



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

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
ERDOSTEİNİN ETKİLERİ**

DR. BANU KARAPOLAT

DÜZCE - 2012



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

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
ERDOSTEİNİN ETKİLERİ**

DR. BANU KARAPOLAT

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. MEHMET YAŞAR**

DÜZCE - 2012

ÖNSÖZ

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Metin Aydın, Prof. Dr. Ertuğrul Ertaş, Prof. Dr. Emin Gürleyik, Prof. Dr. Mevlüt Pehlivan, Yrd. Doç. Dr. İsmet Özaydın ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yaşar'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yapmış oldukları yardımlarından dolayı Patoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Havva Erdem ve Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ramazan Memişoğulları'na teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu sürede iş ortamını paylaştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Anabilim dalı hemşire ve personellerine, ameliyathanede görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma ve Patoloji Anabilim dalında çalışan teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan aileme özellikle babam, eşime ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Banu Karapolat

20.11.2012

ÖZET

Akut pankreatit kendi kendini sınırlayan hafif semptomlardan multiorgan yetmezliği ile seyreden fulminant gidişe kadar oldukça geniş klinik sunum gösterebilen bir hastalıktır.

Bu çalışmada 30 adet erkek Wistar albino rat her birinde 10 adet olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1’de herhangi bir işlem yapılmamıştır. Grup 2 ve Grup 3’ teki ratlara birer saat ara ile 6 kez toplam 80 µg/kg olacak şekilde subkutan cerulein enjekte edilerek deneysel pankreatit modeli oluşturulmuş ve bu durumun teyidi için kan amilaz ve lipaz değerlerine bakılmıştır. Grup 3’teki ratlara 10 mg/kg Erdosteine orogastrik yol ile verilmiştir. Bu tedaviye 2 gün daha devam edilmiş ve ratlar 3. gün sakrifiye edilmiştir. Ratlardan çıkarılan pankreas dokusunda ödem, inflamasyon, yağ nekrozu, asiner nekroz ve vakuolizasyon histopatolojik olarak araştırılmış ve 0 ile 4 arasında skorlar verilerek değerlendirme yapılmıştır.

Cerulein kullanımıyla amilaz ve lipaz gibi biyokimyasal tetkiklerin sonuçları ve pankreas dokularının histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda ratlarda akut pankreatit gelişmiş ve pankreas dokusunda ciddi boyutlarda ödem, inflamasyon, asiner nekroz, yağ nekrozu ve vakuolizasyon gözlenmiştir. Grup 3’teki ratlarda Erdosteinein beklenen antiinflamatuvar etkisi elde edilmiş ve oluşan pankreatit şiddetinin azaldığı histopatolojik olarak gösterilmiştir. Çalışmanın istatistiksel sonuçları incelendiğinde ise Erdosteinein akut pankreatit dokusunda inflamasyon, asiner nekroz, yağ nekrozu ve vakuolizasyon skorlarında anlamlı azalmalara yol açtığı ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak Cerulein ile ratlarda ağır pankreatit oluşturulmuş ve Erdosteine kullanımı ile pankreatit şiddeti azalmış olarak bulunmuştur. Erdosteine ile elde ettiğimiz bu olumlu sonuçlar daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalar ile desteklenebildiği takdirde Erdosteine akut pankreatit tedavisinde olumlu etkileri olan yeni bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Cerulein, İnflamasyon, Akut Pankreatit, Erdosteine, Tedavi

ABSTRACT

Acute pancreatitis is a disease which can manifest itself with a wide range of clinical presentations from self-limiting mild symptoms to fulminant course with multiorgan failure.

In this study, 30 male Wistar albino rats were divided into 3 groups, with 10 rats in each group. No action was taken in Group 1. An experimental pancreatitis model was formed with the rats in Groups 2 and 3, which were given subcutaneous cerulean injection of 80 µg/kg in total administered in 6 doses every one hour, and blood amylase and lipase values were assessed for confirmation. Erdosteine 10 mg/kg was administered via orogastric route in the rats in Group 3. This treatment was continued for another 2 days and the rats were sacrificed on the 3rd day. The pancreas tissues removed from the rats were examined histopathologically for edema, inflammation, fat necrosis, acinar necrosis and vacuolization, and the evaluation was made by scoring between 0 and 4.

At the end of the biochemical examination of amylase and lipase values and the histopathological examination of pancreas tissues, it was concluded that the rats developed acute pancreatitis by cerulean use, and serious edema, inflammation, acinar necrosis, fat necrosis and vacuolization were observed in the pancreas tissue. In the rats in Group 3, Erdosteine had the expected anti-inflammatory effect, and the histopathological results showed a reduction in pancreatitis severity. According to the statistical results of the study, Erdosteine resulted in significant reductions in the inflammation, acinar necrosis, fat necrosis and vacuolization scores in acute pancreatitis tissues.

Consequently, severe pancreatitis was created by cerulein in the rats, and pancreatitis severity was reduced by the use of Erdosteine. If these favorable results obtained by Erdosteine are supported by more comprehensive experimental and clinical studies, Erdosteine can be used as a new treatment method with favorable effects in the treatment of acute pancreatitis.

Key words: Cerulein, Inflammation, Acute Pancreatitis, Erdosteine, Treatment

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1.Pankreasın Embriyolojisi.....	2
2.2.Pankreasın Histolojisi.....	2
2.3.Pankreas Anatomisi.....	3
2.3.1.Pankreas Damarları.....	4
2.3.1.1.Pankreas Arteriyel Kan Akımı.....	4
2.3.1.2.Pankreasın Venleri.....	4
2.3.2. Pankreasın Lenfatikleri.....	4
2.3.3. Pankreasın Sinirleri.....	4
2.3.4. Pankreas Kanalları.....	5
2.3.5. Ratlarda Pankreas Anatomisi.....	5
2.4.Pankreas Fizyolojisi.....	5
2.5.Akut Pankreatit.....	7
2.5.1.Akut Pankreatit Etiyolojisi.....	8
2.5.2.Akut Pankreatit Patogenezi.....	8
2.5.3.Akut Pankreatit Patolojisi.....	10
2.5.4.Klinik Bulgular.....	10
2.5.5.Tanı.....	11
2.5.5.1.Laboratuvar Yöntemleri.....	11
2.5.5.2.Radyolojik Yöntemler.....	12
2.5.6.Prognostik İşaretler.....	15
2.5.7.Tedavi.....	17
2.5.7.1.Tıbbi Tedavi.....	17
2.5.7.2.Cerrahi Tedavi.....	19
2.5.8.Akut Pankreatit Komplikasyonları.....	19
2.5.8.1.Lokal Komplikasyonlar.....	19
2.5.8.2.Bölgesel Komplikasyonlar.....	19
2.5.8.3. Sistemik Komplikasyonlar.....	19
2.6.Cerulein.....	22
2.7.Erdosteine.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Deney Hayvanları.....	24
3.2.Cerrahi işlem.....	24
3.3.Biyokimyasal İnceleme.....	25
3.4.Histopatolojik İnceleme.....	25
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	29
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇLAR.....	43
7.KAYNAKLAR.....	44
8.EKLER.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

APACHE II: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation

ARDS: Erişkin respiratuar distres sendromu

BMI: Vücut kitle indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

BUN: Kan üre azotu

CCK: Kolesistokinin

CRP: Serum C-reaktif protein

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon

LDH: Laktat dehidrogenaz

MDA: Malondialdehit

MODS: Multiorgan disfonksiyon sendromu

NF-KB: Nükleer faktör-kappa B

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

PP: Pankreatik polipeptid

SGOT: Serum glutamik oxaloasetik transaminaz

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SOR: Serbest oksijen radikalleri

US: Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etiyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi ve buna karşı oluşan yaygın inflamasyon ile karakterize bir klinik tablodur.

Akut pankreatit kendi kendini sınırlayan hafif semptomlardan multiorgan yetmezliği ve yüksek morbidite ile seyreden fulminant süreçlere kadar değişen geniş spektrumlu bir hastalıktır (1). Buradaki lokal inflamasyonun şiddeti ve oluşabilecek sistemik komplikasyonlar; sitokin ve polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) fonksiyonlarının artışı, pankreastaki asiner hücrelerin dejenerasyon oranı ve bakteriyel kontaminasyonun gelişip gelişmemesi ile ilişkilidir. Pankreas dokusunda ödem, mikro dolaşımda bozulma ve hücre düzeyinde iskemi gelişir. Bu durum inflamasyonun derinleşmesi ve toksik mediyatörlerin dokularda birikmesine, akciğer, böbrek ve karaciğerde fonksiyon bozukluklarına, artmış metabolik aktivite ve bir dizi fizyopatolojik olayların sonucunda multiorgan disfonksiyon sendromuna (MODS) yol açmaktadır (2–4).

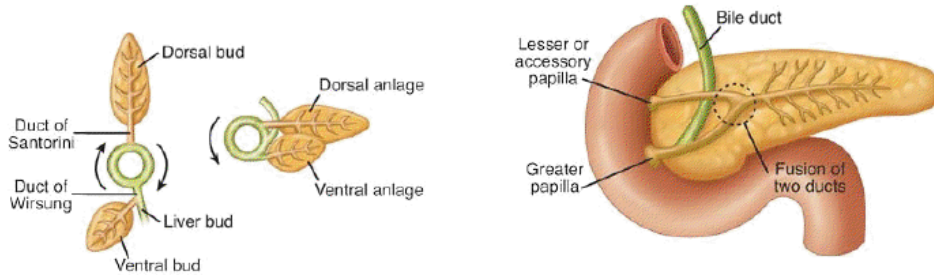
Çeşitli farmakolojik ajanlar vasıtası ve oksidatif stres ürünleri aracılığı ile indüklenen akut doku yaralanmalarında Erdosteinin koruyucu etkisi birçok deneysel çalışma ile gösterilmiştir (3, 4). Erdostein dokularda antioksidan enzim aktivitelerini artırır ve toksik ajan ile karşılaşıldığında dokuda üretilen nitrik oksit ve ksantin oksidaz gibi serbest oksijen radikallerini (SOR) azaltır. Dolayısıyla Erdostein hızlandırılmış SOR birikimini önler ve hücre koruyucu antioksidan mekanizmayı artırır (4).

Bu çalışmada ratlarda deneysel olarak akut pankreatit oluşturulması ve Erdostein uygulaması ile pankreas dokusunda oluşacak olumlu etkilerin histopatolojik olarak ortaya konulması amaçlanmaktadır. Erdosteinin muhtemel pankreas dokusunu koruyucu olumlu etkilerinin elde edilmesi durumunda kliniklerde sık olarak karşılaşılan ve morbidite-mortalitesi oldukça yüksek olan akut pankreatit olgularında medikal tedavi uygulamalarına yeni bir yön verilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Pankreasın Embriyolojisi

Pankreasın oluşumundan iki pankreatik taslak (Dorsal ve Ventral) sorumludur. Pankreasın dorsal taslağı 26. günde duodenumun dorsal yüzünde, ventral taslağı ise hepatik divertikülün tabanında ortaya çıkar. Her iki taslak tam olarak 6. haftanın sonunda kaynaşır. İki taslağın kaynaşması sırasında her taslağın ana kanalı anastomoz yapar. Dorsal pankreas taslağından pankreas başı ve unsinat çıkıntısının geri kalanının yanı sıra pankreasın gövde ve kuyruk kısımları oluşur. Sekretuar asinüsler 3. ayda görülmeye başlar ve yaklaşık olarak 3. ayın sonlarında bu asinüslerden Langerhans adacıkları ortaya çıkmaya başlar. Pankreasın endokrin ve ekzokrin işlevi 10–12. haftalar arasında çalışmaya başlamaktadır (5).



