

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RESOLVİN D1'İN RATLARDA CERULEİN İLE OLUŞTURULAN AKUT
PANKREATİTE VE BAĞLI AKCİĞER HASARI ÜZERİNE ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

Dr. Demet SÜMER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Fatma Ayça GÜLTEKİN**

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

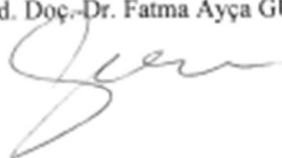
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Resolvin D1'in Ratlarda Cerulein İle Oluşturulan Akut Pankreatite ve Bağlı Akciğer Hasarı Üzerine Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Demet SÜMER

Tez Savunma Tarihi: 28/01/2014

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Fatma Ayça GÜLTEKİN



Doç. Dr. Altınur EMRE
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Öge TAŞÇILAR
Üye



Doç. Dr. Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK
Üye



UYGUNDUR

28/01/2014



Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan



TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim süresince cerrahi bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Fatma Ayça GÜLTEKİN'e, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa CÖMERT'e, Doç. Dr. Öge TAŞCILAR'a, Doç. Dr. Bülent UÇAN'a, Doç. Dr. Ali Uğur EMRE'ye, Doç. Dr. Güldeniz Karadeniz ÇAKMAK'a, Doç. Dr. Oktay İRKÖRÜCÜ'ye, Doç. Dr. Kemal KARAKAYA'ya beraber çalışmaktan kıvanç duyduğum asistan arkadaşlarım Op. Dr. Mustafa SATIR'a, Op. Dr. İlhan TAŞDÖVEN'e, Dr. Metin VARLI'ya, Dr. Selçuk ÖZKAN'a, Dr. Ali GENÇOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel analizinde katkılarını sunan Yrd. Doç. Dr. Fürüzan Köktürk'e, histopatolojik incelemesini yapan Doç. Dr. Burak Bahadır'a, biyokimyasal ölçümlerinde katkı sağlayan Yrd. Doç. Dr. Ümmühani Özel Türkçü'ye, birlikte çalışma fırsatı bulduğum Genel Cerrahi ABD bünyesinde yer alan servis, ameliyathane, poliklinik, yoğun bakım ve endoskopi ünitesinde görev yapan yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, hiçbir özveriden kaçınmayan, her zaman yanımda ve arkamda olan canım annem, canım babam ve canım kardeşime sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Demet Sümer
Zonguldak, 2013

ÖZET

Demet Sümer “Resolvin D1’in ratlarda cerulein ile oluşturulan akut pankreatite ve bağlı akciğer hasarı üzerine etkisi” Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013.

Giriş-Amaç: Akut pankreatit (AP) inflamatuvar bir hastalıktır. Masif inflamasyon ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinler, proteazlar ve reaktif oksijen ürünlerinin etkisi ile artmaktadır. Tüm bu maddelerin dolaşıma katılmaları ile çoğu zaman sistemik komplikasyonlar ortaya çıkar, özellikle akciğer hasarı görülür. Resolvin D1 (RvD1) kuvvetli anti-inflamatuvar etkilidir, özellikle polimorfonükleer lökositlerin aktivitelerini sınırlar ve fonksiyonlarını düzenler. Biz bu çalışmada RvD1’in AP ve buna bağlı olarak ortaya çıkan akciğer hasarı üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ratlar (30 adet) üçerli gruplara ayrıldı, 1) Kontrol grubu 2) cerulein ile indüklenen AP grubu 3) AP oluşumunu takiben RvD1 ile tedavi edilen RvD1 grubu. Ratlara intraperitoneyal (ip) olarak salin veya cerulein (50 µg/kg) içeren salin solüsyonu 5’er saatlik aralar ile uygulandı. RvD1 (100 ngr/kg) en son cerulein uygulaması ve 24 saat sonrasında ip olarak uygulandı. RvD1 enjeksiyonunun 24 saat sonrasında histopatolojik ve biyokimyasal analizler için tüm ratlar sakrifiye edildi.

