinde, lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır (2).

Akut pankreatitin deneysel ve klinik formlarında fizyopatolojik süreçler henüz tam anlaşılmamış olup, bu alanda tartışmalar ve geniş çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda süreçlerden, safra taşları, iskemi, alkol, endotel travma, artmış kapiller permeabilite ve serbest oksijen radikalleri gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (2).

Kollajen vücutta en fazla bulunan protein olup, bağ doku iskeletinin temelini sağlar ve toplam vücut proteininin % 30' unu oluşturur. Kollajen pekçok organ ve dokunun yanında aynı zamanda ekstrasellüler matriksin de yapısal bir bileşeni olması nedeniyle birçok organ, doku ve hücre patolojisinden etkilenmektedir (3). Kollajenin aminoasid kompozisyonu, %33 glisin, %20-25 prolin ve hidroksiprolin, %5-11 lizin ve hidroksilizinden oluşur. Kollajen döngüsünde prolidaz büyük önem taşımaktadır. Prolidaz enzimi kollajen katabolizmasında son basamakta oluşan prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulunduran bileşiklerin (X-prolin veya X-hidroksiprolin) intrasellüler hızlı hidrolizini katalizleyen tek enzim olması nedeniyle, kan ve doku düzeylerinde prolidaz enzim aktivitesine bakılarak kollajen metabolizması hakkında bilgi edinilebilmektedir (4,5,6)

Prolidaz enzimi, kollajen yıkımı sonrasında ortaya çıkan iminodipeptidlerin parçalanmasından sorumlu bir enzimdir. Fibrozis aşamasında, kollajen yapım ve yıkım sürecindeki artış sonucu, prolidaz enzim aktivitesi artmaktadır.

Değişik çalışmalarda prolidaz eksikliği sonunda vücutta prolin ve hidroksiprolinin üre ile dışarı atıldığı ve sonuçta toplam prolin eksikliği olduğu bildirilmektedir. Organizmada

prolidaz enzim aktivitesinin azalması ise cilt ve kollajen bulunan diğer dokularda çeşitli anormalliklerin oluşması ile sonuçlanmaktadır (5).

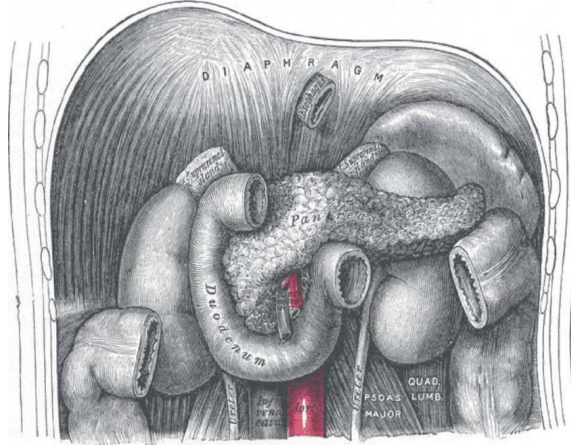
Ayrıca safra yolları ile ilgili çalışmalarda serum prolidaz aktivitesinin hasta olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. İlave olarak karaciğer ile ilgili çalışmalarda (viral hepatit, kronik hepatit, siroz) serum prolidaz aktiviteleri karşılaştırılmış ve sonuçta serum prolidaz aktivitesinin karaciğerde hepatitlerin tanısında ve kronikleşmenin takibinde faydalı ve bağımsız bir değişken olabileceğini göstermekle birlikte bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur.

Bu çalışma, deneysel olarak oluşturulan hafif ve ciddi pankreatitte kollajen metabolizmasında rolü olan prolidaz enzim aktivitelerinin kan ve doku düzeyinde değerlerinin etkilenip etkilenmeyeceğini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas karın arka duvarında L1-L2 vertebra hizasında, mide arkasında sağda duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers uzanan baş, gövde ve kuyruk kısmından oluşan bir organdır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir (7) (Şekil 1).



Şekil 1. Pankreasın Komşulukları (7)

### 2.2. Pankreas Fizyolojisi

Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon ve somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarından salgılanır.

Bunlar (8);

BETA hücreleri: Adacıkların % 60-80' ini oluşturur ve insülin salgırlarlar.

ALFA hücreleri: Adacıkların %10-20' sini oluşturur ve glukagon salgırlarlar.

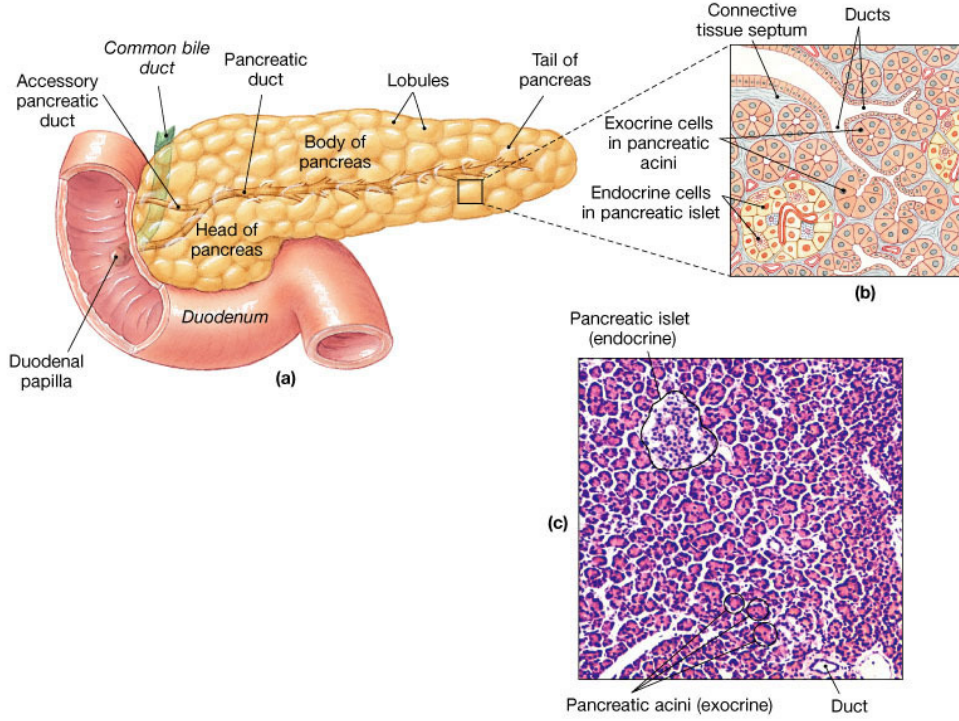
DELTA hücreleri: Adacıkların yaklaşık %10' unu oluşturur ve somatostatin salgırlarlar

Pp Hücreleri: Pankreatik Polipeptit

Ekzokrin salgı günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkalidir (pH: 8,0-8,3). Sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasını sağlar (Şekil 2) (9).

Asini hücreleri: Sindirim enzimlerini sentezler.

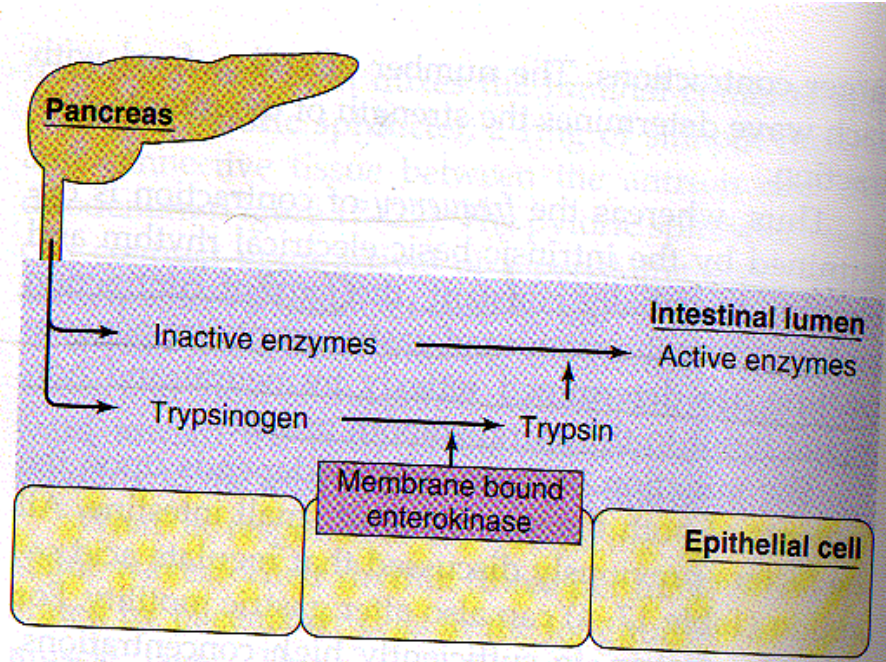
Duktus hücreleri: Sıvı ve bikarbonat sekrete edilmesini sağlar.



**Şekil 2.** Pankreas Endokrin ve Ekzokrin Yapısı (9)

Pankreas ekzokrin salgısı temel üç besin maddesinin sindirimini sağlayan enzimleri içerir: protein, karbonhidrat ve yağların sindirimi.

Tripsinojen inaktif formda ince barsak lümenine salındıktan sonra intestinal mukozadan salınan enterokinaz yardımıyla tripsine dönüşür. Aktif tripsin diğer proenzimleri aktif forma dönüştürür. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Pankreasta ödem, likefaksiyon, nekroz ve kanamaya neden olur. Elastaz; kanama, vazodilatasyon ve permeabilite artışına yol açarken Kallikrein ise kinin açığa çıkışı ile ödeme yol açar. Fosfolipaz A; yağları yıkar ve nekroza yol açarken Lipaz ise safra asitleri ile aktive olarak yağları yıkar ve nekroza yol açar. Amilaz aktif formda salınır ve karbonhidratları parçalar. Nükleaz aktif formda salınır ve nükleik asitleri parçalar (Şekil 3) (9).



**Şekil 3.** Pankreas Sindirim Enzimleri (9)

Pankreas asinusları sindirim enzimlerinin yanı sıra tripsin inhibitörü denilen bir enzimi de salgırlar. Pankreatitte tripsin inhibitörü yetersiz bulunmaktadır.

Akut pankreatitte rol oynadığı düşünülen sitokinler; IL-1 ve TNF-alfadır. Bunlar infeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak ortaya çıkar. IL-6 ve serbest radikaller, akut pankreatitin ilerlemesinde rol alırlar (10).

Pankreasın ekzokrin salgısı, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrol edilir.

- 1) Sinirsel uyarılardan N. Vagus sorumludur.
- 2) Hormonal kontrolde sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol alır. Duodenumdan salınan sekretin ile pankreastan bol miktarda bikarbonat ve su salgılanır böylece duodenumda mide asidini nötralize ederken kolesistokinin ile sindirim enzimleri salgılanır (11,12).

Pankreas ekzokrin salgı inhibisyonu ise somatostatin tarafından yapılmaktadır.



### 2.3. Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatit temelde pankreas içindeki inaktif proenzimlerin, aktif hale geçmeleri ve bezin kendi kendini sindirmesi olayı kabul edilir (13). Hasar görmüş asinüs hücrelerinden interleokinin (IL), tümör nekroz faktör (TNF), serbest oksijen radikalleri (7,14) açığa çıkar. Serbest radikaller lökositleri inflamasyon sahasına çekerler. Lökositlerden açığa çıkan medyatörler ve sitokinler organizma için tahrip edicidir (15).

Pek çok teori vardır. Bunlar;

**Ortak Kanal Teorisi:** Safra yolu taşının Vater ampullasını tıkayarak pankreatik kanalda safra reflüsüne neden olması ile pankreatik kanal mukozal bariyeri bozulur. Hem pankreatik enzimler aktive olur, hemde pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artar (16).

**Obstrüksiyon-Sekresyon Teorisi:** Duktal basınç artışı ve duktal yırtılma ile pankreatik enzimlerin parankime sızması sonucu oluşur. Daha çok biliyer ve alkolik pankreatitin oluş mekanizmasını açıklar (16).