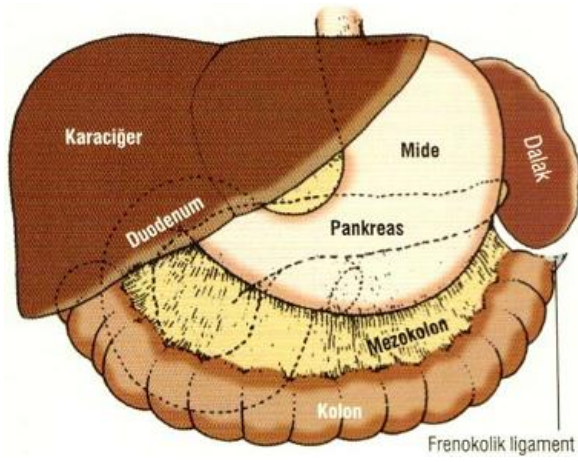
Resim 1. Pankreasın embriyolojik gelişimi (6)

2.2.Pankreasın Histolojisi

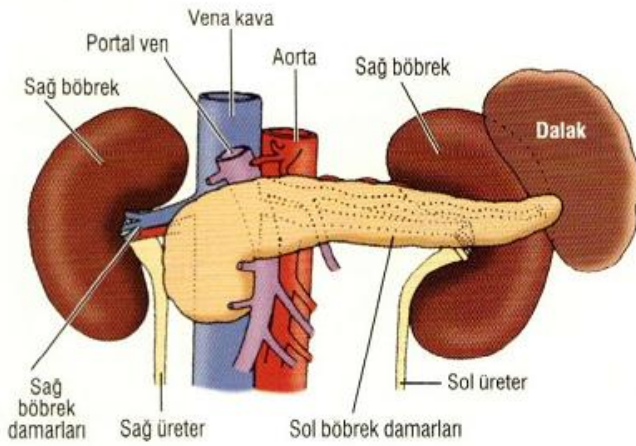
Pankreas 60–160 gr ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen hücre grupları tarafından sentezlenir. Wirsung kanalı ve Santorini kanalı yalancı çok katlı epitelle döşelidir.

2.3.Pankreasın Anatomisi

Pankreas retroperitoneal bölgede sağındaki duodenum ve solundaki dalak arasında transvers planda uzanır. Yukarıda omental bursayla, önde transvers mezokolonla ve aşağıda büyük omentumla komşudur (Resim 2 ve Resim 3). Pratik açıdan pankreas sabit bir organdır. Pankreas anatomik olarak baş, unsinat çıkıntı, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılmaktadır (5).



Resim 2. Pankreasın anterior komşulukları



Resim 3. Pankreasın posterior komşulukları

2.3.1. Pankreasın damarları

2.3.1.1. Pankreasın arteriyel kan akımı: Gastroduodenal arter çölyak trunkusunun bir dalı olan ortak hepatik arterden çıkar ve supraduodenal, retroduodenal, anterior superior pankreatikoduodenal arter ve posterior superior pankreatikoduodenal arter dallarını verir.

Anterior inferior pankreatikoduodenal arter, posterior inferior pankreatikoduodenal arter, splenik arterin dalları, dorsal pankreatik arter, büyük pankreatik arter (Pankreatika Magna) ve kaudal pankreatik arter ile beslenir (5).

2.3.1.2. Pankreasın venöz kan akımı: Anterior superior pankreatikoduodenal ven gastrokolik trunkus ile sağ gastroepiploik vene, buda superior mezenterik vene drene olur. Anterior inferior pankreatikoduodenal ven ise jejunal vene katılır.

Posterior superior pankreatikoduodenal ven pankreas başının en büyük venöz trunkusudur ve arter ile aynı yolu izler. Posterior inferior pankreatikoduodenal ven anterior inferior pankreatikoduodenal vene katılabilir veya superior mezenterik ven içinde sonlanabilir (5).

2.3.2. Pankreasın lenfatikleri

Pankreasın lenfatik drenajı superior lenf nodları, inferior lenf nodları, anterior lenf nodları ve posterior lenf nodları ile olur (5).

2.3.3. Pankreasın sinirleri

Pankreas splanchnik sinirlerle sempatik ve N. vagus yoluyla parasempatik innervasyona sahiptir (7).

2.3.4. Pankreas kanalları

Ana pankreatik kanal (Wirsung kanalı): Pankreasın kuyruk kısmından başlar. Kuyruk ve gövdeden başa doğru ilerlerken arka duvara biraz daha yakın olarak seyreder. T12-L2 arasındaki düzeyden geçer. L2 düzeyinden duodenumun 2. kısmının posteromedial duvarındaki Ampulla Vater papillasından duodenal lümene açılır.

Aksesuar kanal: Pankreas başının ön ve üst kısımlarını drene eder. Populasyonda %60 oranında duodenum Ampulla Vater papillasının anteriorundaki minör papilladan girer (5).

2.3.5. Ratlarda pankreas anatomisi

Ratlarda pankreas dalak ile midenin büyük kurvaturunun alt bölümü, duodenum kavsi ve ileumun üst kısmı arasında mezenter içerisine yayılmış loblar halinde yer alır ve 3 bölümden oluşur. Bunlar duodenal, bilier ve gastrosplenik bölümlerdir. Ratlarda safra kesesi bulunmaz. Pankreastan gelen ortalama 10–15 kadar pankreatik kanal safra kanalı ile birleşir. Ana pankreatik kanal ile de birleşen safra kanalı ortak ve tek kanal halinde duodenuma açılır (8).

2.4. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas günde 1–2 lt kadar 20'den fazla farklı sindirim enzimi içeren berrak, sulu ve alkali (pH: 8.0–8.3) bir sıvı salgılar. Bu elektrolitten zengin sıvı plazma ile izoozmotiktir ve esas olarak sentroasiner hücrelerden sekrete yanıt olarak salgılanır (7).

Ekzokrin pankreas salgısı bazal şartlarda 0.3 mg/ml protein içerir ve bu miktar kolesistokinin (CCK) ve sekretin ile stimülasyon sonrası 7 mg/ml'ye çıkar. Bu proteinlerin %90'ını enzimler ve proenzimler teşkil etmektedir (9). Pankreatik enzimler proteolitik (tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz, ribonükleaz,

deoksiribonükleaz ve elastaz), lipolitik (lipaz, kolipaz ve fosfolipaz A2) ve amilolitik (amilaz) alt gruplarından oluşmaktadır. Her ne kadar amilaz ve lipaz aktif formlarında salgılanmaktaysa da proteolitik enzimler ve fosfolipaz A2 inaktif 'zimojenler' olarak salgılanırlar (7).

Pankreatik sekresyon enzimleri nörohümorale kontrol altındadırlar. Duktal sıvı ve bikarbonat esas olarak barsak lümenindeki aside yanıt olarak duodenum ve proksimal barsaklardan salgılanan sekretin hormonuna yanıt olarak salgılanırlar. Bikarbonat sekresyonu duodenal lümenin pH düzeyi 4,5'in altına düşünce uyarılır. Asiner enzim sekresyonu vagal kolinerjik boşalım ve CCK hormonu tarafından uyarılmaktadır. CCK ince barsak kript hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması sonucu salgılanır. Gastrik asit aynı zamanda pankreatik bikarbonat sekresyonundan da sorumludur. Duodenumda pankreatik proteazların ve safranin varlığı CCK salgılanmasını inhibe eder (7).

Sinirsel kontrol; vagusun uyarılması, asetil kolinin asiner hücrelere direkt etkisi ve mideden asid salınımı yolu ile indirekt olarak ekzokrin pankreas üzerine etki etmektedir (9).

İnsan pankreasında küçük kapilerler etrafına yerleştirilmiş, bir milyon civarında Langerhans adacığı vardır. Adacıklar alfa, beta ve delta olmak üzere birbirlerinden ayırt edilen üç ayrı hücre tipi içerirler. Bütün hücrelerin %60'ını oluşturan beta hücreleri insülin salgılar. Glukagon salgılayan alfa hücreleri toplam hücrelerin %25'idir. Delta hücreleri ise yaklaşık %15 oranında bulunur ve somatostatin salgırlar (9).

Oral ve intravenöz besinler somatostatin salgılanmasını uyarırlar ve burada nöral ve humoral mekanizmalar etkili olur. Somatostatin intestinal, bilier ve gastrik motiliteyi inhibe etmektedir (7).

2.5. Akut pankreatit

Akut pankreatit pankreasın kendi enzimlerinin aktivasyonu, interstisyel serbestleşmesi ve sindirimi sonucunda oluşan nonbakteriyel pankreas inflamasyonudur. Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının %80'inden sorumludur. Tüm bu nedenler içerisinde kolelitiazis en sık görülendir (10). Klinik olarak akut karın ağrısı ve kan ve idrardaki pankreas enzim konsantrasyonlarında artış oluşmaktadır. Hafif bir atakta morfolojik değişiklikler pankreatik ve peripankreatik ödem ve yağ nekrozu ile karakterizedir, ancak pankreas nekrozu yoktur. Buna genellikle ödematöz pankreatit denilmektedir. Bu hafif tip ciddi tipe dönüşebilir. Ancak bazen başlangıçtan beri atak ciddi olabilir. Bu ciddi tipte ise yaygın pankreatik ve peripankreatik yağ nekrozu, pankreatik parankimal nekroz ve pankreas içinde ve çevresinde kanama oluşmaktadır. Hastalığın bu formuna nekrotizan pankreatit denir. Böyle bir akut atak sırasında bezin hem ekzokrin hem de endokrin fonksiyonları haftalarca hatta aylarca bozulabilir. Eğer pankreatit nedeni ve oluşan komplikasyonlar ortadan kaldırılırsa pankreas genellikle normale döner (7).

Akut pankreatit günümüzde iki sınıflandırmayla tanımlanmaktadır: Eski olan Beger ve yeni olan Atlanta sınıflandırmaları (Tablo 1). Atlanta sınıflamasının literatüre kattığı tek yenilik 'hafif' ve 'ağır' terimleridir (11).

Tablo 1. Akut pankreatit sınıflamaları

Beger Sınıflaması	Atlanta Sınıflaması
1- Ödematöz tip	1- Hafif tip
2- Nekrotizan tip	2- Ağır tip
a) Steril	a) Steril
b) İnfekte	b) İnfekte
3- Pankreas apsesi	3- Pankreas apsesi
4- Pseudokist	4- Pseudokist
	5- Peripankreatik sıvı

2.5.1. Akut pankreatit etiyolojisi

Akut pankreatit gelişiminde en sık belirlenen nedenler safra taşları, alkolizm ve travmadır. Buna rağmen %57 olguda neden saptanamayabilmektedir (9).

Akut pankreatit etiyolojileri:

Safra taşları

Alkolizm

Travma: Künt, delici, operatif

Duktal obstrüksiyon: Pankreas divisum, pankreas tümörleri, duktal striktür, penetre duodenum ülseri, affetrent loop sendromu

İnfeksiyonlar: Kabakulak, Coxackie virüsleri, Mycoplazma pnömonia

Parazitler: Ascaris, Clonorchis

İlaçlar: Tiazide grubu diüretikler, Furosemide, Azathioprine, 6-mercaptopurine, Methyldopa, Sulfonamidler

Hiperparatiroidizm

Malnutrisyon

Hiperlipidemi

Duodenal obstrüksiyon

İskemi

Herediter

Akrep zehiri (7, 9)

2.5.2. Akut pankreatit patogenezi

Her ne kadar insanlarda enzim aktivasyonunun mekanizmalarının nasıl olduğu bilinmiyorsa da akut pankreatitin bezin kendi enzimleri tarafından sindirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Akut pankreatit patogenezi hakkında pek çok teori vardır:

1. Obstrüksiyon–Sekresyon Teorisi: Pankreas sekresyonu sırasında bir safra taşı pankreas kanalını tıkarsa bu bilier pankreatite neden olabilir. Alkol ayrıca pankreatik sıvının akımını tıkayacak Oddi sfinkter spazmına da yol açmaktadır. Bu teori pankreatik enzimlerin aktive olarak kendi kendine sindirimini başlatan mekanizmayı açıklayamamaktadır.

2. Ortak Kanal Teorisi: Vater ampullasında yerleşen bir safra taşının safra ve pankreatik kanalları tıkayarak aralarında ortak bir kanal yarattığı ve bu ortak kanaldan pankreatik kanala safra reflüsünün pankreatit nedeni olduğunu ileri sürmektedir (7).

3. Duodenal Reflü: Duodenal içeriğin Vater ampullasından pankreatik kanallara reflüsü deney hayvanlarında pankreatitte yol açmaktadır. Billroth II gastrektomi sonrasında aferent bacağın tıkanmasına bağlı pankreatit de muhtemelen benzer bir mekanizmayla oluşmaktadır (7).

4. Pankreatik Kanal Permeabilite Artışı: Hayvan deneyleri çok çeşitli durumların pankreatik kanalların geçirgenliğini arttırdığını böylece normalde duktusların içinde bulunan pankreatik enzimlerin dışarı sızabileceğini göstermiştir. Bunlar arasında akut etanol alınması, kanalın dekonjuge safra tuzlarına doğrudan maruz kalması, obstrüksiyon varlığında pankreatik sekresyon ve akut hiperkalsemi vardır. Eğer bu enzimler aktive olurlarsa akut pankreatite yol açarlar. Yine de insan pankreatitinde bunun olduğunu gösteren doğrudan bir kanıt yoktur ve enzim aktivasyonunun nasıl olabileceği bilinmemektedir (7, 12).