Sonuçlar: Pankreatit gelişimi AP grubunda artan plazma lipaz değeri ile gösterilmiştir. RvD1 tedavisinin yükselen plazma lipaz seviyesini azalttığı tespit edilmiştir. AP grubunda plazma TNF- α ve IL-1 β seviyeleri ciddi olarak yükselmiş RvD1 enjeksiyonu sonrası seviyeleri azalmıştır. MDA seviyesi ve MPO aktivitesi pankreas ve akciğer dokusunda ölçülmüş ve AP grubunda Kontrol grubuna göre ciddi oranda artış saptanmıştır. RvD1 tedavisi MDA seviyesini ve MPO aktivitesini önemli oranda azaltmıştır. Cerulein verilen ratların pankreas dokusu intraasiner septalarında yüksek skora yol açan ödematöz genişleme görülmüştür. RvD1 tedavisinin pankreası hasardan koruduğu histolojik analiz skorunu azaltması ile gösterilmiştir. AP grubunda akciğer dokusunun histolojik incelemesinde ortaya çıkan hasar ödem ve lökositlerin infiltrasyonu ile gösterilmiştir. RvD1 tedavisi ile akciğer hasarı skoru azaldığı tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışma RvD1’in AP’in etkilerini ve AP’e bağlı gelişen akciğer hasarını engellediğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Resolvin D1, Akut pankreatit, Oksidatif stres

ABSTRACT

Demet Sumer “Effects of Resolvin D1 in Cerulein-Induced Acute Pancreatitis and Associated Lung Injury in Rats” Bulent Ecevit University Faculty of Medicine. Thesis in General Surgery, Zonguldak 2013.

Introduction-Purpose: Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory disease. The massive inflammatory reaction exacerbates damage by secretion of proinflammatory cytokines with subsequent release of proteases and reactive oxygen species. Subsequent entry of those into the systemic circulation always lead to multi-organ complications; especially lung injury. Resolvin D1 (RvD1); exerts potent anti-inflammatory, specifically, limit the actions of polymorphonuclear leukocytes and regulate leukocyte functions. The aim of this study was to examine the effect of RvD1 on AP and associated lung injury.

Material and Methods: Rats (n=30) were randomly divided into 3 groups; 1) control group; 2) cerulein-induced AP group 3) cerulein-induced AP with RvD1 treatment group. Animals were given hourly intraperitoneal (ip) injections of normal saline or saline containing cerulein (50 µg/kg) for five h. RvD1 (100 ng/kg) was administered after and 24 h after last cerulein injections. Rats were sacrificed 24 hours after RvD1 injection, blood and tissues samples were harvested for biochemical and histopathological analysis.

Results: Pancreatitis was manifested by significant rise in plasma lipase activity in AP group. RvD1 treatment reduced increase in plasma activity of lipase. In AP group serum levels of TNF- α and IL-1 β were significantly elevated, whereas administration of RvD1 reduced the increase. MDA levels and MPO activity was measured in lung and pancreatic tissue samples. In the AP group those were significantly higher compared to the control group. After RvD1 treatment MDA levels and the MPO activity were significantly lower in the RvD1 group than AP group. Pancreatic sections from cerulein-administered rats revealed edematous expansion of interacinar septae thus received significantly high scores. Treatment with RvD1 protected the pancreas from histological damage, as indicated by low histological scores. In AP group histological examination of lung sections revealed tissue damage characterized by edema and inflammatory cell infiltrate. RvD1 treatment resulted in reduction in lung injury scores.

Conclusion: The present study has shown that RvD1, could prevent acute pancreatitis effects and AP associated lung injury

Key Words: Resolvin D1, Acute Pancreatitis, Oxidative stress

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ	xi
RESİM DİZİNİ	xii
GRAFİK DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsidans	3
2.2. Etiyoloji.....	3
2.2.1. Safra taşları (Biliyer pankreatit).....	3
2.2.2. Alkolizm (Alkolik pankreatit).....	4
2.2.3. Postoperatif pankreatit	5
2.2.4. Travma	5
2.2.5. Hiperlipidemi	5
2.2.6. Hiperkalsemi	6
2.2.7. Ailevi pankreatit.....	6
2.2.8. Protein eksikliği	6
2.2.9. İlaçlar.....	7
2.2.10. Obstrüksiyon	7
2.2.11. Peptik ülser.....	7

2.2.12. Diğer etiyolojik faktörler.....	7
2.2.13. İdiopatik pankreatit	8
2.3. Patogenez	10
2.4. Akut Pankreatit Patogenesizde Rol Oynayan Sitokinler	13
2.5. Komplikasyonlar	15
2.5.1. Lokal komplikasyonlar.....	15
2.5.2. Sistemik komplikasyonlar	16
2.5.3. Akciğer komplikasyonları.....	17
2.6. Akut pankreatitin Serum Belirteçleri	21
2.6.1. Serum Amilaz.....	21
2.6.2. Serum Lipaz	22
2.7. Akut Pankreatitte Etkinliği Araştırılan Serum ve Doku Belirteçleri.....	22
2.7.1. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)	22
2.7.2. İnterlökin 1 beta (IL-1 β)	23
2.7.3. Myeloperoksidaz (MPO).....	24
2.7.4. Malondialdehit (MDA)	24
2.8. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri	24
2.8.1. Akut Pankreatitin Non-invaziv Modelleri.....	24
2.8.2. Akut Pankreatitin İnvaziv Modelleri.....	26
2.9. Cerulein.....	28
2.10. Resolvin D1	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Deneklerin Hazırlanması.....	32
3.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması.....	32
3.3. Yöntem.....	32
3.4. Örneklerin Alınması.....	33