**Duodenal Reflü:** Duodenal duvar ve oddi sfinkteri reflüyü etkin bir şekilde önler. Duodenum içi basıncın arttığı durumlarda Oddi sfinkterinde de yetersizlik mevcutsa aktif enzimler (enterokinaz) pankreas kanalını geçerek akut pankreatit oluşturabilirler. Bunun klinikteki örneği subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmiş hastalarda, postoperatif dönemde görülen akut pankreatitlerdir (16).

**Pankreatik Kanal Permeabilite Artışı:** Serbest oksijen radikalleri üreten bazı maddeler; akut alkol alımı (Etanol: direk toksik etki ve presipite protein tıkaçlar), akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler pankreatik kanalın geçirgenliğini arttırarak pankreatite yol açtıkları saptanmıştır (16).

**Enzim otoaktivasyonu:** Deneysel olarak cerulein ile pankreas salgısının uyarılması veya etioninle desteklenmiş kolinden fakir diyet ile besleme yapıldığında, tripsinojenin intrapancreatik otoaktivasyonu olur ve pankreatit meydana gelir.

## 2.4. Akut Pankreatit Sınıflandırması

Akut pankreatit sınıflaması Tablo 1’ de verilmiş olup 1963 ve 1984 yıllarında Marsilya’ da ise akut ve kronik olarak sınıflandırılmışlardır.

**Tablo 1.** Akut Pankreatit Sınıflamaları (7)

<b>Beger Sınıflaması Buchler-Ulm (1991)</b>	<b>Atlanta Sınıflaması (1992)</b>
1- Ödematöz tip	1- Hafif tip
2- Nekrotizan tip a) Steril b) İnfekte	2- Ağır tip a) Steril b) İnfekte
3- Pankreas Absesi	3- Pankreas Absesi
4- Psödokist	4- Psödokist
	5-Peripankreatik Sıvı

## 2.5. Tanı

### 2.5.1. Laboratuvar Bulguları

**Amilaz:** % 60’ ı tükrük bezi, % 40’ ı pankreas kaynaklı olan, ucuz, hızlı, basit ve pekçok yerde bakılabilir bir enzimdir. İlk 6-12 saatte artar, 3-5 gün yüksek seyredir.

Hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi vermez.

İdrar amilazı serumdan daha önce yükselir ve 10 güne kadar yüksek kalır. İdrarla günlük 5000 IU/24h’ nin üzerinde amilaz düzeyi pankreatit için tanı koymaya yardımcıdır.

Parasentez ile bakılan periton ve plevral sıvılardaki amilaz ve lipaz yüksekliği, serumdaki yükseklikten daha anlamlıdır.

Akut ataktan 10 gün sonra devam eden yüksek amilaz değeri psödokist, apse ve flegmon gibi komplikasyonları veya devam eden pankreatik inflamasyonu gösterir.

Tablo 2’ de gösterilen nedenlere bağlı olarak, amilaz değerleri akut pankreatit dışındaki hastalıklarda da yüksek değerlere ulaşabilmektedir.

**Tablo 2.** Hiperamilazemi Yapan Nedenler (17,18)

Kabakulak	Kafa travması	Hepatit, Siroz	Prostat CA
İntestinal tıkanıklık	Mesenterik infarkt	Pnömoni, AC CA	Pulmoner emboli
Aort anevrizma rüptürü	GİS perforasyonu	Peritonit	Travma
Tükrük bezi hastalıkları	Gebelik	KBY	Koroner bypass
Aferent loop sendromu	Şiddetli yanık	İlaç alımı	Kronik KC hastalığı

**Amilaz – kreatinin klirensi:**  $\frac{\text{İdrar Amilazı} \times \text{Serum Kreatinini}}{\text{Serum Amilazı} \times \text{İdrar Kreatinini}} \times 100$

Formülü ile gösterilir.

Normalde % 1-4 arasındadır. % 6' dan yüksek değerler akut pankreatit düşündürür.

Hiperlipidemiye bağlı akut pankreatitlerde serum amilazı yükselmez fakat bu oran yüksek bulunur.

**Lipaz:** Akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir. Daha uzun süre serumda yüksek değerlerde bulunmasından dolayı daha spesifik ve sensitiftir.

Lipaz/Amilaz oranının yüksek olması alkolik pankreatit tanısında kullanılabilir. Lipaz, alkolik pankreatitte biliyer pankreatite oranla, amilazdan daha fazla artış göstermektedir (8).

**Elastaz 1:** Elastolitik aktivitesi yanında hemoglobin, kazein, fibrin ve albümini de yıkabilen bir enzimdir. Amilaz ve lipazdan daha uzun süre serumda yüksek kalır ve böbrek yetmezliğinden daha az etkilenir. (7,17)

#### **Diğer parametreler:**

Akut pankreatitte BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH artabilir. Methemalbumin ve CRP artar (16,19).

Arteriyel kan gazlarına bakılmalıdır.Eğer oksijen satürasyonu %90' dan azsa hipoksemi düşünülmelidir.

Hemotokrit; dehidratasyona ve hipovolemiye bağlı olarak yüksek bulunabileceği gibi, pankreatik veya retroperitoneal kan kaybı nedeniyle düşüğe olabilir.

Kalsiyum azalır. 7,5 mg/dl' nin altı kötü prognozu gösterir (12,19).

Bilirubin; bilier pankreatitlerde ve pankreas başında ödeme bağı olarak yüksek bulunabilir, çoğunlukla 2 mg/dl' yi aşmaz.

Trigliserit; alkol veya hiperlipidemi nedenli durumlarda 500 mg/l' i aşar ve serum süt kıvamında (lactescent) görülür.

Ağır pankreatit durumunda koagulasyon anormallikleri de izlenebilir. Bunlar; hiperkoagulabilite, hipofibrinojemi, DIC' tir.

WBC de artış olur. WBC > 12000 ise süpüratif komplikasyonlar ve ciddi nekroz akla gelmelidir.

## **2.6. Prognostik Kriterler**

Organ yetmezliği şu şekilde özetlenebilir (7):

- a) Hipoksi ( $PaO_2 < 70$ )
- b) Hipotansiyon (sistolik tansiyon < 90)
- c) Üremi (kreatinin > 2)
- d) Gastrointestinal sistem için: 500 ml' den çok kanama olması

Pankreatitin ağır seyrettiği ve yoğun bakım desteği ile tedavi edilmesi gereken hastaları erken tanımak için çeşitli skorlama yöntemleri tanımlanmıştır (20,21,22)

### **1) Ranson Kriterleri:**

En güvenilir ve en yaygın şekilde kullanılan prognostik indikatördür. Hastanın ilk başvurusunda ve ilk 48 saat içindeki laboratuvar bulguları değerlendirilir (Tablo 3) (23). Morbidite ve mortalite oranı kriterlerin sayısı ile doğru orantılıdır (Tablo 6).

**Tablo 3.** Ranson prognostik kriterleri (24)

Safra kesesi taşı	Yok	Var
<b>Başvuru ve tanı esnasında</b>		
Yaş	> 55	> 70
Lökosit (x1000/mm <sup>3</sup> )	> 16.000	> 18.000
AKŞ (mg/dL)	> 200	> 200
Serum LDH (U/L)	> 350	> 400
AST (U/L)	> 250	> 250
<b>İlk 48 saat içinde</b>		
Hct'te düşüş	> %10	> %10
BUN artışı (mg/dL)	> %5	> %2
Serum Ca (mg/dL)	< 8	< 8
PaO <sub>2</sub> (mmhg)	< 60	< 60
Baz açığı (mEq/L)	> 4	> 5
Tahmini sıvı sekestrasyonu (Litre)	> 6	> 4

**Tablo 4.** Ranson Prognostik Skorlaması (24)

Ranson prognostik skorlaması	Mortalite
0-2	% 2 destek tedavisi ile düzelleme sağlanır.
3-4	% 15-40 yoğun bakım gerekir.
5-6	% 40-50 yoğun bakım ünitesinde takip gerekir.
7-8	% 100

**Glaskow (İmrie) kriterleri:**

Ranson kriterlerinin bir modifikasyonudur. Değerlendirme için 48 saat beklenmelidir (Tablo 5) (25,26). İmrie değeri arttıkça ciddi akut pankreatit geliştiği kabul edilir.

**Tablo 5.** Modifiye Glasgow (İmrie) Kriterleri (26).

Kriterler	Değerler
Yaş	> 55
Lökosit sayısı (x1000/mm <sup>3</sup> )	> 15
Kan şekeri (mg/dL)	> 180
BUN (mg/dL)	> 45
LDH (U/L)	> 500
Albumin (gr/dL)	< 3.2
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	< 60
Kalsiyum (mg/dL)	< 8
AST (U/L)	> 200

**APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation):**

Sensitivite ve spesifitesi en yüksek testtir. İlk başvurudan itibaren hastaların bazı fizyolojik işlevleri, önceki sağlık durumları, yaşları ve genel sağlık durumlarına göre 24 saat ara ile değerlendirilir ve 48. saatteki değerler belirlenip skorlanır. APACHE II skoru arttıkça mortalite de artar.

APACHE-II kriterleri: (24)

A- Fizyolojik değişkenler;

- Isı
- Ortalama arteryel kan basıncı (mmHg)
- Nabız
- Solunum sayısı
- Arteryel pH
- PaO<sub>2</sub> (mmHg)
- Serum Sodyumu
- Serum Potasyumu
- Serum Bikarbonat (mmol/L)
- Serum kreatinin seviyesi (mg/dL)
- Hematokrit (%)
- Beyaz küre sayısı
- Glasgow koma skoru

B- Yaş

C- Kronik sağlık problemi

**BT (Balthazar skoru):**

BT' yi değerlendirmek için Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma Tablo 6' da görülmektedir (7,27).

**Tablo 6.** Balthazar Tarafından Yapılmış Olan Klasifikasyon ve BT Şiddet Skoru (8)

<b>BT bulgusu</b>	<b>Derece skoru</b>
Normal pankreas	0
Pankreasın fokal yada diffüz büyümesi	1
Peripankreatik enflamasyonla birlikte bezin anormal görünüşte oluşu	2
Tek yerleşimli sıvı birikintisi	3
Pankreasın bitişiğinde iki ya da daha fazla sıvı birikinti odağı ve/veya pankreas içinde yada dolayında gaz varlığı	4

BT şiddet indeksi, BT derece skoru ve nekroz skoru toplamından oluşmaktadır. Hesaplanan BT şiddet indeksi BT görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Şiddet indeksi arttıkça mortalite ve morbidite de artar (Tablo 7) (7).

**Tablo 7.** Balthazar BT şiddet skoru (7)

<b>Nekroz oranı (%)</b>	<b>Nekroz skor</b>
Yok	0
% 30' dan az	2
% 30-50 arası	4
% 50' den çok	6

**İL-6:** Enflamasyona ve travmaya erken tepki olarak ortaya çıkar ve başta CRP olmak üzere karaciğerde akut faz proteinlerinin yapılmasını sağlar. Organizmanın enflamasyona erken tepkisini belirlemede kullanılır.

**CRP:** 48. saatte tepe noktaya erişir. Artışı ciddi enflamasyonu göstermektedir.

**Mc Mahon kriterleri:** Aspire edilen peritoneal sıvının ksantokromi derecesinin standart bir renk ile karşılaştırılmasına dayanır. Ksantokromi derecesinin artışı pankreatitin şiddetiyle doğru orantılıdır (7).

## 2.7. Tedavi

Asıl tedavi medikaldir. Vital bulgular yakın monitörize edilmeli, hastalar yatırılarak gerekirse yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

### A) Sıvı elektrolit tedavisi:

En önemli basamaktır. Sıvı sekestrasyonuna bağlı hipovolemi olmaktadır. Hipokloremi, hipokalemi hipomagnezemi, hipokalsemi ve hiperglisemi görülebilir. Replasman yapılmalıdır. Kristaloidler ve kolloid sıvılar (Albumin, taze donmuş plazma ve kan) kullanılmalıdır.

Ağır pankreatit tedavisinde diüretik tedaviden kaçınılmalıdır.

### B) Ağrının giderilmesi:

En önemli semptom olup meperidin verilir. Perkutan splanik sinir bloğu, epidural anestezi de uygulanabilir. Morfinin kullanılabilceğini ifade eden görüşler de mevcuttur (28).