5. Enzim Otoaktivasyonu: Pankreatik sekresyon ceruleinin supramaksimal dozlarıyla uyarıldığında veya hayvanlar etioninle desteklenmiş kolinden fakir diyetle beslendiklerinde pankreatit oluşur. Ancak enzim otoaktivasyonunun insanlardaki pankreatitte etkili olduğuna ilişkin hiçbir kanıt bulunmamaktadır (7).

2.5.3. Akut pankreatit patolojisi

Akut pankreatit seyrinde ilk değişiklikler pankreasın interstisyel septumu boyunca yer alan yağ dokusunda nekroz ve az miktarda PMNL infiltrasyonu şeklinde başlar. Aslen asiner hücreler sağlamdır ve interstisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik değişiklikler oluşur. Bu tablo ödematöz pankreatit olarak adlandırılır. Olguların %70-80'inde patoloji bu haliyle sınırlı kalma eğilimi gösterir. Olaya glandüler hücreler ve yağ dokusunun koagülasyon nekrozu eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu gelişir. Nekrotik alanlar arasındaki sağlam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarlarının aktive elastaz nedeniyle tahrip olması sonucu hemorajik pankreatit gelişir. Hemoraji dokuları diseksiyonla cilt altına kadar ulaşabilir. Ölü dokular, pankreatik sıvı, kan ve yağ damlacıkları pankreas içinde veya kenarında birikerek psödokistlere neden olur. Bu psödokistler retroperitoneal olarak büyüyebildikleri gibi komşu organlara bası yapacak şekilde herhangi bir yönde de büyüyebilirler. Aktive olmuş pankreas enzimleri ve inflamatuvar hücrelerin peritoneumun irritatif etkileri sonucu sıvı koleksiyonu oluşur. Bu sıvı sıklıkla omentum minusta olmak üzere intraperitoneal (asit) ve diyafragmatik lenfatikler yoluyla intraplevral (plevral efüzyon) şeklinde olabilir. Nekrotik materyel ve pankreas sıvısı içeren koleksiyonların enfekte olması sonucu pankreas apseleri meydana gelebilir. Pankreatit seyrinde uzak organ ve doku lezyonları da gelişebilmektedir (13, 14).

2.5.4. Klinik bulgular

Tipik akut pankreatit atağı şiddetli ve sürekli epigastrik veya sırta doğru yayılan kuşak tarzında üst abdominal ağrı ile başlamaktadır. Sıklıkla ağrı bir yemeği takiben oluşur ve bulantı, ısrarlı kusma ve geğirme ile birlikte dir. Neden ne olursa olsun bulgular aynıdır. Ağrının şiddeti değişik olabilir ve ödematöz pankreatitte nekrotizan tiptekinden daha az şiddetlidir. Karın muayenesinde en fazla epigastriumda belirgin ancak tüm karında oluşabilen hassasiyet vardır. Barsak sesleri azalmış veya yoktur. Genellikle palpe edilen bir kitle olmaz. Nekrotizan pankreatitte

karın intraperitoneal sıvıyla genişlemiştir. Ateş komplike olmayan vakalarda hafifçe yükselmiştir (38–38,5 °C). Özellikle sol tarafta plevral efüzyon bulguları olabilir.

Hastalık daha şiddetli olduğunda ödem sıvısının ve/veya kanın peripankreatik ve retroperitoneal boşlukta birikmesi nedeniyle hastalarda ciddi dehidratasyon, taşikardi ve hipotansiyon gibi şiddetli sıvı kaybı belirtileri oluşabilir. Hastaların yaklaşık %1’inde umblikus etrafında (Cullen belirtisi) veya yanlarda (Grey Turner belirtisi) mavimsi bir renk oluşur. Bunlar nekrotizan pankreatitli hastalarda pankreas yanındaki retroperitondan o bölgelere diseksiyonla ulaşmış kanı göstermektedir.

Aslında klinik bulgular doğru tanıyı düşündürüyor ve laboratuvar bulguları genellikle bunu doğruluyorsa da akut pankreatitin bir ekartasyon tanısı olduğunu vurgulamak önemlidir. Diğer üst karın hastalıkları (perfore peptik ülser, akut kolesistit, gangrenöz ince barsak obstrüksiyonu gibi) her hastada düşünülmelidir.

2.5.5. Tanı

2.5.5.1. Laboratuvar yöntemleri

Serum amilazı: Akut pankreatit tanısını koymak için en sık kullanılan testler inflame bezden çeşitli pankreatik enzimlerin salgılanması esasına dayanmaktadır. Serum amilaz konsantrasyonu akut atağın başlamasından 6 saat sonra normalin 2,5 katına çıkar ve 3–5 günde normale döner. Serum amilaz düzeyi pankreatit atağının şiddetiyle korelasyon göstermemektedir.

İdrar amilazı ve klirensi: Serum amilaz ölçümüne ek olarak yapılacak idrar amilaz ölçümü akut pankreatit tanısını kuvvetlendirmektedir. Çünkü idrar amilazı seruma göre daha uzun süre yüksek kalmaktadır. İki saatlik idrarda amilaz ölçümünde saatte 300 U’nin üzerinde olması anlamlıdır. Amilaz klirensinin kreatinin klirensine oranının 5’ten büyük olması tanısız olarak anlamlı kabul edilmektedir.

Diğer pankreatik enzimler: En fazla tecrübe akut pankreatitte yükselen serum lipazıyla olmuştur. Serum tripsin ve elastaz konsantrasyonlarının hızla belirlenmesi için radioimmunassey yöntemi kullanılmaktadır (7–9).

2.5.5.2. Radyolojik yöntemler

Düz karın filmi: Akut pankreatit tanısını koymak için sıklıkla kullanılmamaktadır. Düz karın filminde görülen en sık bulgu pankreasın yanındaki izole bir barsak segmentinde (duodenum, jejenum veya transvers kolon) adinamik ileusa ikincil gelişen ince barsak lupu saptanmasıdır (Sentinal loop). Ortada veya sol transvers kolonda aniden kesilme görüntüsü (Kolon cut-off belirtisi) inflame pankreas yanındaki kolonik spazma bağlıdır (7–9).

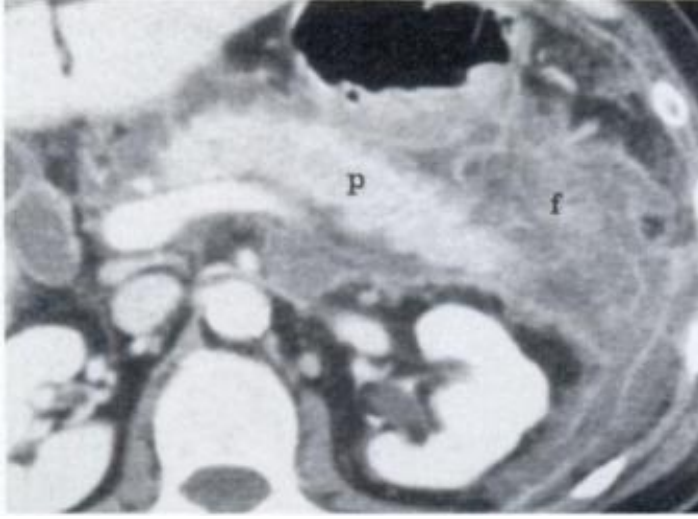
Ultrasonografi (US): Biliyer pankreatitten şüpheleniliyorsa safra taşlarının varlığını doğrulamak için kullanılacak en uygun yöntemdir. US ödematöz şişmiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonlarını ve psödokistleri gösterebilir (7–9).

Bilgisayarlı tomografi (BT): BT akut pankreatit tanısında ve özellikle nekrozun görüntülenmesinde en yararlı yöntemdir. Olası bulgular arasında normal pankreas, pankreatik ödem, inflame peripankreatik doku ve pankreasın oluşturduğu inflame bir kitle (flegmon), pankreatik ve/veya peripankreatik sıvı koleksiyonları veya apseler vardır (Resim 4 ve Resim 5) (7, 15). Dinamik kontrast BT (anjio-BT) akut pankreatit tanısı ve nekrozunu göstermede son geliştirilen yöntemlerdendir. Hafif olgularda BT’de sadece pankreatik genişleme görülebilir, ödem ve inflamasyon çevre yağ dokusuna yayılırsa pankreasın sınırları düzensiz ve belirsizleşir. Akut pankreatitli her hastada BT endikasyonu yoktur. Ranson kriteri 2’den fazla olan olgularda BT çekilmelidir. BT’yi değerlendirme ve sınıflamada Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma kullanılmaktadır. Balthazar’ın önerdiği BT şiddet indeksi (Tablo 2) BT derece skoru ve nekroz skoru toplamından oluşmaktadır. Hesaplanan BT şiddet indeksi BT görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Balthazar tarafından yapılan çalışmada şiddet indeksi 0–2 olan hastalarda mortalite %0, morbidite %4; şiddet indeksi 3–6 olanlarda mortalite %6, morbidite %35; şiddet indeksi 7–10 olanlarda mortalite %17, morbidite %92 olarak

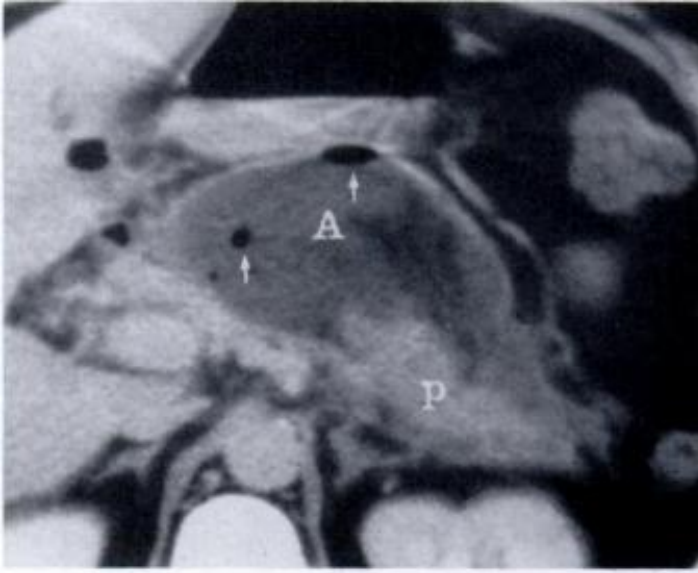
bulunmuştur. Nekroz genellikle ilk 24 saat içinde gelişmekte ve bu nedenle nekrozu doğru olarak tespit edebilmek için klinik semptomların başlamasından 2–3 gün sonra BT çekilmesi önerilmektedir (16).

Tablo 2. Akut pankreatitte Balthazar'ın BT şiddet indeksi

BT bulgusu	Derece skoru
Normal pankreas	0
Pankreasın fokal veya difüz büyümesi	1
Peripankreatik enflamasyonla birlikte bezin anormal görünüşte oluşu	2
Tek yerleşimli sıvı birikintisi	3
Pankreasın bitişiğinde 2 ya da daha fazla sıvı birikinti odağı ve/veya pankreas içinde veya çevresinde gaz varlığı	4
Nekroz oranı (%)	Nekroz skor
Yok	0
%30'dan az	2
%30–50 arası	4
%50'den çok	6



Resim 4. Normal pankreas dokusu ve etrafında oluşan sıvı toplanması
P= Pankreas, f = Sıvı toplanması



Resim 5. Sıvı içerisinde okla işaretlenmiş hava boşlukları mevcut olup bu durum pankreatik apseyi göstermektedir. P= Pankreas, A= Pankreatik apse (15)

2.5.6.1.Prognostik işaretler

Akut pankreatitin ciddi komplikasyonlarının gelişmesi yönünden yüksek risk altında olan hastaların erkenden belirlenmesi mortalite oranını azaltabilecek daha agresif bir yaklaşıma olanak sağlamaktadır. Organ yetmezlikleri ve ağır metabolik bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlar vakaların %20–30’unda ortaya çıkmakta ve bunların %8–20’si mortalite ile sonuçlanmaktadır.