3.5. Biyokimyasal Analizler.....	34
3.5.1. Serum Lipaz	35
3.5.2. Serum Tnf- α	35
3.5.3. Serum IL-1 β	35
3.5.4. Doku MDA	35
3.5.5. Doku MPO	35
3.6. Histopatolojik Değerlendirme.....	36
3.7. İstatistiksel İnceleme.....	37
4. BULGULAR.....	39
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	39
4.1.1. Serum lipaz düzeyleri.....	39
4.1.2. Serum TNF- α ve IL-1 β düzeyleri.....	40
4.1.3. Pankreas dokusu MDA ve MPO değerleri.....	42
4.1.4. Pulmoner doku MDA ve MPO değerleri	44
4.2. Histopatolojik İnceleme Verileri.....	46
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER.....	78
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	78

SİMGE VE KISALTMALAR

AAH	: Akut Akciğer Hasarı
AP	: Akut Pankreatit
ARDS	: Adult Respiratuar Distress Sendromu
AT-RvD1	: Aspirin ile Tetiklenen Resolvin D1
COX-2	:Siklooksijenaz Enzimi iki
CRP	: C Reaktif Protein
DHA	: Doksaheksaenoik Asid
ELAM-1	: Endoteliyal Lökosit Adezyon Molekülü bir
EPA	: Eikosapentaenoik Asid
ERCP	: Endoskopik Retrograt Kolanjiopankreatografi
ICAM-1	:İnterselüler Adezyon Molekülü bir
IL	: İnterlökin
INOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit
LOX	: Lipooksijenaz
LPS	:Lipopolisakkarit
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleks
MOYS	: Multiorgan Yetmezliği
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler
PAF	: Platelet Aktive Edice Faktör
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
RNA	:Ribonükleik Asit
RvD1	: Resolvin D1
SIYS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SLE	:Sistemik Lupus Eritomatozus
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TNF α	: Tümör Nekrosiz Faktör Alfa
VCAM-1	: Vasküler Endoteliyal Hücre Adezyon Molekülü bir

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Pankreatik enzimler	11
Şekil 2. Normal alveol ve ARDS 'na bağlı hasarlanmış alveol (89)	20
Şekil 3. Rv D1'in biyokimyasal sentez basamakları ve formülü (165)	31

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Akut Pankreatit 'te Etiyolojik Faktörler.....	9
Tablo 2. Akut Pankreatit'in Komplikasyonları (82)	17
Tablo 3. Histopatolojik pankreas dokusu hasar skorlaması	37
Tablo 4. Serum lipaz, TNF- α , IL-1 β inceleme sonuçları	42
Tablo 5. Pankreas dokusu MDAve MPO değerleri.....	44
Tablo 6. Akciğer dokusu MDAve MPO değerleri	46
Tablo 7. Ratlara ait Histopatolojik inceleme sonuçları	49

RESİM DİZİNİ

Sayfa

Resim 1. A)Ratlara kas içi ketamin uygulaması. B)Anestezisi altındaki denek.	33
Resim 2. A) Kontrol Grubu pankreas dokusu B) Kontrol Grubu akciğer dokusu C) AP Grubu pankreas dokusu D) AP Grubu akciğer dokusu E) RvD1 Grubu pankreas dokusu F) RvD1 Grubu akciğer dokusu	34
Resim 3. Pankreas dokusu histopatolojik kesitleri A) Kontrol grubu normal pankreas dokusu (normal asiner yapısı ve langerhans adası görölmektedir) B) AP grubu C) RvD1 grubu.....	48
Resim 4. Akciğer dokusu Histopatolojik kesitleri A) Kontrol grubu B) AP grubu C) RvD1 grubu	49