### C) Beslenmenin düzenlenmesi:

Gastrointestinal motilite düzelene kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Karın hassasiyeti ve ağrının düzelmesi ile tekrar beslenme başlanır. Enteral nütrisyon önemlidir. Tanı ve tedavi amaçlı cerrahi girişim gerektiren hastalarda beslenme jejunostomisi konmalı, cerrahi girişim yapılmayacaksa stabilite sağlandıktan sonra beslenme tüpleri ile naso-enteral yol ile olabildiğince hızlı bir şekilde enteral beslenme başlanılmalıdır (28,29). TPN, uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda tercih edilmelidir.

Alkol alımına son verilmeli. Eğer değişik derecelerde pankreas yetersizliği gelişir ise (malabsorbsiyon, steatore, DM) bunlar ile de ayrıca mücadele edilebilir.

### D) Pankreatik eksokrin salgının azaltılması: (19).

- 1) Oral stop: İndirek yolla etkilidir.
- 2) N/G dekompresyon, üriner kateter, CVP kateteri: İndirek yolla etkilidir.
- 3) Mide asit inhibisyonu: H2 reseptör antagonistleri, antiasitler. İndirek yolla etkilidir.



4) Antibiyotik: Sekonder kontaminasyon ve bakteriyel translokasyonun neden olduğu infeksiyon durumları, nekrotizan pankreatit ve biliyer obstrüksiyonlar da antibiyotik verilmelidir.

Pankreas içine en iyi penetre olan antibiyotikler quinolon grubu, klindamisin, metronidazol, mezlosilin ile imipenemdir. Antibiyotikler; nekrotik pankreatitte sepsisi azaltır.

5) Supresyon:

- a) Antikolinergikler: Direk nonhormonal yolla etkilidir (30).
- b) Glukagon, kalsitonin: Direk hormonal yolla etki eder.
- c) Somatostatin, octreotid: Direk hormonal yolla etkili.
- d) Kolesistokinin reseptör antagonistleri (proglumide):

#### **E) Otodigestif pankreatik enzim inhibisyonu:**

- 1) Gabexate: Proteaz, Fosfolipaz A inhibitörüdür (28).
- 2) Aprotinin: Tripsin ve kallikrein inhibitörüdür.
- 3) TDP:
- 4) EAKA: Plazmin ve tripsin inhibitörüdür.
- 5) Fosfolipaz A inhibitörleri:

#### **F) Serbest oksijen radikallerinden pankreasın korunması:**

Süperoksit dismutaz ve katalaz gibi serbest oksijen radikal yakalayıcıları ile allopürinol gibi ksantin oksidaz inhibitörleri deneysel aşamada pankreatit seyri üzerinde etkili oldukları gösterilen diğer moleküllerdir (31,32).

**G) Toksik intraperitoneal içeriğin eliminasyonu:** Peritoneal diyaliz uygulanır.

**H) Respiratuar destek:** PaO<sub>2</sub> ve akciğer fonksiyonlarının monitorizasyonu yapılmalıdır. Arteriyel hipoksemide (PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg) oksijen tedavisi gerekir. Sık aralıklarla arteriyel kan gazı bakılmalı, ARDS gelişirse erken endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir (12,19).

**K) Cerrahi:**

**Endikasyonlar:**

- 1) Ayırıcı tanı güçlüğü, teşhiste şüphe: Laparotomi yapılır.
- 2) Sepsis tedavisi: Absenin tedavisi antibiyotik, cerrahi, drenaj ve irrigasyon.
- 3) Birlikte olan safra yolları hastalığının tedavisi: Kolesistektomi, koledok eksplorasyonu, ERCP, PTK
- 4) Tıbbi tedaviye cevap vermeyen, komplikasyon gelişen, nekrotizan ve hemorajik pankreatitler
- 5) Düzeltilemeyen bilier pankreatit:
- 6) Enfekte pankreatik nekroz

Ağır akut pankreatitte cerrahi tedavinin iki amacı vardır:

- 1) Nekrotik dokuları temizlemek
- 2) Pankreas salgısını dışarı drene etmek (7)

Uygulanan cerrahi yöntemler:

- 1) Kolesistektomi, Kolesistostomi, koledok eksplorasyonu ve T - tüp: (20).
- 2) Debridman ve geniş sump drenaj yada debridman ve açık packing (marsupializasyon) uygulaması (33).
- 3) Drenaj, Nekrozektomi, Total ve Totale yakın pankreatektomi, whipple uygulaması (34).
- 4) Sık relaparatomiler: (35).
- 5) Triple ostomi (kolesistostomi, gastrostomi, beslenme jejunostomisi): (19).
- 6) Zipper ameliyatı:

**Morbidite ve Mortalite:**

Akut pankreatitte mortalite oranı %10 iken, enfekte nekrotizan pankreatit ve hemorajik pankreatitte yaklaşık olarak %35' tir. Sebebi en sık sekonder enfeksiyonlar ve sepsistir (16,36).

Mortalite, sistemik organ yetmezlikleri ile ilişkilidir. Akciğer yetmezliği en sık görülen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multiorgan yetmezliğinin bir işaretidir.

405 vakalılık bir otopsi çalışmasında, pankretit oluştuktan sonraki ilk yedi gün içinde ölenlerin %95' inde mortalite sebebi pulmoner ödem ve konjesyon iken, yedinci günden sonra ölenlerin %77' sinde infeksiyon mortaliteden sorumlu olarak bulunmuştur (16,25,37).

Pulmoner sisteme ait komplikasyonlar dolaşımdaki fosfolipaz A anomalilerine veya surfaktan anomalilerine bağılı olabilir. Ayrıca pankreatik inflamasyon sırasında salgılanan sitokinlerin ve reaktif oksijen radikallerinin, akciğer parankiminde oluşturduğu ciddi hasar da rol oynamaktadır.

**Prognoz:**

Adult solunum yetmezliğine götüren progresif akciğer hasarı hastalığın şiddeti ile paralel olup kötü prognozu gösterir. Hipokalsemi prognozun kötü olduğunu gösterir.

APACHE II skoru > 8, Ranson kriteri > 3 olan hastalar ile şok, böbrek yetmezliği, pulmoner yetmezlik eşlik eden hastalarda şiddetli akut pankreatitten bahsedilebilir.

## 2.8. Kollajen

Kollajenler, bağ dokunun temel bileşeni olup vücutta en fazla bulunan proteinlerdir. Önemli bir destek proteinimiz olup pekçok dokuda yer almaktadır. Bağ doku iskeletinin yapısını oluşturan kollajen, inflamasyon ve yara iyileşmesinde temel rol oynar. Kollajenin aminoasit kompozisyonu %33 glisin, %20-25 prolin ve hidroksprolin, %5-11 lizin ve hidrosilizinden oluşur. Kollajenler birçok dokuda fibroblastlar tarafından sentezlenirler. Ribozomlarda preprokollajen olarak başlayan sentez sitozolde prokollajen şeklinde devam eder ve hücre dışı alanda tropokollajen ve kollajen oluşumu ile sonlanır. Kollajen molekülleri alfa zincirleri adı verilen, birbiri etrafında üçlü heliks halinde sarılarak ip benzeri yapı oluşturan üç polipeptitten meydana gelir. Polipeptit yapılarının her üç pozisyondan birinde en küçük aminoasit olan glisin bulunur. Glisin kalıntıları, Gly-X-Y olarak tekrarlayan, X'in genelde prolin ve Y'nin hidroksprolin veya hidrosilizin olduğu zincirin bir parçasıdır. Kollajen diğer birçok proteinde bulunmayan hidroksprolin ve hidrosilizin içerir. Hidroksprolin kollajenin üçlü heliks yapısının dayanıklılığını sağlamada önemlidir. Kollajenin yarı ömrü 50-300 gündür. Bu ömür; gelişme, büyüme, doku yapımı ve yara iyileşmesi gibi durumlarda uzar. Kollajenlerin yıkımı genellikle nötral pH'da aktif olan pek çok matriks metalloproteinazlarının (kollajenazlar) sinerjistik aktivitesinin bir sonucudur. Kollajenazlar; çapraz bağlı kollajeni parçalayarak dipeptitlere ayırırlar. Bu dipeptitler de prolidaz, prolinaz ve diğer dipeptidazlar tarafından serbest aminoasitlere parçalanırlar (38).

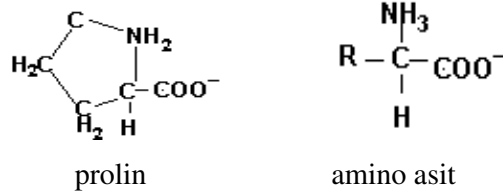
## 2.9. Prolidaz

### 2.9.1. Prolidazın Tanımı

Prolidaz hidrolazlar sınıfına ait,  $Mn^{+2}$  ile aktive olan bir metalloenzimdir. Uluslararası sınıflandırmaya göre; EC 3.4.13.9 sınıfında yer alır. Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini kataliz ederler. Bu bağlar; C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağı da içeren bazı bazlardır. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyondaki prolin veya hidroksprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler (4,38,39,40).

### 2.9.2. Prolin

Prolin esansiyel olmayan bir imino asittir. Glutamatın halka yapısındaki bir türevidir. Prolinin diğer amino asitlerden farkı R grubunun hem amino grubu hemde  $\alpha$  karbon grubuna bağlı olarak siklik bir yapıya yol açmasıdır (Şekil 4) (38,40).



Şekil 4. Prolin ve Diğer Aminoasidin Genel Yapısal Görünümü (38,40)

Prolin siklik yapısının sonucu olarak hiçbir fonksiyonel grup içermez ki bu durumda hidrojen bağına veya peptit bir bağı rezonans stabilizasyonuna katılmayı engeller bu nedenle prolin  $\alpha$  helix veya  $\beta$  tabakalı sekonder yapılarına uyumlu olmayan tek aminoasittir. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularını ana bileşeni olan kollejen, prolinin yapısal özelliklerine belirgin bir şekilde bağlıdır.

Prolin ve hidroksiprolin, kollajen yapısında yer alan en önemli amino asitlerdir. Prolin, biyolojik olarak aktif peptitlerin enzimatik degradasyonuna karşı korunmasını sağlamaktadır. Bu durum peptit veya protein prekürsörlerinin post transyasyonel modifikasyonlarının regülasyonunda açıkça bellidir.

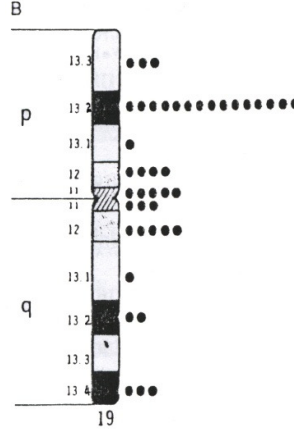
Prolin ve hidroksiprolin prolidino halkasındaki azot atomuna bir hidrojen atomunun girmesi ile oluşmaktadır. Bunlar genelde imino asit ismiyle adlandırılır (38).

### 2.9.3. Prolidazın Yapısı

Prolidaz enzimi birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda yaygın halde bulunmaktadır. Doğal, sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir.  $Mn^{+2}$  prolidaz enzimi aktivitesini 5-10 kat arttırmaktadır.  $Mn^{+2}$ 'a ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik aminoasit artıklarının olması gerekir (38,41).

#### 2.9.4. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu

Prolidaz geni, insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalize olup (19p 13.2 bölgesi), sembolü PEPD 'dir (Şekil 5) (38,42).



Şekil 5. Prolidaz Genini İçeren Kromozom 19 (42)

#### 2.9.5. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımında Önemi

Bağ doku iskeletinin temel yapısını oluşturan kollajen, inflamasyon ve yara iyileşmesinde temel rol oynamaktadır ve vücutta en fazla bulunan proteinlerdir. Kollajenler birçok dokuda fibroblastlar tarafından sentezlenirler. Kollajen molekülleri alfa zincirleri adı verilen, birbiri etrafında üçlü heliks halinde sarmalarak ip benzeri yapı oluşturan üç polipeptitten meydana gelir. Polipeptit yapılarının her üç pozisyondan birinde en küçük aminoasit olan glisin bulunur. Kollajen diğer birçok proteinde bulunmayan hidroksiprolin ve hidroksilizin içerir. Hidroksiprolin kollajenin üçlü heliks yapısının dayanıklılığını sağlamada önemlidir. Kollajenin yarı ömrü 50-300 gündür. Kollajenlerin yıkımı pek çok matris metalloproteinazlarının (kollajenazlar) sinerjistik aktivitesinin bir sonucudur. Kollajenazlar; çapraz bağlı kollajeni parçalayarak dipeptitlere ayırırlar. Bu dipeptitler de prolidaz, prolinaz ve diğer dipeptidazlar tarafından serbest aminoasitlere parçalanırlar (38).