Ranson akut pankreatitin şiddeti için bir seri değişik kriter geliştirmiştir (Tablo 3). Ranson kriterleri prognozu değerlendirme açısından en çok bilinen ve en yaygın olarak kullanılan klinik kriterlerdir. Ranson kriterlerine göre skor arttıkça prognozun kötüleştiği düşünülmektedir. Morbidite ve mortalite oranları kriterlerin skoruyla orantılıdır. Skor:0–2 ise %2 mortalite; Skor 3–4 ise %15 mortalite; skor 5–6 ise %40 mortalite; skor 7–8 ise %100 mortalite oranları bulunmaktadır (9).

Tablo 3. Ranson’un prognostik kriterleri

İlk gelişte	48. saat içinde
Yaş > 55	Hematokrit değerinde %10’dan fazla düşme
Lökosit > 16.000/mm ³	Kan üre azotu (BUN) değerinin 5 mg/dl’den daha fazla yükselmesi
Glukoz > 200 mg/dl	Serum Ca düzeyinin 8 mg/dl’nin altında olması
Laktat dehidrogenaz (LDH) > 350 U/L	Arteriyel PaO ₂ değerinin 60 mmHg’nin altında olması
Serum glutamik oxaloasetik transaminaz (SGOT) > 250 U/L	Baz eksikliği < 4 mEq/L
	Hesaplanan sıvı sekestrasyonunun 6 L’den fazla olması

Bu sistem hastalığın şiddetini değerlendirmede bir ölçüde başarılı olsa da kriterlerin sayısının çokluğu, değerlendirme için 48 saatlik süre gerekmesi, akut ödematöz interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit arasında kesin ayırım yapılamaması ve sensitivitesinin düşük olması nedeniyle nispeten yetersiz ve dezavantajlar içermektedir (17). Imrie'nin önerdiği sistemde Ranson sistemindeki baz açığı, hematokrit ve sıvı kaybı çıkarılmış, yerine serum albumin düzeyinin 3.2 g/dl'nin altında olması kriteri getirilmiştir (18). Bunun yanında ne Ranson ne de Imrie skorlarında hastalığın seyri sırasında tekrar hesaplama yapma olanağı bulunmamaktadır (Tablo 4).

Daha kullanışlı ancak kompleks bir skorlama sistemi olan Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II sistemi ile hastaneye yatış sırasında ve yatış süresince iyileşme veya kötüleşmeyi saptamak için tekrar hesaplama yapılabilir (19). Akut pankreatitte obezitenin morbidite ve mortalite için bir risk faktörü olduğunu belirten birçok çalışmanın olması ve vücut kitle indeksi (BMI) değerinin APACHE II'de göz ardı edilmesi skorun doğruluğu açısından olumsuz bir faktördür. Hastanın yatışından sonraki 48 saatte elde edilen değerler hesaplandığında hastalığın şiddetini belirlemede Ranson, Imrie ve APACHE II skorlama sistemleri benzer sonuçlar vermektedir.

Ranson ve Imrie kriterleri laboratuvar sonuçlarına dayanmaktadır ve %61'lik sensitivite ile ağır pankreatitin tahmin edilmesinde daha duyarlı sonuçlar vermektedir. Akut pankreatitin ciddiyetini tek başına ortaya koyabilen serum C-reaktif protein (CRP), methemalbumin, alfa-2 makroglobulin, fosfolipaz A2, interlökin 6 ve tripsinojen gibi aktivasyon peptidlerinin ölçümleridir. Eşit değerlerde olan PMNL ve elastaz gibi bazı biyokimyasal parametrelerin de prognozu göstermede önemli olduğunu bildiren çalışmalar vardır. CRP ortalama 5 mg/dl olup ciddi akut pankreatitte 150 mg/dl'yi bulabilmektedir (20).

Tablo 4. İmrie (Modifiye Glasgow) kriterleri

Yaş	> 55
Lökosit	> 15.000/ mm ³
BUN	> 45 mg/dl
Glukoz	> 180 mg/dl
Albümin	< 3.2 g/dl
Kalsiyum	< 8 mg/dl
PaO ₂	< 60 mmHg
LDH	> 500 IU/L

2.5.7. Tedavi

2.5.7.1. Tıbbi tedavi: Komplike olmayan pankreatitin tedavisi tıbbidir. Öncelikli hedef sıvı elektrolit dengesinin düzeltilmesi ve pankreas sekresyonunun uyarılmasının önlenmesine yöneliktir. Ciddi kusma veya ağrısı olmayan hafif hastalar hariç nazogastrik sonda hastaların çoğuna takılmalıdır. Her türlü oral alım ileus düzelene ve ağrı ortadan kalkana kadar kesilmelidir. Bu süre içinde enzim anormallikleri genellikle normale dönmüş olur. Verilen kristaloid ve kolloid (albumin, kan) miktarı uygun hematokrit, dolaşımdaki kan hacmi ve idrar çıktısını koruyabilmek için yeterli olmalıdır (7). İntravasküler volüm eksikliğini gidermek için intravenöz sıvıların genellikle saatte 200 ml'den daha hızlı verilmesi gerekmektedir. Özellikle böbrek yetmezliğinden kaçınmak için bu yüksek hızlarda sıvı resüsitasyonu önemlidir. Tüm hastalara idrar sondası takılmalı ve sıvı dengesi açısından sık sık kontrol edilmelidir (1). Eğer kusma önemli ve dehidratasyon ciddiye elektrolit bozuklukları ortaya çıkabilir. Hipokalemik-hipokloremik metabolik asidoz en sık görülen durumdur (7). Ciddi pankreatitli hastalarda hipokalsemi oluşabilir. Bu durum paranteral kalsiyumla acil olarak tedavi edilmelidir. Çünkü kardiyak aritmiye yol açabilir. Hipomagnezemi sıktır, özellikle alkolik hastalarda görülür ve magnezyum replasmanı yapılmalıdır (1). Bazen hastalarda Erişkin respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişebilir ve uygun medikal

tedavisine ek olarak endotrakeal entübasyon-mekanik ventilasyon yapılması gerekebilir (7).

Hastalarda ağrı kontrolü için intravenöz narkotik analjeziklerin kullanılması çoğunlukla zorunludur. Tedavinin temel hedefi pankreatik ekzokrin salgıyı azaltmak ve bezi istirahate almaktır. Sekresyonun indirekt olarak baskılanması için nazogastrik dekompresyon, oral beslenmenin kesilmesi veya yalnızca sıvı gıdaların alınması uygulamalar dahilindedir. Antiasit veya H₂ reseptör blokerleri ile gastrik asit inhibisyonu faydalıdır. Hormonal inhibisyon amacıyla glukagon, kalsitonin ve somatostatin kullanılmıştır. Her 3 polipeptit de enzim sekresyonunu ve daha az derecede olmak üzere su ve bikarbonat sekresyonunu inhibe etmektedir (9).

Akut pankreatitlerde belirli bir tanı değeri olan peritoneal lavaj yöntemi özellikle hemorajik, nekrotizan veya fulminan olgularda tedavi maksatıyla da kullanılmaktadır (9).

Koledokolitiazise yol açan safra taşı varlığı akut pankreatitin primer nedeni olarak bilinmektedir. Vakaların çoğunda safra taşı kendiliğinden oynar ve genellikle barsaklara geçer. Safra taşları olduğu bilinen bir hastada serum bilirubin konsantrasyonu 4 mg/dl'yi aşmış ve klinik gidiş 24–36 saat içinde düzelmemişse impakte bir taştan şüphelenilmelidir (7).

Komplike olmayan akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Kurumdan kuruma değişen uygulamalara rağmen nekrotizan pankreatitlerde, özellikle organ yetmezliği veya sistemik sepsis bulguları varsa erken dönemde geniş spektrumlu antibiyotik başlanması konusunda konsensus oluşmuştur. Genellikle 1–4 haftalık tedavi süresi önerilmekle birlikte birçok yazar süreyi 14 günle sınırlamaktadır (1).

2.5.7.2. Cerrahi tedavi: Komplike olmayan akut pankreatitte cerrahi kontrendikedir. Cerrahi bazen tanının belli olmadığı abdominal ağrılı hastalarda uygulanır ve hastanın akut pankreatitinin olduğu tespit edilir. Eğer pankreatit hafif-orta derecedeysen ve safra taşları varsa kolesistektomi ve operatif kolanjiografi yapılmalı ve bu seansta koledok taşları çıkartılmalıdır. Ciddi pankreatitte eğer taşlar varsa biliyer sistem kolesistostomi ile drene edilmeli ancak kolesistektomi yapılmamalıdır. Eğer cerrahi esnasında nekrotik pankreas veya peripankreatik doku bulunursa debride edilerek geniş bir alan drene edilmelidir (7).

Biliyer pankreatitli çoğu hasta 2–3 gün içinde düzelmektedir. Bu hastalarda kolesistektomi aynı yatışta ve genellikle ilk yatış gününden 4–6 gün sonra yapılmalıdır (7).

2.5.8. Akut pankreatit komplikasyonları

Hastaların üçte birinde komplikasyonlar gelişmekte ve bunların %25'i hayatını kaybetmektedir. Nekrotizan pankreatitin komplikasyonları lokal, bölgesel ve sistemik olabilir (1).

2.5.8.1. Lokal komplikasyonlar: Sıvı koleksiyonları, şpankreatik asit/plevra efüzyonu, pankreas psödokisti, pankreas nekrozu, pankreas apsesi ve kanama/psödoanevrizma

2.5.8.2. Bölgesel Komplikasyonlar: Venöz tomboz, paralitik ileus, intestinal obstriksiyon, intestinal iskemi /nekroz, kolestaz (1).

2.5.8.3. Sistemik komplikasyonlar

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): SIRS akut pankreatitte sık olarak ortaya çıkar ve taşikardi, taşipne veya hiperpne, hipotansiyon, hipoperfüzyon, oligüri, lökositoz veya lökopeni, ateş veya hipotermi ve sıvı infüzyon ihtiyacı gibi proinflamatuvar belirteçleri içerir. SIRS beraberinde bakteri saptanan sepsisten ve hipotansiyonun eşlik ettiği septik şoktan farklıdır. SIRS'ın konakçının abartılı bir

inflatuar yanıtı olduğu ve hipoperfüzyon sonucu geliştiği düşünölmektedir. SIRS'ı başlatan tek bir neden yoktur ve çok farklı etkenlere karşı tüm organizmanın birden verdiği cevabı ifade eder. Son zamanlarda hipoperfüzyon sonucunda aktive olan inflamasyon mediatörlerinin kaynağının mukozanın kendisi olduğu düşünölmektedir. İnterlukal pH (tonometri) ölçölmesi akut pankreatitteki mortalite riskini gösterebilmektedir (21).

SIRS'ın mediyatörlüğu proinflamatuvar durumdan sorumlu ve iyi aydınlatılmış çok sayıda sitokinler aracılığıyla gerçekteşmektedir. Akut pankreatitli birçok hastada SIRS MODS'a ilerlemektedir.

Bazen hastalar fulminan veya erken ağır pankreatit tablosunda getirilirler. Bu olgularda başlangıçtan itibaren solunum ve böbrek bozuklukları vardır ve erken mortalite gelişebilmektedir. Bu hastalarda erken başlanılan agresif sıvı tedavisinin çok olumlu rolü bulunmaktadır (1).

MODS: Akut pankreatitte MODS gelişimi sık rastlanılan bir durumdur. Destekleyici tedaviye cevap hızlıdır ve olgular komplike olmadan iyileşirler.

Organ yetmezliği zinciri belli bir sıra izlemektedir. İlk ortaya çıkan solunum yetmezliğidir. Bu durumu böbrek bozukluğu, dolaşım yetmezliği, metabolik disfonksiyon ve karaciğer yetmezliği takip etmektedir.

MODS'un en iyi açıklaması inflamasyondur. İnterlukasyon; lökositlerin, endotelin, karaciğerin ve normalde antiinflamatuvar mediyatörlerle denge halinde olan çok sayıda mediyatör zincirin aktivasyonudur. Süreci yönlendiren hücreler üzerine kemotaktik ajanlar çekerek, adezyon molekülleri odaklaşarak ve sitotoksik ajanlar ise yardımcı rol oynayarak etkili olurlar. MODS hasara karşı konakçının inflamatuvar ve/veya antiinflamatuvar cevabı aşırı olduğu zaman ortaya çıkar. Ölüm ise konakçının cevabının yetersiz veya aşırı olmasıyla meydana gelmektedir.