GRAFİK DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik 1. Gruplardaki serum lipaz değerleri	40
Grafik 2. Gruplardaki serum TNF- α değerleri	41
Grafik 3. Gruplardaki serum IL-1 β değerleri.....	42
Grafik 4. Gruplara göre doku Pankreatik-MDA verileri.....	43
Grafik 5. Gruplara Göre doku Pankreatik-MPO verileri	44
Grafik 6. Gruplara göre doku Pulmoner-MDA verileri	45
Grafik 7. Gruplara göre doku Pulmoner MPO değerleri	46
Grafik 8. Gruplara pankreatik ödem skoru verileri.....	47
Grafik 9. Gruplara göre akciğer hasarı skoru değerleri	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP); tüm dünya coğrafyasında insidansı farklılık gösteren pankreas bezi inflamasyonudur. AP, bilim ve teknolojiye tüm gelişmelere rağmen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). Son yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre insidansı yüksek bir hızla artarken ölüm oranları sabit kalmaktadır (2-4). AP klinik olarak akut başlayan karın ağrısı, kan ve idrarda yükselen pankreatik enzimler ile karakterize bir hastalıktır. Patolojik bulgular hafif intersitisyel ödemden, ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar geniş bir spektrum sergileyebilir. Aynı şekilde klinik bulgular, müphem karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik bozukluklar ve sepsise kadar varabilen değişik derecelerde ortaya çıkabilir (5). AP’te, erken mortalite ve yüksek morbiditenin sebebi sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS) ve bağlı multiorgan yetmezliği (MOYS) olurken geç dönem mortaliteden sepsis sorumludur (6). Erken ölümler (ilk iki haftada) tüm AP’e bağlı ölümlerin %5-50 sini oluşturmaktadır (7). Kısa dönem mortalite sebeplerinin başında solunum sistemi komplikasyonları gelmektedir (5).

Patolojik olarak pankreas; inter ve intra lobüler ödem, yağ nekrozu ve lökosit infiltrasyonu ile ödemlenir; nötrofil infiltrasyonu da intersitisyel alanda görülür ve pankreatik duktus, asinüsler ilerler. Pankreatik inflamasyon sırasında hasara uğramış hücreler ve sistemik immün hücreler tarafından bir takım sitokinler salgılanır. Interlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) vb. başlıca bilinen sitokinlerdir (8). Bu sitokinler, kapiller permeabilityi, lökosit adhezyonunu ve ekstrasvazasyonunun artırarak AP’in ağırlaşmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına neden olur (9). Ayrıca serbest oksijen radikalleri (SOR) AP’in ve pulmoner komplikasyonlarının oluşumunda ve progresyonunda önemli bir faktör olarak suçlanmışlardır (10-11).

AP tedavisinde iyi orkestra edilmiş inflamatuvar yanıtın fizyolojik olarak rezolüsyonu esastır. Bu nedenle de akut inflamasyonun sonlandırılmasındaki mediatörlerin anlaşılması önem kazanmaktadır. Resolvin D1 (RvD1) esansiyel yağ asidi olan doksaheksaenoik (DHA) asitten sentez edilen bir mediatördür. Bu yeni kimyasal mediyatör inflamasyonun çözülme aşamasında endojen olarak üretilmekte ortamdaki eksudada bulunmaktadırlar (12). RvD1 inflamasyonun şiddetini

azaltmakta ve bunu rezolüsyon sırasında, ortamda bulunan kemokinlere, apoptik nötrofillere ve T-hücrelerine etki ederek yapmaktadır (12).

Biz, bu çalışmada öncelikle ratlarda cerulein kullanarak akut ödematöz vasıfta pankreatit oluşturmayı, ödematöz pankreatitte bağlı oluşabilecek solunum sistemi komplikasyonlarını incelemeyi ve RvD1'in hem AP hem de AP'e bağlı solunum sistemi komplikasyonları üzerine etkinliğini biyokimyasal ve histopatolojik olarak ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans

AP insidansı üzerine en sık çalışma yapan ülke İngiltere’de hastalık sıklığında 1960’lardan 1980’lere 10 kat artış saptanmıştır (13). Günümüzde İngiltere’de hastalık insidansı milyonda 21-283 olgu arasında değişirken tüm karın ağrısı sebebi ile yatışların %3’ünden sorumlu tutulmaktadır (14). Amerika’da her yıl 300,000 olgu olarak karşımıza çıkmakta, %20 ile %30 oranında geçirilen ağır AP atakları her yıl 3000’den fazla insanın ölümüne yol açmaktadır (15). Dünya geneline baktığımızda insidans her yüzbinde 4,9-35 arasında değişmektedir (16). Tanı ve tedavide kaydedilen yeni gelişmeler sayesinde AP mortalitesi azalmakla beraber ilk iki haftalık periyotta mortalite SIYS ve MOYS bağlıyken iki hafta sonrasında daha çok sepsis ve komplikasyonlarına bağlı olmaktadır (17-18). AP sebebi ile yatırılan hastaların genel mortalitesi %10’ken şiddetli pankreatitte oran %30’lara çıkmaktadır (19) ve MOYS geliştiğinde mortalite %47’ ye varmaktadır (17).