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında ve kollajen sentezi ile hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol oynar (43).

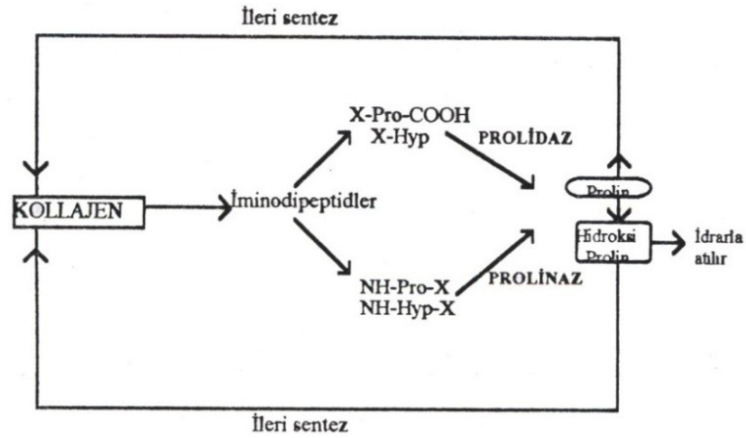
Protein katabolizmasında son basamakta oluşan prolin ve hidroksiprolini C-terminalinde bulunduran dipeptidlerin (X-Prolin veya X-Hidroksiprolin) yıkımında görevli tek enzimdir (44,45).

Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır (6,40).

Bilinen tüm proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktiviteye sahiptirler (46).

Prolidaz enzimi ile açığa çıkan prolin ve hidroksiprolin aminoasitleri, kollajen dokusunun yaklaşık % 25' ini oluşturmakta ve bağ dokusunun devamlılığının sağlanması için gereklidirler (47).

Enzim için substrat kaynağı kollajen olup iminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (48) (Şekil 6).



Şekil 6. Kollajen Yıkımında Prolidaz ve Prolinazın Yeri (48)

### 2.9.6. Prolidaz Enzim Ölçüm Yöntemleri

Prolidaz enzim aktivitesi ölçümü yöntemi için en sık olarak Chinard tarafından tanımlanan ninhidrin tepkimesi kullanılmaktadır (49). Serbest prolin oluşumunu ölçen etkili bir yöntemdir.

Alparslan ve ark. (50) 1993 yılında viral hepatit, kronik hepatit ve sirozlu hastaların serum prolidaz aktivitesini Chinard metoduyla ölçmüşlerdir. Bu hastaların serum prolidaz aktiviteleri bu metotla ölçülmüş ve değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Bu tepkime daha sonradan Myara ve ark. (51) tarafından bazı değişiklikler yapılarak optimize edilmiş ve modifiye Chinard yöntemi olarak yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

### **2.9.7 Prolidazın Hastalıklarla İlişkisi**

Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksprolin üre ile dışarı atılır (6). İminopeptidler gibi aminoasitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilene hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormallik sendromuyla sonuçlanır.

Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (43,52).

### **2.10. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri**

**2.10.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği:** Duodenunun, pankreatik kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının, intraduodenal basınç artışıyla pankreatik kanala reflü olmasıyla pankreatit oluşturulur (53,54).

**2.10.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit:** Ethioninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile ratlarda pankreatit oluşturulabilir. Her ikisi de hücre düzeyinde fosfolipid metabolizması üzerine inhibitör etki yapar. Ethionin pankreasın asiner hücrelerine karşı toksit etki göstermektedir (55,56).



**2.10.3. Duktus Obstrüksiyonu:** Pankreatik kanalın bağlanması pankreatite neden olmadan pankreas asiner hücrelerinin atrofisine neden olmaktadır (57,58,59).

Ancak beraberinde sekretin ile stimülasyon olursa ileri düzeyde ödem ve yağ nekrozu görülmektedir (60).

**2.10.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi:** Pankreas damarlarının bağlanması akut pankreatite yol açmaktadır (61,62).

**2.10.5. Duktal Perfüzyon Modeli:** Pankreatit kanalın enfekte safra, aspirin (pH: 2,3), HCI (pH: 2,3), etanol (%5-10), ve sekonder safra asitiyle (57,63,64) permeabilitesinin artırılması sonucu oluşur.

**2.10.6. İmmun Modeller:** Pankreas asinüs hücrelerine karşı antikor hazırlanıp verilerek akut pankreatit oluşturulur (65,66,67).

**2.10.7. Sekresyonun Artırılması:** Cerulein, karbakol ve organofosfat gibi bezin salgı fonksiyonunu uyaran sekretagog kullanımı ile pankreatitin oluşturulmasıdır (68,69,70).

Bir dekapeptid olan cerulein, *Hyla caerulea* isimli bir amfibinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (65,71). Kolesistokinin-pankrezimin analogudur (72,73,74).

Ratlarda i.p, i.v. ve subkutan şeklinde verildiğinde ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir (65,72,73,75,76,77).

Cerulein pankreastaki etkisi doza ve zamana bağlıdır. Oluşturulmak istenen pankreatit şekline göre doz ve uygulama süresi belirlenir (78,79,80).

Ceruleinle indüklenen pankreatit modeli seçilmesinin nedeni lezyonların hızlı olarak meydana gelmesi, noninvaziv bir yöntem olması ve insan pankreatitine benzerlikleri (81,82) nedeniyledir.

**2.10.8. Arjininle Oluşturulan Pankreatit:** L-Arginin NO donörü olarak mikrosirkülasyona direkt etki göstermektedir (83).

**2.10.9. Biyolojik Faktörlerin Kullanımı ile Oluşturulan Pankreatit:** Fiziopatolojide yer alan fosfolipaz A<sub>2</sub>, siklooksijenaz 2, heat şok proteinleri, substans P ve anjiotensin II gibi maddelerin kullanımı ile oluşturulan pankreatittir (84).

Ayrıca deneysel pankreatit modeli olarak; "izole exvivo perfüzyon modeli", "retrograd infüzyon modeli", "exvivo duktal perfüzyon modeli", "intraparenkimal sodyum taurokolat enjeksiyonu" ve çeşitli infüzyon modelleri kullanılabilir. Bu modeller, yapılacak çalışmaya göre kombine de edilebilirler (65,85).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı' nda Etik Kurul onayı ile yapıldı. Çalışma HÜBAK tarafından desteklendi (Proje no: 938).

#### 3.1. Denekler

Çalışmada 3-3,5 aylık, ağırlıkları 140-150 gr arasında değişen 30 adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Hayvanlar her kafeste 3 adet olacak şekilde polipropilen kafeslere konuldu. Ratlar 12 saat karanlık - 12 saat aydınlık periyodunda, 20-22 C'lik ortam ısısında tutuldu. Ratlara yem ve suları *ad libitum* olarak verildi. Deneme süresi boyunca ratlar % 23 ham protein, % 5 ham selüloz ve metabolik enerjisi 3100 Kcal/kg olan pellet şeklinde rat yemi ile beslendi. Hayvanlara deneysel çalışma öncesi 12 saat boyunca sadece su verildi. Son cerulein enjeksiyonundan sonra ratlara yem ve suları *ad libitum* şeklinde verilmeye devam edildi.

#### 3.2. Deney Grupları

Çalışmada her grupta 10 adet rat bulunan 3 grup oluşturuldu.

1. Grup kontrol grubu, 2. grup hafif pankreatit oluşturulacak grup, 3. grup ise şiddetli pankreatit oluşturulacak grup olarak düzenlendi.

Birinci gruptaki ratlara 0,1 ml hacimde serum fizyolojik birer saat ara ile beş kez; ikinci gruptaki ratlara 50 µgr/kg cerulein birer saat ara ile beş kez; üçüncü gruptaki ratlara ise 80 µgr/kg cerulein birer saat ara ile beş kez i.p. şeklinde verildi.

#### 3.3. Anestezi

Ratların cerrahi girişimler ile kan ve doku örneklerinin alınması ketamin-ksilazin anestezisi sonrası yapıldı. Hayvanlara 13 mg/kg dozunda ksilazin ve 87 mg/kg dozunda ketamin periton içi yolla verildi.

### 3.4. Kullanılan Kimyasallar

Gly-pro (glisil prolin) – sigma G3002- 10 Gr

Ninhydrin – sigma N4876-100 Gr

Tris hydrochloride (T3253) 1 kg

Tris Base (T 1503) 1 kg

Caerulein (C 9026) (sigma – Aldrich) 5 mikrogram

### 3.5. Doku ve Kan Örneklerinin Hazırlanması

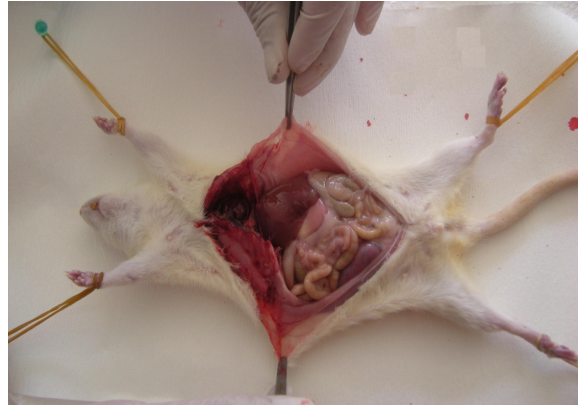
Caerulein öncesi, 1. saat sonunda, 5. saat sonunda ve 24 saat sonunda tüm ratlardan kuyruk kanı alınıp elde edilen serumlar biyokimyasal olarak analiz edildi. Serum amilaz (U/L), lipaz (U/L), AST (U/L), ALT (U/L), WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ ), LDH (U/L), glukoz (mg/dL), total bilirubin (mg/dL), direk bilirubin (mg/dL), GGT (U/L), ALP (U/L) aktivitesi ticari olarak elde edilmiş kitlerle (Boehringer, Mannheim, Almanya) hesaplanıp biyokimyasal olarak pankreatit tablosu izlendi.

Ratlardan alınan kan heparinli biyokimya tüplerine alınıp 3000 rpm’ de 10 dakika santrifüj edilip serumlar ayrıldı. Örnekler analize kadar - 80 °C’ de prolidaz enzim ölçümü için saklandı. Çalışma günü serum örnekleri çözüldü ve serum prolidaz (U/L) enziminin ölçümü kolorimetrik ölçüm yöntemi olan modifiye Chinard yöntemiyle spektrofotometrik olarak yapıldı. 24 saatin sonunda ratlara dekapitasyon yapıldıktan sonra ratların batını açıldı. Pankreas dokusu tamamen çıkarıldı. İkiye ayrılarak bir kısmı biyokimyasal analizler için donduruldu, bir kısmı ise histopatolojik inceleme için saklandı. Histopatolojik inceleme için alınan spesmen %10’ luk formaldehit içerisinde konularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Her bir pankreas dokusundan 4 micrometre kalınlığında kesitler elde edildi ve hemotoksilen-eosin ile boyandı. Pankreas dokusu ışık mikroskopunda incelendi.

Ratların genel görünüşü, batın içi organları ve pankreas dokusu aşağıdaki şekillerde gösterildi (Şekil 7-12).