Çok sayıda çalışma sepsisin klinik belirtilerinin konakçının ürettiği mediatör moleküllerden oluşan karmaşık süreçlerin aktivasyonu sonucunda ortaya çıktığını

göstermiştir. Muhtemel hasar nedenleri arasında serbest radikallerin aşırı üretimi, elastaz veya endopeptidaz yapımının indüklenmesi ve kanda dolaşan ve programlı hücre ölümünü (apoptoz) aktive eden solubl peptitlerin artması bulunmaktadır (1).

Akut pankreatitte hastalığın başlaması ile uzak organlarda hasar ortaya çıkması arasında potansiyel olarak antiinflamatuvar tedavinin kullanılabileceği bir ara dönem vardır. Yeni çalışmalar TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, CD40L, C5a, ICAM-I ve P maddesi gibi mediyatörlerin akut pankreatitte ve ortaya çıkan MODS'ta kritik bir rol oynadıklarını göstermiştir (22). Akut pankreatitte rol oynayan mediyatörlerin belirlenmiş olması ve spesifik inhibitörlerin keşfedilmesi etkili bir antiinflamatuvar tedaviyi mümkün kılabilmektedir (1).

Respiratuvar komplikasyonlar: Solunum bozukluğu atelektazi, plevral efüzyon, pnömoni, mediastinal psödokist/apse ve ARDS gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Parankimal tahribat ise birincil olarak akciğerlerde aktive olmuş nötrofillerin oksidatif hasarı ile oluşmaktadır (1).

Renal komplikasyonlar: Böbrek bozukluğu genellikle hem hipovolemiye hem de akut pankreatit mediyatörlerinin direk nefrotoksik etkisine bağlıdır (1).

Diğerleri: Aritmi, perikart efüzyonu, miyokard kontraksiyonlarının bozulması, periferik vasküler direncin azalması ve permabilitenin artışı görülebilmektedir.

Hipokalsemi en sık görülen metabolik bozukluk olup genellikle 1. haftada ortaya çıkar. Magnezyum düşüklüğü paratiroid hormonun salgılanmasını inhibe edebilir ve bu durum hipokalsemiye neden olur. Hiperglisemi sık rastlanan bir bulgu olmakla beraber genellikle herhangi bir tedavi uygulanmadan geriler. Ancak hiperglisemi kötü bir prognostik bulgudur.

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) sık görülmez ancak akut pankreatitte hiperkoagülobiliteye eğilim vardır. Protein kalori malnutrisyonu akut

pankreatitin bir komplikasyonu olup özellikle ağır ve enfekte nekrozlarla beraber olan pankreatitlerde görülmektedir.

Pankreatik ensefalopati nadirdir. Tam mekanizması bilinmemekle beraber postmortem incelemelerde serebrospinal sıvıda amilaz bulunmuştur.

2.6. Cerulein

Bir dekapeptid olan cerulein *Hyla caerulea* isimli bir amfibinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (23, 24). CCK-pankrezimin analogu olan cerulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (25). Pankreas asiner hücrelerinin kaba endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinler golgi cisimciği tarafından kullanılacakları yere göre ayrılmaktadırlar. Sindirim enzimleri ve zimojenler inaktif formlarında sekresyon için hazırlanmaktadır. Lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içine yerleştirilmektedirler. Cerulein bu aşamaları bozmakta ve her iki enzim grubu büyük immatür vakuoller içinde toplanmaktadır. Lizozomal bir enzim olan katepsin B' nin tripsinojeni aktive ederek sindirim enzimlerinin intrasellüler aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (26, 27). Stoplazma içinde bulunan zimojen granüller içeriklerini lizozomlara boşaltırlar. Buna krinofaji denilmektedir. Sonuçta yaygın inflamasyon ve pankreatit görülmektedir (28).

Cerulein intravenöz, subkutan ve intraperitoneal olarak kullanılabilir (29). Ratlarda hem intravenöz bolus hem de intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde pankreas dokusundaki CCK reseptörlerini uyarmaktadır. Birkaç saat içinde pankreasta ödem, asiner hücrelerin vakualizasyonu, lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ceruleinin yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabildiği bilinmektedir (30–32).

2.7. Erdosteine

Erdosteine (*N*-(carboxymethylthioacetyl)-homocysteine-thiolactone) bir thiol türüdür. Erdosteinein Metabolit I, II ve III olmak üzere üç aktif metaboliti vardır. Metabolit I N-tiyoglikol homocysteine, metabolit II N-asetil homocysteine, metabolit III homocysteine'dir. Plazma proteinlerine %64,5 oranında bağlanır. Eliminasyon yarılanma ömrü 1,4 saattir. Erdosteine oral alım sonrası çabuk absorbe olur ve absorpsiyonu gıdalardan etkilenmez. Barsaklardan emilerek portal dolaşıma geçer. İki adet sülfidril grubu içerir. Bu gruplar sadece hepatik metabolizasyon sonrası aktif hale gelirler. Aktif metabolitlerinin üçü de mukolitik ve serbest radikal temizleyici aktivite göstermektedir. Bronşiyal mukus salgısını seyreltici ve ekspektoran özelliği yanında hem serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek, hem de elastaz enziminin aktivitesini inhibe ederek etki gösterir (33). Sülfidril gruplarının redüksiyon potansiyeli Erdosteinein serbest radikalleri temizleme ve antioksidan etkisinden sorumludur. Deneysel ve klinik çalışmalarda Erdosteinein serbest radikalleri temizleme özellikleri gösterilmiştir (33–35). Erdosteine esas olarak akciğerlerde mukolitik etkiyle antitusif fonksiyon gösterir ve siliyer fonksiyonları artırır (36). Bununla birlikte Erdosteinein inflamasyon sürecinde yer alan bazı mediatörleri ve proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği öne sürülmüştür. Erdosteine epitelium hücrelerinden kemokinlerin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir (37).

Çeşitli farmakolojik veya zararlı ajanlarla oksidatif stres ürünleri aracılığı ile indüklenen akut yaralanmada Erdosteinein koruyucu etkisi birçok deneysel çalışma desteklemektedir. Erdosteine dokuda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktivitesini artırır. Sadece toksik ajan ile karşılaşıldığında dokuda üretilen nitrik oksit ve ksantin oksidaz gibi SOR'ini azaltmaktadır (38).

Özet olarak Erdosteine hızlandırılmış SOR birikimini önler ve hücrel koruyucu antioksidan mekanizmayı artırır. Sonuç olarak dokular üzerindeki koruyucu etkisini lipit peroksidasyonunu, nötrofil infiltrasyonunu veya zararlı maddeler ile hücrel apoptozisi azaltarak yapmaktadır (38).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney hayvanları

Bu deneysel çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı alındıktan sonra Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda ağırlıkları 200–250 g arasında değişen 30 adet erkek Wistar albino cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar deneyin başlamasından 10 gün önce tek tek ayrı kafeslerde standart yem ve su ile beslenip ortam koşullarına uyum göstermeleri sağlanmıştır. Ratlar her birinde 10 adet olacak şekilde 3 deney grubuna rastgele bölünmüştür.

Grup 1: Kontrol grubu (İşlem yapılmadı.)

Grup 2: Pankreatit grubu (Cerulein ile akut pankreatit oluşturuldu.)

Grup 3: Tedavi grubu (Cerulein ile akut pankreatit oluşturulup Erdosteine verildi.)

3.2. Cerrahi işlem

Grup 1' de herhangi bir işlem yapılmadı. Grup 2 ve Grup 3' teki ratlara birer saat ara ile 6 kez toplam 80 µg/kg olacak şekilde Cerulein subkutan olarak enjekte edildi. Grup 2 ve Grup 3'te analjezi için işlemden sonra Buprenorphine 0,03 mg/kg subkutan olarak uygulandı. Grupların tümünde 24 saat sonra ratların periferik venlerinden (Tail vein) kan alındı ve pankreatit oluşumu değerlendirildi. Grup 3'te ilk Cerulein enjeksiyonu ile birlikte 10 mg/kg Erdosteine orogastrik yol ile verildi. Bu tedaviye 2 gün daha devam edildi ve 3. gün ratlar 50 mg/kg ketamin hidroklorürün (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal olarak verilmesi ile anestezi altına alındı. Uygun ortam ısı ve saha temizliği %10'luk povidon iyodür (Baticon® solüsyon, Adeka, Türkiye) ile yapıldıktan sonra steril örtümü takiben orta hat 3 cm'lik insizyon ile batına girildi ve histopatolojik inceleme için pankreas dokuları çıkarılıp %10 formaldehit solüsyonu içerisine konuldu. Cerrahi işlemin bitiminde ratlar intraperitoneal 100 mg/kg ketamin hidroklorür uygulaması ile solunum ve dolaşım kollapsı sağlanarak sakrifiye edildiler.

3.3. Biyokimyasal inceleme

Her rattan pankreatit oluşturulduktan 24 saat sonra yaklaşık 2 cc kan alındı ve biyokimya laboratuvarında amilaz ve lipaz düzeyleri Roche–HITACHI cihazı ile International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) kolorimetrik enzim testi ile ölçüldü.

3.4. Histopatolojik inceleme

Ratlardan alınan pankreas dokuları %10 formaldehitte fiksasyona alındıktan sonra parafin kesitler hazırlandı. Histopatolojik inceleme gruplardan habersiz bir patolog tarafından yapılmıştır. Hematoksilen-eosin ile boyanan örnekler ışık mikroskobu altında değerlendirilip Schmidt ve Schoenberg tarafından önerilen skorlama kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Schoenberg sınıflamasında nekroz, asiner ve yağ nekrozu olarak ayrılmadığı için ve Schmidt skorlama sisteminde de vakuolizasyon kriteri olmadığı için bu iki sistem birlikte kullanılmıştır. Böylelikle pankreas dokusundaki ödem, inflamasyon, yağ nekrozu, asiner nekroz ve vakuolizasyon tek tek değerlendirilip 0 ile 4 arasında skorlar verilerek değerlendirme yapılmıştır (39, 40).

Tablo 5. Schoenberg'in pankreas hasarı skorlama indeksi

Ödem

0. Yok
1. İnterlobar septalarda diffüz genişleme
2. (+) İnterlobüler septalarda diffüz genişleme
3. (+) İnterasiner septalarda fokal genişleme
4. (+) İnterasiner septalarda diffüz genişleme

İnflamasyon

0. Yok
1. Duktuslar etrafında
2. Parankim içerisinde (< %50 lobülde)
3. Parankim içerisinde (%51–75 lobülde)
4. Parankim içerisinde (> %75 lobülde)

Vakuolizasyon

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

Nekroz

0. Yok
 1. 1–4 nekrotik hücre*
 2. 5–10 nekrotik hücre
 3. 11–16 nekrotik hücre
 4. >16 nekrotik hücre
- *(Mikroskopik sahada)

2–5 puan: Hafif pankreatit

5–8 puan: Orta dereceli pankreatit

8 ve üzeri puan: Ağır pankreatit

Tablo 6. Schmidt'in pankreas hasarı skorlama indeksi

Ödem

0. Yok

0,5. İnterlobler alanda fokal genişleme

1. İnterlobler alanda diffuz genişleme

1,5. 1 ile aynı + interlobuler alanda fokal genişleme

2. 1 ile aynı + interlobuler alanda diffuz genişleme

2,5. 2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında fokal genişleme

3. 2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında diffuz genişleme

3,5. 3 ile aynı + interselüler boşlukta fokal genişleme

4. 3 ile aynı + interselüler boşlukta diffuz genişleme

Asiner nekroz

0. Yok

0,5. 1–4 nekrotik hücrede fokal tutulum

1. 1–4 nekrotik hücrede diffuz tutulum

1,5. 1 ile aynı + 5–10 nekrotik hücrede fokal tutulum

2. 5–10 nekrotik hücrede diffuz tutulum

2,5. 2 ile aynı + 11–16 nekrotik hücrede fokal tutulum

3. 11–16 nekrotik hücrede diffuz tutulum (Birleşik nekroz

odağı)

3,5. 3 ile aynı + >16 nekrotik hücrede fokal tutulum

4. >16 nekrotik hücrede diffuz tutulum (Yaygın birleşik

nekroz alanları)

Yağ nekrozu

- 0.** Yok
- 0,5.** 1 odak
- 1.** 2 odak
- 1,5.** 3 odak
- 2.** 4 odak
- 2,5.** 5 odak
- 3.** 6 odak
- 3,5.** 7 odak
- 4.** >7 odak

İnflamasyon

- 0.** Bir intralobuler veya perivasküler lökosit
- 0,5.** 2–5 intralobuler veya perivasküler lökosit
- 1.** 6–10 intralobuler veya perivasküler lökosit
- 1,5.** 11–15 intralobuler veya perivasküler lökosit
- 2.** 16–20 intralobuler veya perivasküler lökosit
- 2,5.** 21–25 intralobuler veya perivasküler lökosit
- 3.** 26–30 intralobuler veya perivasküler lökosit
- 3,5.** >30 lökosit ya da fokal mikroapse
- 4.** >35 lökosit ya da birleşik mikroapse

2–5 puan: Hafif pankreatit

5–8 puan: Orta dereceli pankreatit

8 ve üzeri puan: Ağır pankreatit

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 PC programı kullanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmaları One-Way ANOVA (post hoc Bonferroni) testi ile yapılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma medyan (%95 GA) olarak gösterilmiştir. Olasılık katsayısı (p) 0.05'e eşit ya da 0.05'den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Deney sırasında ölen rat olmamıştır. Projede kullanılan deney hayvanları ile ilgili standart şartlara optimum seviyede uyulmuş ve öngörülen standart şartlardan sapma olmamıştır.