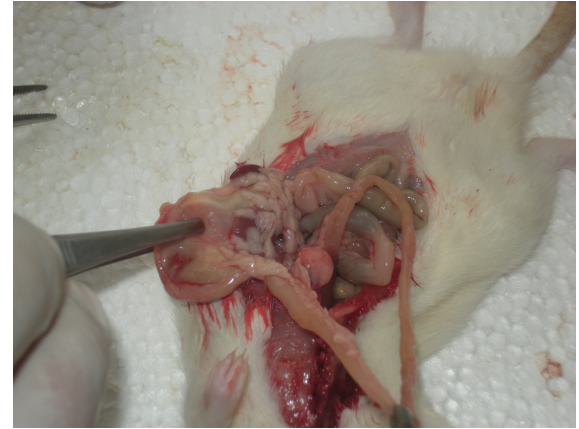
**Şekil 7.** Ratın Genel Görünümü



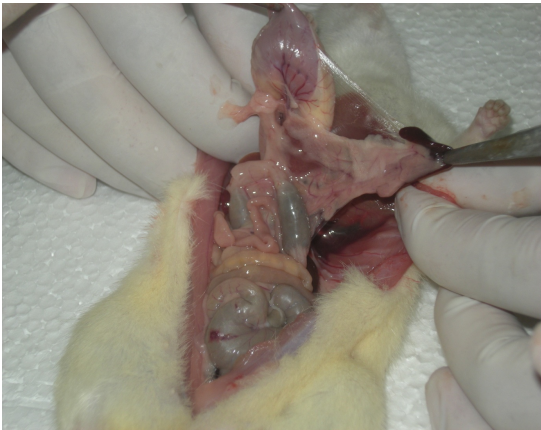
**Şekil 8.** Ratın Batınının Açılması



**Şekil 9.** Ratta Kalpten Kan Alma



**Şekil 10.** Ratta Organların Genel Görünümü



**Şekil 11.** Ratta Pankreas Dokusu



**Şekil 12.** Rat Pankreas Dokusu Genel Görünüm

### 3.6. Histopatolojik Değerlendirme:

Histopatolojik inceleme; Schoenberg' in pankreas grade ve evre skalasına göre yapıldı. Pankreas dokusu ışık mikroskopunda gruplardan uzamn bir patolog tarafından incelendi.

Buna göre histopatolojik olarak ödem, nötrofil infiltrasyonu ve hücre hasarı bakıldı (Tablo 8) (69,86)

**Tablo 8.** Schoenberg' in Pankreas Grade ve Evre Skalası

<b>Ödem değerlendirilirken:</b>	
0	Ödemli doku yok
1	İnterlobüler ödem var
2	Orta derecede interlobüler ve intraasiner ödem mevcut
3	Ciddi derecede interlobüler ve intraasiner ödem mevcut
<b>İnflamasyon değerlendirilirken:</b>	
1	Kapiller ve postkapiller venüller sınırında nötrofil varlığı
2	Perivasküler dokuda nötrofil varlığı
3	Pankreatik bezi saran diffüz infiltrasyon
<b>Hücre hasarı değerlendirilirken:</b>	
1	1-4 nekrotik hücre
2	5-10 nekrotik hücre
3	11-16 nekrotik hücre
4	16' nın üstünde nekrotik hücre

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Kan ve doku örneklerinin değerlendirme analizi için ticari bir program olan SPSS for Windows 11.5 (Statistical Package for Social Sciences for Windows, 11,5, inc; USA) kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında non-parametrik testler olan Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis analizi, Tekrarlı Variance analizi, Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma ve Repeated management şeklinde sunulmuştur. Serum

prolidaz seviyesi Student T testi ile hesaplandı.  $P$  değerinin 0,05' den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Görünüş

Tüm deney gruplarında 24. Saat sonunda ratlar anestezi altında uyutuldu. Orta hat insizyonla batinları açıldı. Eksplorasyon sonucunda cerulein verilen gruplarda pankreatit oluşmuş olup çevre dokuda yapışıklıklar, karaciğer ve dalakta frajilite artışı izlendi.

### 4.2. Biyokimyasal Bulgular

Grup I (kontrol) kendi içinde yapılan 0, 1, 5, 24 saat prolidaz (U/L) enzim aktivitesi değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $P > 0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Grup I (kontrol) Serum Biyokimyasal Değerlerin İncelemesi

Değişkenler	0. saat	1. saat	5. saat	24. saat	P
Prolidaz (U/L)	752±10,4	751±13,4	752±14,3	750±9,59	0,725
Glukoz (mg/dL)	1,34±0,34	1±0,20	20±6,98 <sup>bd</sup>	52±13 <sup>cef</sup>	< 0,001
WBC (10 <sup>3</sup> /µl)	2,71±0,94	4,04±1,30	2,98±0,85	4,32±1,20 <sup>c</sup>	0,023
AST (U/L)	94±25	90±14	107±26	99±22	0,336
ALT (U/L)	41±14	33±10	50±16	41±7,93	0,278
GGT (U/L)	2,68±0,89	3,43±1,12	3,41±1,31	4,19±1,66	0,039
ALP (U/L)	47±10	55±5,55	57±11 <sup>b</sup>	66±14 <sup>c</sup>	< 0,001
T. bil (mg/dL)	0,48±0,12	0,65±0,18	0,10±0,04 <sup>bd</sup>	0,08±0,02 <sup>ce</sup>	< 0,001
D. bil (mg/dL)	0,17±0,49	0,16±0,03	0,05±0,01 <sup>bd</sup>	0,03±0,01 <sup>ce</sup>	< 0,001
Amilaz (U/L)	60±17	60±12	62±16	69±17	0,186
Lipaz (U/L)	6,68±1,73	7,03±1,54	6,11±0,80	6,94±0,80	0,940

<sup>a</sup>: 0 ile 1 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>b</sup>: 0 ile 5 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>c</sup>: 0 ile 24 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>d</sup>: 1 ile 5 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>e</sup>: 1 ile 24 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>f</sup>: 5 ile 24 arasında anlamlı fark vardır.

Grup II' in kendi içinde yapılan grup içi değerlendirilmesinde prolidaz (U/L) değerleri 1. saatte artmıştır. 1 ile 5. saat arası anlamlı bir değişiklik izlenmezken 24. saatte artış saptandı ( $P < 0,05$ ) (Tablo 10).



**Tablo 10.** Grup II (Hafif Pankreatit) Serum Biyokimyasal Değerlerin İncelemesi

Değişkenler	0. saat	1. saat	5. saat	24. saat	P
Prolidaz (U/L)	755±10,02	773±11,7 <sup>a</sup>	778±12 <sup>b</sup>	785±16,6 <sup>c</sup>	< 0,001
Glukoz (mg/dL)	1,03±0,34	14,3±2,62 <sup>a</sup>	26±6,24 <sup>bd</sup>	50±5,46 <sup>cef</sup>	< 0,001
WBC (10 <sup>3</sup> /µl)	4,38±1,62	3,67±0,93	5,58±1,58 <sup>d</sup>	3,19±0,85 <sup>f</sup>	0,433
AST (U/L)	93±16	143±27 <sup>a</sup>	188±34 <sup>bd</sup>	223±68 <sup>c</sup>	< 0,001
ALT (U/L)	38±4,50	63±14 <sup>a</sup>	75±17 <sup>b</sup>	83±24 <sup>c</sup>	< 0,001
GGT (U/L)	3,31±1,17	4,50±1,27	6,09±1,31 <sup>b</sup>	7,48±2,64 <sup>ce</sup>	< 0,001
ALP (U/L)	57±12	149±20 <sup>a</sup>	196±34 <sup>bd</sup>	218±70 <sup>c</sup>	< 0,001
T. bil (mg/dL)	0,12±0,03	0,13±0,05	0,18±0,04	0,11±0,31	0,596
D. bil (mg/dL)	0,04±0,01	0,05±0,01	0,07±0,02 <sup>b</sup>	0,04±0,01 <sup>f</sup>	0,087
Amilaz (U/L)	70±20	1297±84 <sup>a</sup>	1691±103 <sup>bd</sup>	2293±309 <sup>cef</sup>	< 0,001
Lipaz (U/L)	7,66±2,16	11±1,18 <sup>a</sup>	15±2,91 <sup>bd</sup>	23±3,81 <sup>cef</sup>	< 0,001

<sup>a</sup>: 0 ile 1 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>b</sup>: 0 ile 5 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>c</sup>: 0 ile 24 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>d</sup>: 1 ile 5 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>e</sup>: 1 ile 24 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>f</sup>: 5 ile 24 arasında anlamlı fark vardır.

Grup III' in kendi içinde yapılan grup içi değerlendirilmesinde prolidaz (U/L) değerleri giderek artmış olup anlamlı fark görüldü ( $P < 0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Grup III (Ciddi Pankreatit) Serum Biyokimyasal Değerlerin İncelemesi

Değişkenler	0. saat	1. saat	5. saat	24. saat	P
Prolidaz (U/L)	764±11,7	776±10,9	784±10,5 <sup>b</sup>	792±10,6 <sup>c</sup>	< 0,001
Glukoz (mg/dL)	42±1,34	37±8,15	34±6,25 <sup>b</sup>	39±6,03	0,084
WBC (10 <sup>3</sup> /µl)	6,33±1,74	10±3,05	7,02±2,20	2,01±0,52 <sup>cef</sup>	< 0,001
AST (U/L)	103±34	233±34	254±28 <sup>b</sup>	270±36 <sup>c</sup>	< 0,001
ALT (U/L)	31,8±11	71±17 <sup>a</sup>	104±25 <sup>bd</sup>	122±25 <sup>ce</sup>	< 0,001
GGT (U/L)	3,78±1,27	5,36±1,37	9,25±1,14 <sup>bd</sup>	8,79±1,90 <sup>ce</sup>	< 0,001
ALP (U/L)	55±11	160±38 <sup>a</sup>	192±51 <sup>b</sup>	222±36 <sup>ce</sup>	< 0,001
T. bil (mg/dL)	0,58±0,13	0,11±0,02 <sup>a</sup>	0,10±0,03 <sup>b</sup>	0,09±0,03 <sup>c</sup>	< 0,001
D. bil (mg/dL)	0,22±0,07	0,05±0,01 <sup>a</sup>	0,05±0,02 <sup>b</sup>	0,03±0,01 <sup>cf</sup>	< 0,001
Amilaz (U/L)	78±13	1642±431 <sup>a</sup>	5002±1458 <sup>bd</sup>	10000±0,01 <sup>cef</sup>	< 0,001
Lipaz (U/L)	14±4,66	32±9,33 <sup>a</sup>	451±45 <sup>bd</sup>	693±182 <sup>cef</sup>	< 0,001

<sup>a</sup>: 0 ile 1 arasında anlamlı fark vardır.

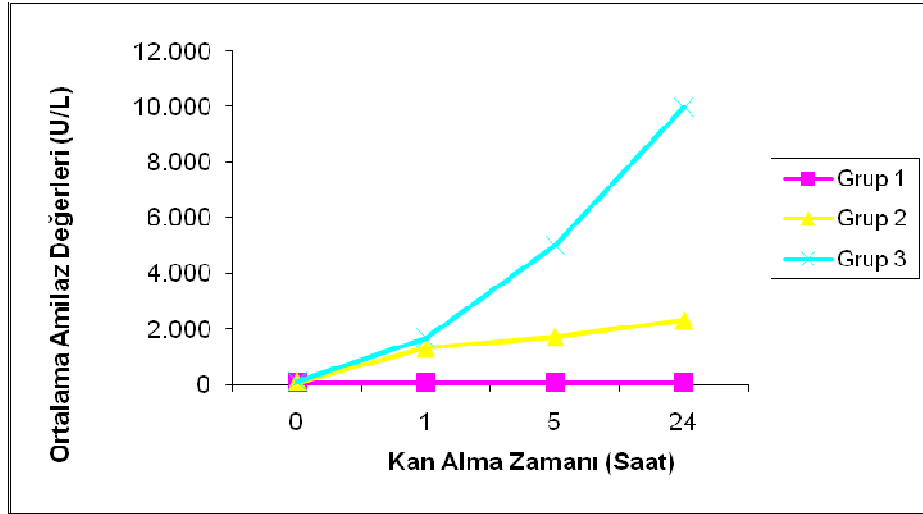
<sup>b</sup>: 0 ile 5 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>c</sup>: 0 ile 24 arasında anlamlı fark vardır.

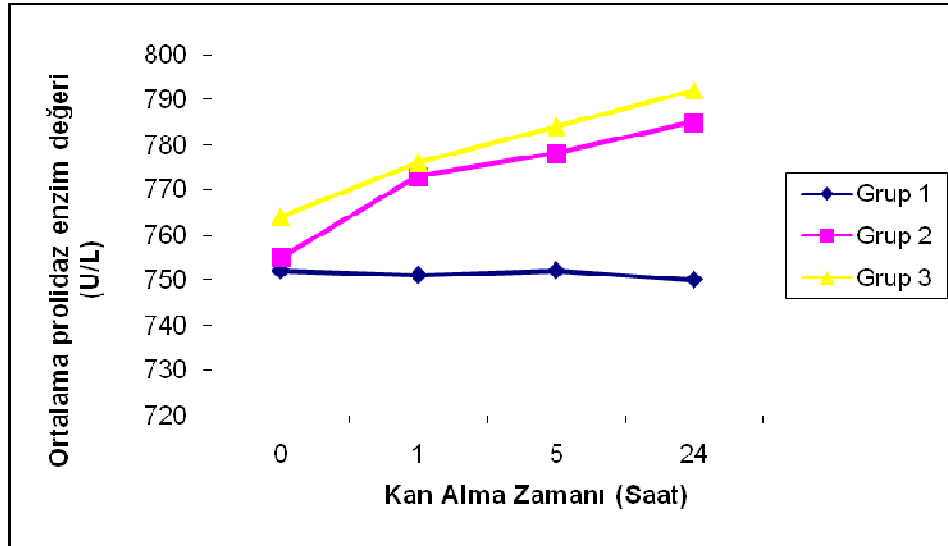
<sup>d</sup>: 1 ile 5 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>e</sup>: 1 ile 24 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>f</sup>: 5 ile 24 arasında anlamlı fark vardır.



Şekil 13. Grupların 0, 1, 5 ve 24. Saatlerdeki Amilaz Değerleri



Şekil 14. Grupların 0, 1, 5 ve 24. Saatlerdeki Prolidaz Değerleri

Tablo 12. Pankreas Dokusu Örneklerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup I	Grup II	Grup III	P değeri
Prolidaz (U/L)	1665 ±188	1971±186 <sup>a</sup>	2217 ±245 <sup>bc</sup>	0,002

<sup>a</sup>: Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>b</sup>: Grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark vardır.

<sup>c</sup>: Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark vardır.

### 4.3. Makroskopik İnceleme

**Tablo 13.** Histopatolojik Olarak Pankreatit Skorlaması

2-4 arası skor	Hafif pankreatit
5-8 arası skor	Orta derecede pankreatit
8 üzeri skor	Ciddi derecede pankreatit olarak değerlendirildi.

Gruplar histopatolojik olarak incelendiğinde Grup I' de (kontrol grubu) normal pankreas dokusu izlendi.

İncelenen kesitlerde grup 2 kaydıyla gelen materyalde biri normal, biri orta derecede, diğerleri de hafif pankreatit mevcuttu (Tablo 14).

**Tablo 14.** Grup II (50 µgr cerulein) Ratların Histopatolojik Değerlendirilmesi

GRUP	Ödem	İnflamasyon	Nekroz
R-2-1	0	0	0
R-2-2	1	1	0
R-2-3	1	1	0
R-2-4	2	2	1
R-2-5	1	1	0
R-2-6	1	0	0
R-2-7	1	1	0
R-2-8	1	1	0
R-2-9	1	1	0
R-2-10	2	1	0

Grup 3 kaydıyla gelen örneklerin hepsinde inflamasyon ve ödem mevcuttu. 2 olguda orta derecede pankreatit izlendi (Tablo 15).

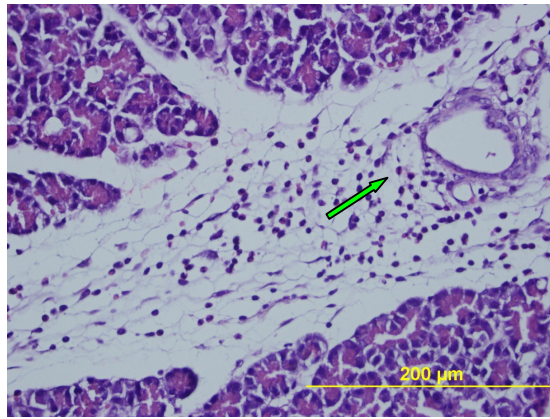
**Tablo 15.** Grup III (80 µgr cerulein) Ratların Histopatolojik Değerlendirilmesi

GRUP	Ödem	İnflamasyon	Nekroz
R-3-1	2	1	0
R-3-2	2	1	0
R-3-3	2	2	0
R-3-4	2	2	1
R-3-5	2	2	0
R-3-6	2	1	0
R-3-7	2	1	0
R-3-8	2	3	0
R-3-9	2	1	0
R-3-10	2	2	0

#### 4.4. Mikroskopik İnceleme Bulguları

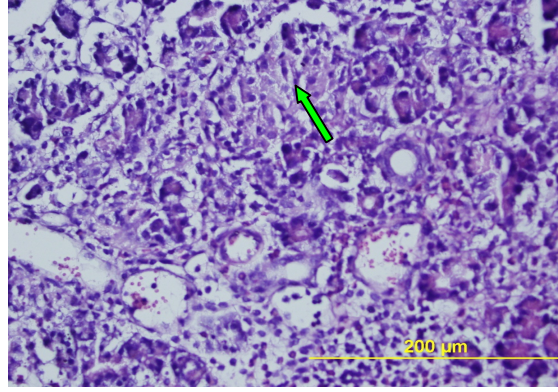
Her bir pankreas dokusundan 4 micrometre kalınlığında kesitler elde edilip hemotoksilen-eosin ile boyandı. Pankreas dokusu ışık mikroskopunda incelendiğinde pankreas dokusunda ödem, inflamasyon ve nekroza ait görüntüler izlendi.

İkinci gruba ait bir olguda hafif pankreatit histopatolojisi izlenmektedir. İnterlobüler duktus çevresinde (ok) nötrofil polimorf ve lenfositlerden oluşan akut inflamasyon ve ödem görülmektedir (Şekil 15).



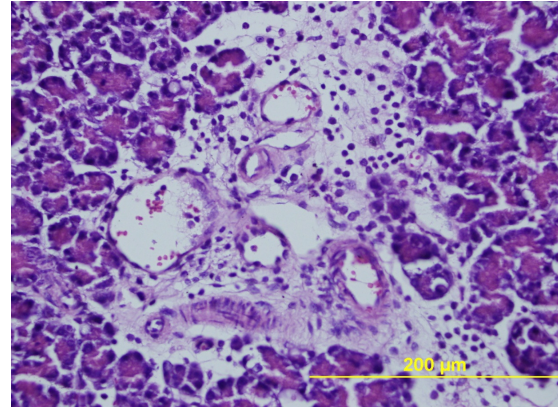
**Şekil 15.** Grup II' ye Ait Ratta Histopatolojik İnceleme

Pankreas dokusu içerisinde inflamasyon ve fokal bir alanda asiner hücrelerde nekroz (ok) izlenmektedir (Şekil 16).



**Şekil 16.** Pankreas dokusunda inflamasyon ve nekroz görünümü

Hafif pankreatit gösteren grup 3 olgusunda belirgin ödem ve iltihabi infiltrasyon izlendi (Şekil 17).



**Şekil 17.** Grup III' e ait ratta ödem ve inflamasyon görünümü

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tarihte ilk kez Herophilus M.Ö. 300' lerde pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, Rufus tarafından "pankreas" olarak açıklanmış (25). 1579 tarihinde Pare tarafından akut ve kronik pankreatitin tanımı yapılmıştır (87). 1901 yılında Opie safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş ampulla, koledok ve Wirsung anatomisini ve bunların obstruksiyonun pankreatite neden olduğunu belirtmiştir (88,89).

Akut pankreatitin fizyopatolojisinde pek çok teori ileri sürülmüştür. Beger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, akut pankreatitin erken ve geç dönemlerinde reaktif O<sub>2</sub> radikallerinin lipid ve proteinler üzerinde direkt etkiyle hücre membranı ve fonksiyonlarında bozulmaya, lizozomal enzimlerin serbestleşmesiyle de pankreas hücrelerinde hasara yol açtığını bildirmişlerdir (90,91). Alhan ve ark. pankreas sekresyonlarının interstisyel alana ekstrasvazyonu sonrasında proteolitik enzimlerin aktive olarak dokunun kendi kendini sindirme süreci başlatmış olduğunu ve sonuçta dokuda ödem, mikrodolaşımda bozulma ve hücre düzeyinde iskemi geliştiğini saptamışlardır. Lerch ve ark. ise, pankreatik kanal ligasyonu sonrası 3 saat içerisinde asiner hücre nekrozu, 12 saat içerisinde yağ nekrozu, hemoraji ve inflamasyonun geliştiğini göstermişlerdir (92).

Kollajenin geniş doku dağılımının olması turn-over' ı için spesifik bir enzim olan prolidaz (U/L) enzim aktivitesindeki değişimlerin pekçok hastalığın gelişiminde önem kazanabileceğini düşündürmektedir. Kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklarda prolidaz (U/L) enzim aktivitesinin değerlendirildiği az sayıda çalışmada ise kollajen yıkımına bağlı olarak prolidaz enzim aktivitesi yüksek bulunmuştur (93,94,95).

Prolidaz (U/L) beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında ve kollajen sentezi ile hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol oynar (43). Protein katabolizmasında son basamakta oluşan prolin ve hidroksprolini C-terminalinde bulunduran dipeptidlerin (X-Prolin veya X-Hidroksiprolin) yıkımında görevli tek enzimdir (44,45) ve kollajen dokusunun yapısında ve yaklaşık % 25' bağ dokusunun devamlılığının sağlanmasında etkili bir enzimdir (47).

Prolidaz (U/L) enzimi, kollajen yıkımı sonrasında ortaya çıkan iminodipeptidlerin parçalanmasından sorumlu bir enzimdir. Fibrozis aşamasında kollajen yapım ve yıkım sürecindeki artış prolidaz (U/L) enzim aktivitesinin artışına neden olmaktadır. Yapılan

çalışmalarda serum prolidaz enzim düzeyi ile fibrotik aktivite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Literatürde prolidaz (U/L) enzim aktivitesi ilgili bir dizi çalışmaya rastlanmakla birlikte, ratlarda deneysel olarak oluşturulan hafif ve ciddi pankreatitte kollajen metabolizmasında rolü olan prolidaz (U/L) aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlayamadık. Pekçok organ ve doku sistemini etkileyebilen pankreas hastalıklarında, kollajen proteinin yapım-yıkım ve yeniden yapım döngüsünün de önemli bir role sahip olan prolidaz (U/L) aktivitesinin etkilenmesi beklenebilir.

Çalışmamızda prolidaz (U/L) enzim aktivitesi ölçümü yöntemi için ise önce Myara ve ark. (51) daha sonra Özcan ve ark. (96) tarafından modifiye edilen Chinard metodunu (49) kullandık.

Literatürde cerulein ile oluşturulmuş pek çok deneysel akut pankreatit çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda cerulein sıçan veya farelere 5,0-7,5 gr/kg/saat olmak üzere infüzyon veya i.p. olarak verilmekte ve interstisyel pankreatit oluşturulmaktadır. Sonuçta cerulein ile indüklenen pankreatit, insanlardaki akut ödematöz pankreatitin erken dönemini taklit etmektedir (97).

Bir dekapeptid olan cerulein, Hyla caerulea isimli bir amfibinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilen kolesistokinin-pankreozeimin analogudur (65,71,72,73,74). Ratlarda i.p, i.v. ve subkutan (50 µg/kg) şeklinde verildiğinde ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Literatürde ceruleinle indüklenen pankreatit modellerinin seçilmesinin nedenleri olarak, lezyonların hızlı olarak meydana gelmesi, noninvaziv bir yöntem olması ve insan pankreatitine benzerlik göstermesi bildirilmiş olup, çalışmamızda bu model kullanıldı.