Tüm gruplardaki ratlar ağırlık açısından homojen bir dağılım göstermekteydi. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ağırlık ortalamaları ve bunların istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,152).

Tablo 7. Grupların ağırlık ortalamaları

Ağırlık	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	%95 Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
Grup 1	10	220	8	3	214	226
Grup 2	10	229	9	3	223	235
Grup 3	10	228	15	5	217	239
Total	30	226	11	2	221	230

Tablo 8. Grupların ağırlık ortalamalarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

One-Way ANOVA					
Ağırlık	Sum of squares	df	Mean square	F	P
Between groups	486.667	2	243,333	2.022	0,152
Within groups	3250.000	27	120,370		
Total	3736,667	29			

Tablo 9’da her bir grubun rat sayısı, ortalama ve standart sapma değerleri, standart hata, %95 güven aralığında ortalamanın en büyük ve en küçük değerleri, minimum ve maksimum amilaz ve lipaz değerleri verilmektedir. Bu tabloya göre en yüksek amilaz ve lipaz değer ortalaması olan grup cerulein grubudur. Tablo 10’a göre Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ’ün amilaz değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Grup 1 ve Grup 2’ nin amilaz değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.00$). Grup 1 ve Grup 3’ün amilaz değerlerinin ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.00$). Benzer şekilde Grup 2 ve Grup 3’ün amilaz değerlerinin ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 9 ve 10).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ’ün lipaz değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Grup 1 ve Grup 2’ nin lipaz değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.00$). Grup 1 ve Grup 3’ün lipaz değerlerinin ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.00$). Benzer şekilde Grup 2 ve Grup 3’ün lipaz değerlerinin ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9. Amilaz ve lipaz değerleri ortalaması

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	%95 Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
					Amilaz	
Grup 1	10	10.7	4.3	1.4	7.6	13.8
Grup 2	10	96.7	9.7	3.1	89.7	103.7
Grup 3	10	81.2	13.3	4.2	71.7	90.7
Total	30	62.9	39.2	7.2	48.2	77.5
Lipaz						
Grup 1	10	2221	106	33	2145	2296
Grup 2	10	3018	87	27	2956	3080
Grup 3	10	2788	168	53	2668	2907
Total	30	2675	362	66	2540	2810

Tablo 10. Amilaz ve lipaz değerleri ortalamalarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

One-Way ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	P
Amilaz					
Between Groups	3369437	2	1684718.533	108.135	
Within Goroups	420653.9	27	15579.774		
Total	3790091	29			0,000
Lipaz					
Between Groups	42021.667	2	21010.833	217.037	0,000
Within Goroups	2613.800	27	96.807		
Total	44635.467	29			

Multiple Comparisons				
Bonferroni				p
Amilaz	Grup 1	Grup 2		.000
		Grup 3		.000
	Grup 2	Grup 1		.000
		Grup 3		.001
	Grup 3	Grup 1		.000
		Grup 2		.001
Lipaz	Grup 1	Grup 2		.000
		Grup 3		.000
	Grup 2	Grup 1		<.001
		Grup 3		=0.005
	Grup 3	Grup 1		.000
		Grup 2		0.005

Patolojik inceleme ile ödem, inflamasyon, yağ nekrozu, asiner nekroz ve vakuolizasyon skorları One-Way ANOVA (post hoc Bonferroni) testi kullanılarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşmuştur (Tablo 11 ve 12). Bu parametreler çoklu karşılaştırma testi ile kendi aralarında da değerlendirilmiştir (Tablo 12).

Tablo 11. Ödem, inflamasyon, nekroz ve vakuolizasyon puanlarının ortalaması

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	%95 Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
Ödem						
Grup 1	10	0	0	0	0	0
Grup 2	10	2.0	1.4	0.4	1.0	3.0
Grup 3	10	1.2	8	0.2	0.6	1.8
Total	30	1.1	1.2	0.2	0.6	1.5
İnflamasyon						
Grup 1	10	0.2	0	0	0	0
Grup 2	10	2.6	1.2	0.4	1.8	3.4
Grup 3	10	1.2	0.6	0.2	0.7	1.7
Total	30	1.3	1.3	0.2	0.6	1.8
Asiner nekroz						
Grup 1	10	0	0	0	0	0
Grup 2	10	2.3	1.3	0.4	1.4	3.2
Grup 3	10	0.6	0.7	0.2	0.1	1.1
Total	30	1.0	1.3	0.2	0.5	1.4
Yağ nekrozu						
Grup 1	10	0	0	0	0	0
Grup 2	10	2.1	1.3	.4	1.3	2.1
Grup 3	10	1.0	0	0	0	1.0
Total	30	1.0	1.1	.2	1.1	1.5
Vakuolizasyon						
Grup 1	10	0	0	0	0	0
Grup 2	10	1.2	4	0.2	0.6	1.8
Grup 3	10	0.6	0	0.2	1	1.1
Total	30	0.6	2	0.1	0.3	0.9

Tablo 12. Patolojik sonuçların istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Sum of Squares	p
Ödem		.000
Between Groups	20.267	
Within Groups	23,600	
Total	43.867	
İnflamasyon		.000
Between Groups	33.867	
Within Groups	16.000	
Total	49.867	
Asiner nekroz		.000
Between Groups	486.667	
Within Groups	3250.000	
Total	3736,667	
Yağ nekrozu		.000
Between Groups	486.667	
Within Groups	3250.000	
Total	3736,667	
Vakuolizasyon		.001
Between Groups	486.667	
Within Groups	3250.000	
Total	3736,667	

			P
Ödem	Grup 1	Grup 2	.000
		Grup 3	.024
	Grup 2	Grup 1	.000
		Grup 3	.199
	Grup 3	Grup 1	.024
		Grup 2	.199
İnflamasyon	Grup 1	Grup 2	.000
		Grup 3	.005
	Grup 2	Grup 1	.000
		Grup 3	.001
	Grup 3	Grup 1	.005
		Grup 2	.001
Asiner nekroz	Grup 1	Grup 2	.000
		Grup 3	.350
	Grup 2	Grup 1	.000
		Grup 3	.000
	Grup 3	Grup 1	.350
		Grup 2	.000
Yağ nekrozu	Grup 1	Grup 2	.000
		Grup 3	.017
	Grup 2	Grup 1	.000
		Grup 3	.008
	Grup 3	Grup 1	.017
		Grup 2	.008
Vakuolizasyon	Grup 1	Grup 2	.000
		Grup 3	.109
	Grup 2	Grup 1	.000
		Grup 3	.008
	Grup 3	Grup 1	.109
		Grup 2	.109

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün ödem skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 11 ve 12). Grup 1'de ratlarda ödem görülmemişken Grup 2'nin ödem skorlarının Grup 3'e göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Resim 6, Resim 7 ve Resim 8). Grup 1 ve Grup 2'nin ödem skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.00$). Grup 1 ve Grup 3'ün ödem skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.024$). Grup 2 ve Grup 3'ün ödem skoru ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün inflamatuvar infiltrasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 11 ve 12). Grup 1'de ratlarda inflamatuvar infiltrasyon neredeyse hiç görülmemişken Grup 2'nin inflamatuvar infiltrasyon skorlarının Grup 3'e göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Grup 1 ve Grup 2'nin inflamatuvar infiltrasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.00$). Grup 1 ve Grup 3'ün inflamatuvar infiltrasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Grup 2 ve Grup 3'ün inflamatuvar infiltrasyon skoru ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$) (Resim 7).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün asiner nekroz skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 11 ve 12) (Resim 9). Grup 1'de ratlarda asiner nekroz görülmemişken Grup 2'nin asiner nekroz skorlarının Grup 3'e göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Grup 1 ve Grup 2'nin asiner nekroz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.00$). Grup 1 ve Grup 3'ün asiner nekroz skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Grup 2 ve Grup 3'ün asiner nekroz ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.00$).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün yağ nekrozu skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 11 ve 12). Grup 1'de ratlarda yağ nekrozu görülmemişken Grup 2'nin yağ nekrozu skorlarının Grup

3'e göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Grup 1 ve Grup 2' nin yağ nekrozu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.00$). Grup 1 ve Grup 3'ün yağ nekrozu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Benzer şekilde Grup 2 ve Grup 3'ün yağ nekrozu ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Resim 10).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün vakuolizasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 11 ve 12). Grup 1'de ratlarda vakuolizasyon görülmemişken Grup 2'nin vakuolizasyon skorlarının Grup 3'e göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Grup 1 ve Grup 2'nin vakuolizasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0.00$). Grup 1 ve Grup 3'ün vakuolizasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup 2 ve Grup 3'ün vakuolizasyon skoru ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$) (Resim 11).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda ortaya çıkan veriler şu noktaların altını çizmektedir. a) Cerulein kullanımı ile lipaz ve amilaz gibi biyokimyasal tetkiklerin sonuçları ve pankreas dokularının histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda ratlarda deneysel akut pankreatit modeli başarılı bir şekilde oluşturulmuştur. b) Bu ratlarda cerulein ile pankreas dokusunda ciddi boyutlarda ödem, inflamasyon, asiner nekroz, yağ nekrozu ve vakuolizasyon gözlenmiştir. c) Erdosteine kullanımı ile Erdosteinein beklenen antiinflamatuvar etkisi elde edilmiş ve oluşan akut pankreatit şiddetinin azalmış olduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir. d) Çalışmanın istatistiksel sonuçları incelendiğinde Erdosteinein akut pankreatit gelişen dokuda inflamasyon, asiner nekroz, yağ nekrozu ve vakuolizasyon skorlarında anlamlı azalmalara yol açtığı ortaya çıkmıştır.

Akut pankreatit başlangıç olarak pankreatik bezde lokalize bir inflamasyon olup çok çeşitli lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Şiddetli akut pankreatit gelişiminde patofizyolojik olaylar içinde sistemik inflamatuvar cevap, sitokinler ve oksidatif stres majör komponentleri oluşturmaktadır. Akut pankreatitte inflamatuvar cevap gelişiminde proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stress arasında bir sinerji mevcuttur. Proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stress benzer sinyal transdüksiyon yollarını tetikleyerek inflamatuvar kaskadı uyarmaktadırlar. Bu uyarı temel olarak mitojenle aktive olan protein kinazlar ve Nükleer faktör-kappa B (NF-KB) aktivasyonu ile gerçekleşir. Bunun ötesinde proinflamatuvar sitokinler özellikle TNF-alfa ve oksidatif stres birbirini tetikleyerek akut pankreatitte kısır bir döngü oluşmasına neden olmaktadır (41).

Akut pankreatit patogeneğinde oksijen radikalleri ve diğer reaktif oksijen türevlerinin esas rolü olduğu ile ilgili bilgiler son zamanlarda giderek artmaktadır (39). Deneysel çalışmalarda pankreatik oksidatif stresin indüksiyon sonrası erken dönemde meydana geldiği ve akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir (42–43).