Gruplararası serum biyokimyasal parametrelerin 0, 1, 5, 24. saat değerlendirilmesi sonucunda, grup II (hafif pankreatit) ve grup III (ciddi pankreatit) amilaz (U/L), lipaz (U/L) değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ( $p < 0,05$ ). AST (U/L), ALT (U/L), WBC ( $10^3/\mu l$ ), LDH (U/L), glukoz (mg/dL), total billurubin (mg/dL), direkt billurubin (mg/dL), GGT (U/L) ve ALP (U/L) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Pankreatitlerde dokuda ödem, likefaksiyon, nekroz ve kanama meydana gelmekte, bu süreçte elastaz, kallikrein, fosfolipaz A, amilaz ve lipaz gibi pekçok enzim aktivitesi

artmaktadır. Amilaz (U/L) aktif formda salınmakta ve karbonhidratları parçalamaktadır. Lipaz (U/L) ise safra asitleri ile aktive olarak yağları yıkmakta ve nekroza yol açmakta olup tanıda bu enzimlerin artışından faydalanılmaktadır. Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır. Akut pankreatit tanısında amilaza göre lipazın daha sensitiv ve spesifik olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (17,98,99).

Czako ve ark. (100) 32 rat üzerinde L-arjininin i.p. enjeksiyonunu takiben oluşturdukları akut nekrotizan pankreatit çalışmalarında; serum amilaz (U/L) aktivitesinin yükselmeye başlayarak 24'üncü saatte en üst seviyeye ulaştığı ve takip eden saatlerde tedrici olarak düşüş kaydedip, 48'inci saatte kontrol grubuyla aynı değerlere indiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da grup II (hafif pankreatit), grup III (ciddi pankreatit) 0, 1, 5, 24. saat amilaz (U/L) ve lipaz (U/L) değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükselme saptandı.

Her grup kendi içerisinde ve gruplar arasında 0, 1, 5, 24. saat serum ve doku prolidaz (U/L) değerleri karşılaştırıldı. Grup I' de 0, 1, 5, 24. saat sonunda serum prolidaz (U/L) değerleri değişiklikleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Grup II ve grup III' teki 0, 1, 5, 24. saatteki serum prolidaz (U/L) değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ( $p < 0,05$ ). Gruplararası değerlendirme de ise, grup II ve grup III' e ait serum prolidaz (U/L) değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı ( $p < 0,05$ ). Grup II' nin prolidaz (U/L) değerinin grup III' 0, 1, 5, 24. Saat serum prolidaz (U/L) değerleri ile karşılaştırılmasında ise genel olarak artış meydana geldiği saptandı ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). Doku değerleri ile yapılan karşılaştırmada ise, grup II ve grup III' e ait prolidaz (U/L) değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı ( $p < 0,05$ ).

Ayrıca safra yolları ile ilgili çalışmalarda serum prolidaz aktivitesinin hasta olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. İlave olarak karaciğer ile ilgili çalışmalarda (viral hepatit, kronik hepatit, siroz) serum prolidaz aktiviteleri karşılaştırılmış ve sonuçta serum prolidaz aktivitesinin karaciğerde hepatitlerin tanısında ve kronikleşmenin takibinde faydalı ve bağımsız bir değişken olabileceğini göstermekle birlikte bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur.



Çelik ve ark. (101) siroz hastalarında serum prolidaz (U/L) aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar ve bunu, kollajen turnover' ının insan karaciğerinde sirozun gelişimiyle değiştiği ve prolidaz (U/L) aktivitesinin bu dejeneratif karaciğer hastalığında kollajen metabolizması bozukluklarını yansıtabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Myara ve ark. (48) yapmış olduğu çalışmalarda ise serum prolidaz (U/L) aktivitesinin karaciğer sirozunda ve hasarında arttığı bildirilmiştir.

Alparslan ve ark. (50) yaptıkları çalışmalarında viral hepatit, kronik hepatit ve sirozlu üç ayrı hasta grubunda serum prolidaz (U/L) aktivitelerini, kontrol grubu değerleri ile karşılaştırmışlardır. Bu sonuçlar, serum prolidaz (U/L) aktivitesinin karaciğer hastalıklarının tanısında ve kronikleşmenin takibinde faydalı ve bağımsız bir değişken olabileceğini göstermiştir.

Aslan ve ark. (94) yapmış olduğu çalışmada ise H.Pylori (+) olgularda H.Pylori (-) olgulara göre serum prolidaz (U/L) aktivitesinin belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Prolidaz (U/L) aktivitesinin, H.Pylori (+) olgularda artmış oksidatif strese bağlı oluşan gastrik mukozal inflamasyonun, hücrelerde kollajen sentezini artırmasıyla ve gastrik fibrozise neden olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Altındağ ve ark. yaptığı çalışmada, dizde osteoartriti olan hastalarda, serum prolidaz (U/L) aktivitesinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu, oksidatif stresin arttığı tespit edilmiştir. Oksidatif stres ile ilişkili olarak kollajen metabolizmasının azalmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (102).

İnflamasyonun, prolidaz (U/L) enzim aktivitesinde değişiklik oluşturduğuna işaret eden çalışmalar dikkate alındığında (94,102,103), pankreatitli hastalardaki prolidaz (U/L) artışının bir nedeni de artmış inflamatuvar durum olabilir. Bilindiği gibi akut pankreatit etiyopatogenizinden sorumlu tutulan (safra taşı, alkol ve travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, metabolik sebepler ile serbest oksijen radikalleri) nedenler; pankreas dokusunda şiddetli asiner hücre hasarı, yoğun interstisyel ödem ve kanama meydana getirmekte ve bunun sonucunda dokuda enflamasyon meydana gelmektedir. Çalışmamızda grup II ve grup III' teki 0, 1, 5, 24. saatteki serum ve doku prolidaz (U/L) değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanması bu veriyi destekler gibi görünmektedir.

Histopatolojik olarak nötrofilik ve lenfositik infiltrasyon görülür. Bez dokusuna yönelik bu inflamasyon ilerleyen dönemde doku yıkımına, hatta fibroze yol açabilir. Bu sırada kollajen turn over' ında değişiklik ve prolidaz (U/L) enzim aktivitesinde artış söz konusu olabilir. Çalışmamızda gruplar histopatolojik olarak incelendiğinde grup I' de (kontrol grubu) normal pankreas dokusu izlendi. Grup 2 kaydıyla gelen materyallerden biri normal, biri orta derecede, diğerlerinde ise hafif pankreatit mevcuttu. Grup 3 kaydıyla gelen örneklerin hepsinde inflamasyon ve ödem mevcut olup 2 olguda orta derecede pankreatit izlendi.

Grupların mikroskopik incelemesinde grup I de normal pankreas dokusu izlendi. Grup II de duktus çevresinde nötrofil polimorf ve lenfositlerden oluşan akut inflamasyon ve ödem izlendi. Grup III te pankreas dokusu içerisinde inflamasyon ve fokal bir alanda asiner hücrelerde nekroz izlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda akut pankreatit ile prolidaz arasındaki ilişkiye açıklık getirmek ve kollajen doku ile ilişkili önemli bir enzim olan prolidazın (U/L) etkisini tespit etmek, ayrıca pankreatitlerde prolidaz (U/L) aktivitesi ölçümleri ile ilgili çalışmaya rastlamamış olmamızdan dolayı sonraki çalışmalara ışık tutmak istedik.

Prolidaz (U/L) enzim aktivitesinin sağlıklı erişkinlerde büyük varyasyonlar göstermemesi prolidaz (U/L) enziminin akut pankreatit olan vakalarda, kollajen doku hasarının değerlendirilmesi açısından kullanılabileceği ihtimalini göstermektedir. Ancak metodun otomatize olmaması nedeniyle rutin bir parametre olarak henüz kullanılmamaktadır. Yöntemin tam otomatize edilmesi ile rutinde kullanılır hale getirilmesi sayesinde kan prolidaz (U/L) aktivitesi, kollajen doku hasarı düşünülen hastalıklarda erken tanı ve takibe olanak sağlayacak güvenilir bir parametre gibi gözükmekte olup, çalışmamızda akut pankreatit hasarı sürecinin daha erken belirlenip kontrol altına alınabilmesi açısından uygulanabilir bir test olarak prolidaz (U/L) enzim aktivitesinden faydalanılabilecektir.

Çalışmamız da elde edilen bulgular prolidaz (U/L) aktivitesinin pankreatit şiddeti ile orantılı olarak arttığını göstermiştir. Bu da bize, prolidaz (U/L) enzim aktivitesinin akut pankreatitli olgularda kollajen metabolizması hakkında yol gösterici olduğunu, kollajen proteininde ciddi hasarlanma meydana geldiğini, hasarlanmanın süre ve şiddetine bağlı olarak metabolik kontrolün daha da bozulduğunu göstermekle birlikte, bu konuda daha kesin konuşabilmek için daha detaylı ve geniş çaplı planlanmış ileri çalışmalara gerek vardır.

## 6. KAYNAKLAR

- 1) Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AI.: Epidemiology and Outcome of Acute Pancreatitis. Br. J. Surg., 74: 398-401, 1987.
- 2) Özkan S. Deneysel akut pankreatit modelinde düşük molekül ağırlıklı heparin ve hesperidin' in koruyucu etkisi ve L-arginin' e üstünlüğü. Uzmanlık tezi, İstanbul 2008
- 3) Myara I. Effect of long preincubation on the two forms of human erythrocyte prolidase. Clin Chim Acta. Dec; 170 (2-3): 263-270, 1987.
- 4) Milligan A, Brown G. Prolidase Deficiency: A Case Report and Literature Review. Brit J. Dermatol 1989; 121:405-409
- 5) Endo F, Matsuda I: Human eritrosite Prolidase and prolidase deficieny. Pediatr Res. 1982; 16: 227-231.
- 6) Ogata A, Tanaka T, Tornoda E, Murayama F, Endo F, Kukuchi I. Arah. Dermatol. 1981; 117: 687-697
- 7) Sevinç MM. Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen-2 kalitatif ölçümünün değeri. Uzmanlık tezi, İstanbul 2006.
- 8) McHenry CR, Strain JW. Anatomy and embryology of the pancreas. In: Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philedelphia: Saunders; 1997. P.549-555
- 9) <http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/pancreas>
- 10) Fomella LS, Galloway W: Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surg 82: 6-13, 1995
- 11) Guyton AC. Text Book of Medical Physiology. 7th ed. Saunders Co. 1989
- 12) Norton JA. Pancreas. Mulvihill SJ. Surgery Basic Science and Clinic 1990. 517-584. Spriger-Verlag 1<sup>st</sup> ed
- 13) Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pankreatitis. The role of lysosomes. Dig Dis Sci 1984; 29: 934-8
- 14) İşler M. Sıçanlarda serülein' le uyarılan akut pankreatit' e trimetazidin' in etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, İzmir 1994
- 15) Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, et al. Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. Hepato-Gastroenterol 1999; 46: 2757-2763.

- 16) Vogel DJ, Yeo JC. 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
- 17) Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. Br J Surg 1988; 76: 1234-43
- 18) Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1990; 85: 356-366.
- 19) Brunicaardi FC (ed). Schwartz's Principle of Surgery. 8th edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2005
- 20) Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score. Arch Surg 2002; 137: 730-6.
- 21) Ranson JHC, Rifkind KM, Turner JW: prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis, Surg. Gynecol. Obstet. 143: 209, 1976.
- 22) Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, et al. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. Int Surg 2001; 86: 158-61.
- 23) Elkan H. Deneysel akut pankreatit modelinde N-asetil sistein ile metilprednisolon' un akut pankreatit ve akciğer komplikasyonları üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Adana 2007
- 24) Bostancı H. Ratlarda akut nekrotizan pankreatit modelinde candesartan' ın pankreas mikrodolaşım bozukluklarına etkisi. Uzmanlık tezi, Ankara 2007
- 25) Ster ML: Exocrine pancreas: Sabiston Textbook of Surgery. 17<sup>th</sup> ed. Townsend CM (ed) Elsevier Saunders, Philedelphia 2004, S. 1643-1678
- 26) Güner A. Sıçanlarda deneysel ERCP modelinde pankreatik kanal kanülasyonu, pankreatik kanal içi basınç artışı ve uygulanan kontrast maddenin pankreatit oluşumu üzerine etkileri. Uzmanlık tezi, İstanbul 2008
- 27) Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. Eur J Radiol 2001; 38: 120-132.
- 28) Tenner S, Banks PA, Acute pancreatitis: Nonsurgical management. World J Surg 1997; 21: 143-8
- 29) Çelik F, Bozkurt S. Akut pankreatitte nütrisyon. Klinik Gelişim 2003; 16: 1-8
- 30) Dragonetti GC, Licht H, Ruban W. Pancreatitis, evaluation and treatment. Primary Care 1996; 23: 1993-7

- 31) Mithöfar K, Fernadez- Del Castillo C, Ferraro MJ. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 232-40
- 32) Jenkins SA, Berein A. Review article: The relative effectiveness of somatostatin and octreotide therapy in pancreatic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 349-61
- 33) Warshaw AL, G Jin. Improved survival in 45 patients with pancreatic abscess. *Ann Surg* 1985; 202: 408-15
- 34) Rau B, Uhl W, Buchler MW, et al. Surgical treatment of infected necrosis *World J. Surg*, 21: 155-161, 1997.
- 35) Bradley EL. Operative management of acute pancreatitis: Ventral open packing. *Hepatogastroenterol* 1991; 38: 134-8
- 36) Banks PA: infected necrosis: Morbidity and therapeutic consequences. *Hepato gastroenterology* 38: 116-119, 1991
- 37) Renner LG, Savage WT, Pantoja JL. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 30; 1005, 1985.
- 38) Çakır H. Bel fıtığı olan hastalarda prolidaz aktivitesinin belirlenmesi ve oksidatif stres indeksi ile karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa* 2009
- 39) Dolenga M, Hechtman P: Prolidase Deficiency in Cultured Human Fibroblasts: Biochemical Pathology and Iminodipeptid Enhanced Growth. *Pediatr Res*. 32(4): 479-482, 1992.
- 40) Elçi K. Hipertansiyonun Kollajen Doku Üzerindeki Etkilerini Prolidaz Enzim Aktivitesini Ölçerek Belirlemeye Çalışmak *Uzmanlık Tezi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Dalı Şanlıurfa*, 2007
- 41) Phang JM, Yeh GC, Scriver: Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. In the *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, (7th Ed) Scriver RC. Blandet al., Sly WS., (Eds) Mc Graw Hill, Montreal, 1125-1141; 1995.
- 42) Endo F, Tanoue A. Structural organization of the gene for human prolidase (Peptidase D) and Demonstration of a partial gene deletion in a patient with prolidase deficiency. *J.Biol chem*, 265 (19): 11306- 11311, 1989.
- 43) Atara J, Umemura S, Yamamoto Y, Hagiyaama M, Nohara N: Prolidase deficiency: Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies. *Arch Dermatol* 115: 62,1979.

- 44) Endo FA, Matsuda I. (1991) Molecular basis of prolidase (peptidase D) deficiency. *Mol Biol and Med.* 8: 117-127.
- 45) Myara I, Cesson C, Moatti N, Lemonnier A. (1994) Human kidney prolidase-purification, preincubation properties and immunological reactivity. *Int J Biochem.* 26: 207-214, 1994
- 46) Mock WL, Zhuang H: Chemical Modification Locates Guanidinyl and Carbonyl Groups Within The Active site of prolidase *Biochem biophys Res Com.*180(1): 401-406, 1991.
- 47) Kurien BT, Patel NC, Porter AC, D'Souza A, Miller D, Matsu-moto H, Wang H, Scofield RH. (2005) Prolidase deficiency and the biochemical assays used in its diagnosis. *Anal Biochem.* 349 (2): 165-75.
- 48) Myara I, Myara A: Plasma prolidase activity: A possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem.* 1984; 30 (2): 211-215.
- 49) Chinard P. (1952) Photometric determination of proline and ornithine. *J Biol Chem.* 199: 61-65.
- 50) Alparslan S, Gültepe M: Serum prolidase activity: its value as an indicator of collagen accumulation in chronic liver diseases. *Biyokimya Dergisi.* 1993; 18: 1-9
- 51) Myara I, Charpentier C, Lemonnier A. (1982) Optimal conditions for prolidase assay by proline colorimetric determination: Application to iminodipeptiduria. *Clin Chim Acta.* 125: 193-205.
- 52) Powell GF, Rasco MA, Maniscalco RM: A prolidase deficiency in man with iminopeptiduria. *Metabolism* 23. 505, 1974.
- 53) Weber A, Friess H, Sill U, Buchler M: The closed duodenal loop technique. *Eur Surg Res* 24: 24-28, 1992
- 54) McCutcheon AD. Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 1964; 5: 260-265.
- 55) Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS: Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline- deficient diet. *Am J Pathol* 79: 465-480, 1975
- 56) Yoshino T, Yamaguchi I. Possible involvement of 5-HT<sub>2</sub> receptor activation in aggravation of diet induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 Dec; 83: 1495-1502.

- 57) 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* 269: 1295-1304, 1995
- 58) Banerjee AK, Galloway SW, Kingnorth AN. Experimental models of acute pancreatitis. *British J Surg* 1994
- 59) Page BJ, Toid DF, Müller CJF, Mattysen J, Lyners R. An immunocytochemical profile of the endocrine pancreas using an occlusive duct ligation model. *J Pancreas*. 2000; 1: 191-203.
- 60) McCutcheon AD, Race D. Experimental pancreatitis: A possible ethiology of postoperative pancreatitis. *Ann Surg* 1962; 155: 5233-5531.
- 61) Waldner H: Vascular mechanisms to induce acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 24: 6267, 1992
- 62) Haas GS, Warshaw AL, Daget WM, Aretz HT. Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* 1985; 149: 508-515.
- 63) Reber HA, Roberts C, Way LW. The pancreatic mucosal duct barrier. *Am J Surg* 1979; 137: 128-134.
- 64) Liu Q, Djuricin G, Nathan C, Gattuso P, Weinstein RA, Prinz RA. The effect of epidermal growth factor on septic complication of acute pancreatitis. *J Surg Res* 1997; 69: 171-177.
- 65) Akcakanat A, Hamaloglu E, Özenc A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klin Deney Cerrah Derg* 1997; 5: 185-198.
- 66) Hansson K, Lundh G, Stenran U. The toxic effects of bile salts on the pancreas. *Acta Chir Scand* 1967; 375: 48-64.
- 67) Balbaloğlu H. Deneysel akut pankreatitte oksidatif stress ve lipid peroksidasyon ürünlerinin incelenmesi. *Uzmanlık tezi, Zonguldak* 2006.
- 68) Dabrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczynska-Siemiakowska U et al: Oxygen-derived free radicals in cerulein-induced acute pancreatitis *Scand J Gastroenterol* 23: 1245. 1988
- 69) Schoenberg MH, Buchler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 1994; 41: 313-319.
- 70) Dabrowski A, Konturek SJ, Konturek JW, Gabryelewicz A: Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 377: 111, 1999
- 71) Anastasi A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active

- decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experimentia* 1967; 15: 699-704.
- 72) Manuel A, Manso PD, Jose I, San R. Caerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci.* 1992, 37: 364-368.
- 73) Lampel M, Kern HF: Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch Path Anat Histol* 1977; 373: 97-117.
- 74) Kern HF, Adler K, Scheele GA: Structural and Biochemical Characterization of Maximal and Supramaximal Hormonal Stimulation of Rat Exocrine Pancreas. *Scand. J. Gastroenterol*, 20 (Suppl.1 12): 20-29, 1985.
- 75) Willemer S, Ellsasser HP, Adler G. Hormone induced pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992; 24: 29-39.
- 76) Adler G, Kern HF, Scheele GA: Experimental models and concepts in acute pancreatitis VLW Go, FP Brooks, EP DiMagno, JD Gardner, E Lebenthal, GA Scheele (eds). *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology, and Diseases*. New York, 1986. Raven Press p 407
- 77) Watanabe O, Baccino FM, Steer ML, et al: Supramaximal cerulein stimulation and ultra structure of rat pancreatic acinar cell: Early morphologic changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol* 246: G457, 1984
- 78) Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F. Cerulein pancreatitis increase mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *AJP Gastrointestinal and liver physiology* 1997; 273: 937-945.
- 79) Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med* 1987; 316: 144-150.
- 80) Steer ML, Rutledge PL, Powers RE, Saluja M, Saluja AK. The role of oxygen-derived free radicals in two models of experimental acute pancreatitis: Effects of catalase, superoxide dismutase, dimethyl sulfoxide and allopurinol. *Klin Wochenschr.* 1991; 69: 1012-1017.
- 81) Robert A, Lum JT, Lancaster C, et al: Prevention by prostaglandins of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Laboratory investigation* 60: 677, 1989
- 82) Renner LG, Wisner JR: Protective Effects of Exogenous Secretine on Cerulein-Induced Acute Pancreatitis in the Rat. *J. Clin. Invest.* 72: 1081-1092, 1983.
- 83) Saka M, Tuzun A, Ates Y, Bağcı S, Karaeren N, Dağalp K: Acute pancreatitis possibly due to arginine use: a case report. *Turk J Gastroenterol* 15: 56-58, 2004



- 84) Ip SP, Tsang SW, Wong TP, Che CT, Leung PS: Saralasin, a nonspecific angiotensin II receptor antagonist, attenuates oxidative stress and tissue injury in cerulein-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 26: 224-229, 2003
- 85) Sanfey H, Bulkey GB, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radikals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 1984; 200: 405-413 pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1992; 37(2): 274-9
- 86) Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, and Warshaw AL. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992; 215: 44-56.
- 87) Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner M J, Schwartz S I, Ellis H, editors. *Maingot's Abdominal Operations*. 10th ed. Appleton& Lande; 1997. p. 1899-1905
- 88) Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y, editor. *Pankreas Cerrahisi*. İstanbul: Logos; 1991. p. 119-137
- 89) Yavuz N, Ergüney S. Akut Pankreatitte serum elastaz 1' in tanısal ve prognostik değeri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1998; 263-264
- 90) Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 5043-5051.
- 91) Beutler E. Red Blood cell metabolism: Amanual of biochemical methods. In Beutler E, Ed. 2 nd Ed. New York: Grune&Stratton Inc, 1984; pp74-76.
- 92) Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Ramaraò P, Saluja M, Steer ML. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology.* 1992; 103: 205-213.
- 93) Oono T, Fujiwara Y, Yoshioka T, Arata J: Prolidase activity in chronic wound and blister fluids. *J Dermatol.* 1997; 24(10): 626-635.
- 94) Aslan M, Nazlıgöl Y, Horoz M, Bölükbaş C, Bölükbaş F, Aksoy N, Çelik H, Erel Ö: Serum prolidase activity and oxidative status in helicobacter pylori infection. *Clin Biochem.* 2007; 40: 37-40.
- 95) Söner Y, Gürdöl F, Tuğrul Y, Bekpınar S: Prolidase I activity in liver tissue: effects of ethanol and selenium. *Res Commun Alcohol Subs Abuse.* 1995; 16: 125

- 96) Özcan Ö, Gültepe M, İpçioğlu OM, Bolat B, Kayadibi H: Prolidaz Mutlak Aktivitesini Değerlendirmede Fotometrik Enzim Aktivitesi Ölçüm Metodunun Optimizasyonu. Turkish J Biochem. 2007; 32 (1); 12-16.
- 97) Soybir GR. Serbest oksijen radikal temizleyici ajanların (mangan desferrioksamin ve verapamil) eksperimental meme kanserinde preventif etkileri. Uzmanlık Tezi. Taksim Hastanesi, 1.Cerrahi Klinigi. İstanbul, 1994.
- 98) Eckfeldt J H, Levitt M D. Diagnostic enzymes for pancreatic disease. Clin Lab Med 1989; 9: 731-734
- 99) Gumaste VV, Roditis N, Metha D, Dave PB. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1993; 88: 2051-2054
- 100) Czako L, Takacs T, Varga IS, et al. The pathogenesis of L-arginine induced acute necrotizing pancreatitis: Inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. J Physiol Paris 2000; 94: 43-50
- 101) Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalgül Y, Barut Ş Turk J Biochem. 2005; 29 (1): 1-172.
- 102) Altındag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. Rheumatol Int. 2007 Feb; 27(4): 339-44. Epub 2006 Nov 10
- 103) Kaleli S, Akaya A, Akdoğan M, Gültekin F. The Effects of different treatments on prolidase and antioxidant enzyme activities in patients with bronchial asthma. Environmental Toxicology and pharmacology 2006 22 (2006) 35-39