İnsanlarda akut pankreatitte safra ve pankreatik dokuda artmış lipid peroksidasyon ürünleri tespit edilmiştir (44). Akut pankreatitin muhtemel başlatıcısı olan SOR hastalığın progresyonuna da yardım etmektedir. Pankreatitte olduğu gibi akut inflamatuvar hastalıklarda çeşitli patogenetik mekanizmalar artmış SOR üretimini uyarır. Bu patogenetik mekanizmalar arasında hasarlı mitokondri, doku veya splanknik iskemi-reperfüzyon ile ksantin oksidaz aktivasyonu ve PMNL metabolik aktivasyonu yer almaktadır. Üretildikten sonra SOR çeşitli inflamatuvar olaylarda moleküler tetikleyici olarak rol oynamaktadır. Direk olarak biyolojik membranlara saldırıp araşidonik asit metabolizmasını stimüle ederek prostoglandin, tromboksan ve lökotrien artışına ve nötrofillerin akümülyasyonuna yol açar ve bunların kapiller duvara yapışmalarını sağlar (35). Bu yüzden pankreatik inflamasyonun oluşumunda ve ekstrapankreatik komplikasyonların gelişiminde SOR santral bir role sahiptir (45, 46).

Akut pankreatitin başlangıç evresinde oksidatif stresin asiner hücre ekzositik dejenerasyonunda önemli bir rol oynadığı ön görülmektedir (47). Pankreatik inflamasyonun evrimi intrapancreatik oksidatif stres ve doğal antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmasına atfedilmektedir. Artmış oksidatif stres akut pankreatit seyrinde erken dönemde gelişir ve klinik göstergelerden daha uzun sürer. Hastalık şiddetinin oksidanlar ve doğal savunma mekanizmaları arasındaki imbalansa olan bağımlılığı oksidatif stresin pankreatit progresyonunda pivotal role sahip olabileceğini düşündürmekte ve tedavi açısından hedef oluşturmaktadır (48).

SOR tüm deneysel pankreatit modellerinde akut pankreatitin başlangıç ve ilerlemesinde önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Artmış SOR üretimi lipid peroksidasyonuna neden olabilir ki bu miktara bağılı olarak apoptoz ve nekrozu indüklemektedir (49).

Bu çalışmada ratlara subkutan yolla Cerulein verilerek akut pankreatit oluşturulmuş ve Erdosteine uygulaması ile pankreas dokusunda oluşan değişiklikler incelenmiştir. Erdosteine Grup 3'teki ratlara 10 mg/kg dozunda orogastrik yol ile 3

gün süre ile verilmiş ve sonuçların değerlendirilmesinde pankreas dokusundaki ödem, inflamasyon, nekroz çeşitleri ve vakuolizasyon incelenmiştir. Bu parametreler pankreatitin şiddeti ile ilgili olarak bizlere fikir verebilecek değerlerdir.

Cerulein Grup 2 ve Grup 3 'teki ratlara birer saat ara ile 6 kez toplam 80 µg/kg olacak şekilde verilmiştir. Grupların tümünde 24 saat sonra ratların periferik venlerinden kan alınmış ve amilaz ve lipaz değerlerine bakılmıştır. Cerulein verilen ratlarda amilaz ve lipaz değerleri akut pankreatitin kanıtı olarak yüksek bulunmuştur. Bizle burada ceruleinin krinofaji neticesinde yaygın inflamasyon ile erken dönemde pankreas doku ödemi, asiner hücrelerin vakuolizasyonu ve yoğun lökosit infiltrasyonuna neden olarak akut pankreatit oluşturduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuç pankreas doku kesitlerinin histopatolojik olarak incelenmesi ile Grup 2'deki ratlarda ödem, inflamasyon, asiner nekroz, yağ nekrozu ve vakuolizasyon skorlarının diğer gruplara nazaran oldukça yüksek olarak elde edilmesine de neden olmuştur.

Akut pankreatitin etyolojisi multifaktöryeldir. Ancak diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi reaktif oksijen türlerince oluşturulan son ortak yolağın eşlik eden doku yıkımı ve akut pankreatitin başlangıç ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Antioksidan savunmayı aşan ve kendi kendini devam ettirir özellikte artmış SOR üretimi baskın olarak aktive haldeki lökositlerde meydana gelmektedir. Bir kez üretilince SOR çeşitli inflamatuvar olayları tetikler ve mikrosirkülasyonu bozarak mikrovasküler bütünlüğü zedeler. Sonuç olarak kapiller permeabiliteyi artırarak sıvı transüstasyonu oluşturur. Pankreası infiltre eden nötrofillerin SOR yolu ile asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin patolojik aktivasyonuna yardım ettiği gösterilmiştir (48). Böylece pankreasta ödem ve inflamasyon oluşur. Bu etiyolojik faktörler temel olarak incelendiğinde SOR tarafından tetiklenen inflamatuvar olayların herhangi bir şekilde engellenmesinin akut pankreatit oluşumunu önleyebileceği fikri doğmaktadır. Bu durum bizlere antiinflamatuvar bir farmakolojik ajan olan ve kliniklerde yaygın olarak kullanılan Erdosteine kullanımı ile akut pankreatit oluşumunun önüne geçilebileceği tezini düşündürmüştür. Temel olarak Erdosteine kronik obstruktif akciğer hastalarının tedavisi amacıyla geliştirilmiş bir ajandır. Erdosteine temel etkileri başlıca mukolitik ve mukokinetik özelliklerine dayanmaktadır. Bunlara ek olarak Erdosteine mukus

üretimini ve oluşan mukusun yapışkanlığını mukosilyer transportu artırmak yoluyla kontrol etmektedir. Erdosteinin aktif metabolitleri ile serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyerek antioksidan etki meydana getirdiği bilinmektedir. Erdosteinin Metabolit P'inin nötrofillerde nitrik oksit, süperoksit ve peroksinitrit üretimini inhibe ettiği uzun yıllardır bilinmektedir (44). Aslında Erdosteinin muhtemel etki mekanizmasının bazı inflamatuvar mediatörler ve proinflamatuvar sitokinleri inhibe etmesi ve bu sayede hücre membran hasarına yol açabilecek oksidatif stresi önleyebilmesi olduğu fikri yaygın olarak kabul görmektedir. Erdosteine dokuda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktivitelerini arttırmakta, hızlandırılmış SOR birikimini önlemekte ve hücre koruyucu antioksidan mekanizmayı arttırmaktadır. Bizler Erdosteinin bu olumlu etkilerinin ratlarda cerulein ile oluşturulan akut pankreatit tablosunun düzelmesine neden olduğunu düşünmekteyiz. Burada Erdosteine cerulein ile meydana gelen pankreatik dokudaki lökosit infiltrasyonu, lipit peroksidasyonu, elastaz aktivitesi, SOR salınımı ve sonuçta ortaya çıkan hücre apoptozisi önemli oranlarda azaltarak akut pankreatit tablosunun gerilemesine neden olmuştur. Ratların pankreatik dokularının histopatolojik olarak incelenmesi neticesinde Erdosteine kullanılan Grup 3'teki ratlarda pankreasta ödem, inflamasyon, asiner nekroz, yağ nekrozu ve vakuolizasyon skorlarının sadece cerulein kullanılan Grup 2'deki ratlara nazaran oldukça azalmış olduğunun tespit edilmesi ile çalışmamızın genel sonuçlarının doğruluğu histopatolojik olarak teyit edilmiştir. Bizler cerulein kullanımı ile ratlarda genel manada bir çeşit oksidatif stres meydana geldiğini ve Erdosteinin bu duruma neden olan mekanizmaları antioksidan aktivitesi ile engelleyerek sonuçta akut pankreatitin şiddetini azalttığını düşünmekteyiz.

Erdosteinin akut pankreatit şiddetinde yaptığı azalmanın bir diğer kanıtı da serum amilaz ve lipaz değerlerinde oluşan azalmalar olarak Grup 3'teki ratlarda tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu azalmanın Erdosteine kullanımı ile histopatolojik olarak elde edilen olumlu sonuçları desteklediği görülmektedir.

Aslında Erdosteine kullanımı ile akut pankreatit tablosunda görülen düzelmenin akut pankreatitin oluşumunun mu önlendiği yoksa oluşan akut

pankreatitin Erdosteine tarafından mı iyileştirildiği sorusu halen tam olarak açıklık kazanmamıştır. Erdosteinein SOR miktarlarında yapmış olduğu azalma ve antioksidan aktivitesinin akut pankreatit oluşumunu başlangıç aşamasında engellemesi daha fazla etkin gibi gözükmektedir. Bununla beraber antiinflatuar etkinin oluşan akut pankreatit tablosunun iyileşmesine neden olabileceğini de düşünmekteyiz.

Hayashi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Erdosteine' in ratlarda nötrofil infiltrasyonunu önleyerek ve oksidatif patlamayı baskılayarak antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (50). Buna göre pankreatitli ratlarda Erdosteine inflamasyonu azaltmaktadır. Bunun nedeni olarak Erdosteine'in lipid peroksidasyonunu direkt serbest radikal temizleyici özelliği ile azaltması düşünülmektedir. Bu durum lipid peroksidasyonunun son ürünü olan Malondialdehit (MDA) seviyesinin Erdosteine verilerek azaltılmasıyla gösterilmiştir (51).

Bir başka çalışmada Fadillioglu ve arkadaşları tarafından ratlarda eritrosit ve plazmada oksidan (NO) ve antioksidan durum (SOD, GSH-Px, katalaz) ile doksurobisin toksisitesine karşı Erdosteine tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada Erdosteine 10 mg/kg/gün dozunda uygulanmış ve sonuç olarak doksurobisin uygulanmasının eritrositlere ilave olarak plazmada lipid peroksidasyonunun artışına neden olduğu ve Erdosteine tedavisinin bilhassa SOD, GSH-Px, katalaz gibi antioksidan enzimlerin oksidatif hasarlarının önlenmesine yardım ettiği tespit edilmiştir (52). Bütün bu veriler Erdosteinein ratlarda çeşitli oksidatif stres durumlarında koruyucu etkisi olduğunu vurgulamaktadır (53).

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada deneysel akut pankreatit oluşturulan ratlarda Erdosteinin pankreas dokusuna olan etkileri incelenmiştir. Cerulein ile ratlarda ağır pankreatit oluşturulmuş ve Erdosteine kullanımı ile pankreatit şiddeti hafiflemiş olarak bulunmuştur. Pankreas dokusunun histopatolojik incelemesi sonucunda ratlarda pankreasın ödem, inflamasyon ve nekrozunun Erdosteine ile engellenebileceği gösterilmiştir. Erdosteinin bu koruyucu etkisinin pankreasta lökositlerin birikimini inhibe etmesi, çeşitli kemokinlerin üretim-salınımının ve SOR oluşumunun engellenmesi veya bunların ortamdaki eliminasyonu ile olabileceği düşünülmektedir. Bizim verilerimiz ışığında Erdosteinin akut pankreatit tedavisinde kullanılabilecek bir farmakolojik ajan olabileceği ve diğer teröpatik ajanlarla birlikte özellikle erken dönemde verilebileceği mantıklı bir sonuç olarak ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen Erdosteinin pankreatit tedavisi protokolü içerisinde kesin bir teröpatik ajan olup olmadığının gösterilebilmesi için daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1- Zinner M, Stanley W. Acute pancreatitis Ed: Zinner M, Maingot abdominal operasyonlar. pp. 939–1055, İstanbul, 2006.

2- Alhan E, Kalyoncu NI, Kural BV, Erçin C. Effects of melatonin on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Z Gastroenterol.* 2004;42:967–72.

3- Banks PA, Freeman ML: Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:2379–2400.

4- Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:5043–51.

5- Skandalakis J, Panajiotis N, Weidman T. A. Pankreas. Ed: Skandalakis J, Skandalakis Cerrahi Anatomi. pp.1153–228, Ankara, 2008.

6- Ster ML. Exocrine Pancreas. Ed: Elsevier Saunders, Sabiston Textbook of Surgery. Townsend CM Philadelphia pp.1643–78, 2004.

7- Schwartz S, Shires GT, Spencer FC. Pankreas, Ed: Schwartz S, Principles of Surgery. pp. 1489–521, Ankara, 2008

8- Akut pankreatit modelleri, Pratik Uygulama. 4.Ulusal Deneysel Cerrahi Kongresi, s.112–5, Ankara, 2007

9- Sayek İ. Pankreas. Ed: Sayek İ, Temel Cerrahi. pp.1401–35, Ankara, 2004

10- Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. Ed: Sabiston DC. Sabiston Textbook of Surgery. pp. 116–25, Philadelphia: W.B. Saunders, 2001

11- Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Arch Surg 1993;128: 586–90

12- Lerch MM, Adler G. Experimental animal models of acute pancreatitis. Int J Pancreatol 1994;15–159

13- Sodeman WA, Sodeman TM. Pathophysiology of the pancreas. Ed: WA Sodeman Pathologic physiology mechanism of disease. pp. 922-63, Philadelphia, 1985.

14- 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: 2273-84.

15- Balthazar J, Robinson D. Acute Pancreatitis: Value of CT in Establishing Prognosis. Abdominal and Gastrointestinal Radiology. 1990;174:331–6.

16- Balthazar EJ, Lutzker S. Radiological signs of acute pancreatitis. CRC Crit Rev Clin Radiol Nucl Med. 1976;7:199–242.

17- Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. World J Surg 1997;21: 136-42

18- Imrie CW. Medical treatment of acute pancreatitis. Gastroenterology 1978;75: 766-7

19- Triantopoulou C, Lytras D. Computed tomography versus Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score in predicting severity of acute

pancreatitis: a prospective, comparative study with statistical evaluation. *Pancreas* 2007;35: 238-42

20- Chatzicostas C, Roussomoustakaki M. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *J Clin Gastroenterol* 2003;36: 253–60.

21- Bonham M, Abu-Zidan F, Simovic M, Winsodor J. Gastric intramucosal pH as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1997;84:1670–4.

22- Mentula P, Kylanpaa M, Kemppainen E, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patient with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005;92:68–75.

23- Anastasi A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experientia* 1967;15:699–704.

24- Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klin Deney Cerrah Derg* 1997;5:185–198.

25- 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.

26- Watanabe O, Baccino M, Steer ML, Meldorasi J. Supramaximal cerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell. Early morphological changes during development of acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1984;246:457–67.

27- Satio I, Hashimoto S, Saluja A, Steer ML. Intracellular transport of pancreatic zymogens during cerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* 1987;251:517–26.

28- Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med* 1987;316:144–50.

29- Manuel A; Manso PD, Jose I, San R. Cerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1992;37:364–68.

30- Baxter JN, Jenkins SA. Effect of somatostatin and a long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg* 1985;72:382–85.

31- Adler G, Hupp T, Kern HF: Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat. *Virchows Arch Path Anat Histol* 1979; 382:31-36.

32- Willemer S, Ellsasser HP, Adler G. Hormone induced pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992;24:29-39.

33- Titti G, Lizzio A, Temrini C, Negri P. A controlled multicenter pediatric study in the treatment of acute respiratory tract diseases with the aid of a new specific compound, erdosteine. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000;38(8):402–7.

34- Dechant KL and Noble S. Erdosteine. *Drugs* 1996; 52: 875–81.

35- Braga PC, Dal Sasso M, Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittel for schung* 2000;50: 739–46.

36- Bolser DC. Evidence-based clinical practice guidelines: Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129: 238- 49.

- 37- Dal Negro RW. Erdosteine: Antitussive and anti-inflammatory effects. *Lung*. 2008; 186 Suppl 1:S70–3
- 38- Moretti M, Marchioni CF. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol Res*. 2007;55(4):249–54.
- 39- Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990;31:1138–43.
- 40- Schmidt J, Rattner D, Lewandrowski K. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992; 215: 44–56.
- 41- Pereda J, Sabater L, Aparisi L. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem*. 2006;13(23):2775–87.
- 42- Gough DB, Boyle B. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis. *Br J Surg* 1990;77:1256–9.
- 43- Nonaka A, Manabe T, Tamura K. Organ specific ESR features in Mouse main organ and ESR application to the model of pancreatic disorders. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990;2:169–73.
- 44- Schoenberg MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1306–14.
- 45- Guice KS, Oldham KT. Neutrophil-dependent, oxygenradical mediated lung injury associated with acute pancreatitis. *Ann Surg* 1989;210:740–7.
- 46- Chardavoigne R, Asher A, Bank S. Role of reactive oxygen metabolites in cardiopulmonary changes of acute hemorrhagic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1581–4.

47- Braganza JM. The evolution of pancreatitis. The pathogenesis of pancreatitis. 1991;19–23.

48- Tsai K, Wang SS, Chen TS, Kong CW. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. Gut 1998; 42:850–5

49- Aboutwerat A, Pemberton PW, Smith A, Burrows PC. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis. Biochimica et Biophysica Acta 2003;1637:142–50.

50- Hayashi K, Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Protective effect of erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. J Pharm Pharmacol 2000;52(11):1411–16.

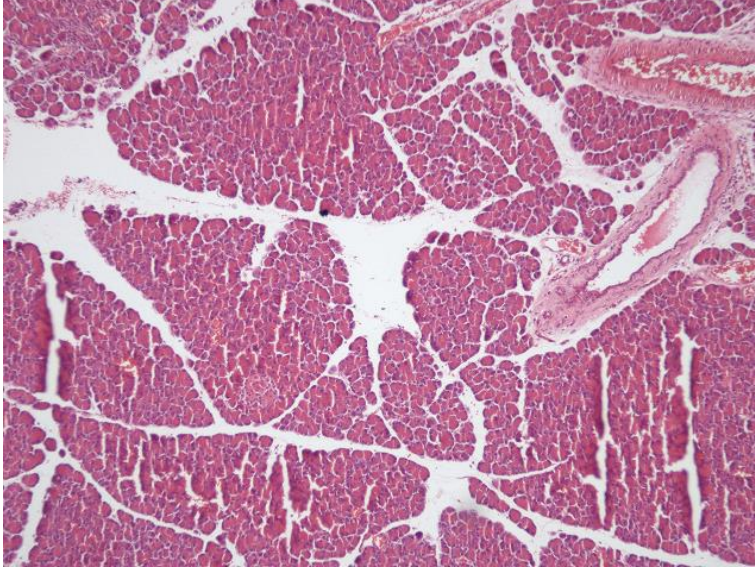
51- Nadiger HA, Mathew CA, Sadasivudu B. Serum malanodialdehyde levels in cigarette smokers. Atherosclerosis 1987;64(1):71–3.

52- Fadillioglu E, Erdogan H. Effects of erdosteine treatment against doxorubicin-induced toxicity through erythrocyte and plasma oxidant/antioxidant status in rats. Pharmacol Res 2003;47(4):317–22.

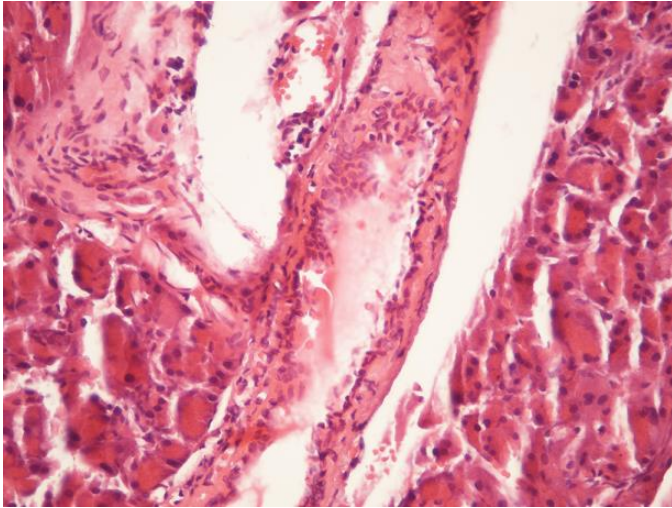
53- Turgut F, Çarlıoğlu A, Alkan R. Erdosteinin Diyabetik Ratlarda Böbrek Hasarı Üzerine Koruyucu Etkisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2010;19(39):157-61.

8. EKLER

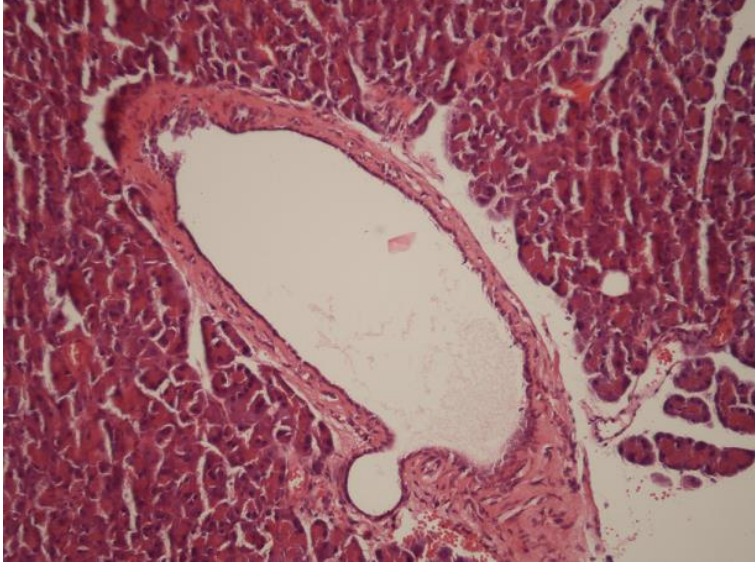
Resim 6. Normal pankreas dokusu (HE x 40, Grup 1).



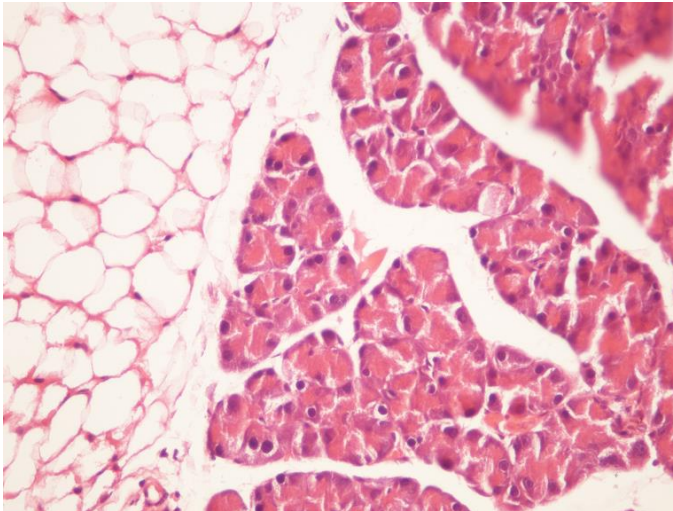
Resim 7. Pankreas dokusunda şperiduktal alanlarda yoğun inflamasyon ve ödem görülmektedir (HE x 400, Grup 2).



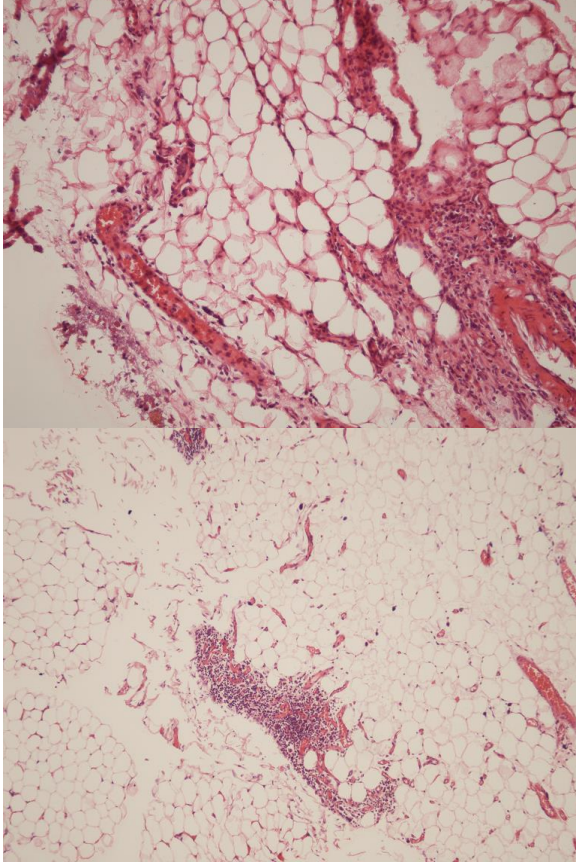
Resim 8. Pankreas dokusunda ödem gözlenmekte ancak inflamasyon görülmemektedir (HE x 200, Grup 3).



Resim 9. Pankreas dokusunda nekrotik alanlar ve normal asiniler görülmektedir (HE x 400, Grup 2).



Resim 10. Pankreas dokusundaki yağ nekrozu alanları görülmektedir (HE x 100 ve HE x 200, Grup 2 ve Grup 3)



Resim 11. Pankreas dokusunda fokal vakuolizasyon alanları görülmektedir (HE x 400, Grup 2).