2.2. Etiyoloji

AP gelişimindeki en sık nedenler; safra taşları, alkolizm, travma, geçirilmiş operasyon ve çeşitli invaziv girişimlerdir. Çoğu araştırmada safra yolu hastalıkları ve kronik alkolizm, pankreatit vakalarının %75-90’ından sorumludur. Olguların az bir yüzdesini hiperkalsemi, hiperlipidemi, genetik yatkınlık gibi faktörler oluşturmaktadır (20,21). AP’in etiyolojik nedenleri Tablo 1’de verilmiştir.

2.2.1. Safra taşları (Biliyer pankreatit)

Biliyer traktüs hastalıklarının pankreatite yol açma mekanizmaları bütünüyle aydınlatılmış değildir. Biliyer taşlarla pankreatik kanal akımının tıkanabileceği anlaşıldıktan sonra, pankreas kanalına safra reflüsünün akut pankreatite yol açabileceği ileri sürülmüştür. Buradan geliştirilen ortak kanal teorisinde, fizyolojik mekanizma, safra taşı ile tıkanmış bir ortak kanal nedeni ile safranin pankreas

kanalına reflüsü esasına dayanmaktadır. Ancak opere edilen hastaların yalnızca %5-8'inde ampullada yerleşmiş bir taş saptanabilmiştir. Ayrıca anatomik çalışmalarda, safra taşının Wirsung ve Koledok kanallarında tıkanıklık oluşturmadan yerleşerek sadece dış akımı engellediği uygun uzunluktaki bir ortak kanal, ancak küçük bir hasta grubunda saptanabilmiştir (22,23). Pankreas salgı basıncı daima safra basıncından yüksek olup distal tıkanıklarda akımın yönü pankreastan safra yollarına doğrudur. Ayrıca son çalışmalar, safra tuzlarının pankreas enzimlerini aktive etmediğini, AP'ı başlatmadığını, ancak pankreas kanalındaki mukoza bariyerini tahrip ederek, sindirim enzimleri gibi makro moleküllerin parankime diffüzyonunu sağladığını ortaya koymuştur (24,25). Biliyer pankreatitte öne sürülen bir başka teori, duodenal reflü teorisi. Buna göre, Ampulla Vateri'den geçen bir safra taşı sfinkterde hasar yapmakta ve duodenal sıvının pankreas kanalına geçmesine neden olmaktadır. Ancak, sfinkter etkinliğini azaltan ya da yok eden operasyonlardan sonra AP gelişiminin az olması bu teorinin önemini azaltmıştır. Çeşitli çalışmalarda AP geçiren olguların %80 kadarında, ilk 8 gün içinde gaitada safra taşları izole edilmiştir. Bu çalışmalar, pankreatit atağını başlatan faktörün ampulladan geçmekte olan safra taşı olduğunu kuvvetle desteklemektedir. Safra kesesi içindeki taşların sayısının çok olması, taşların boyutlarının küçük olması ve sistik kanalın geniş olması, koledokta taş bulunması, Koledok ile Wirsung Kanalları arasındaki açının geniş olması ve müşterek kanalın ortalama 5 mm'den uzun olması AP yönünden risk faktörüdür (26).

2.2.2. Alkolizm (Alkolik pankreatit)

Kronik alkolizm pankreatitin en önemli nedenlerindendir. Alkolün nasıl AP'e yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak pankreatitin, alkolün veya metabolitlerinden birinin direkt veya indirekt toksik etkisine bağlı oluşması olasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreatit olgularının yaklaşık %40'ında neden alkolizmdir. Alkolün oddi sfinkterinde spazm ve pankreatik salgıyı artırarak duktal hipertansiyona yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca pankreatik salgıda protein konsantrasyonunu artırdığı ve nidus oluşumuna yol açarak daha sonra kalsifikasyona neden olduğu da ileri sürülmektedir. İnatçı kusmalar, duodenal içeriğin pankreatik

kanallara regürjitasyonuna sebep olabilir. Hasta içkiyi bırakırsa akut ataklar önlenebilir. Fakat kalıcı kanal tıkanıklığı ve fibrozis nedeniyle parankim yıkımı devam eder (20).

2.2.3. Postoperatif Pankreatit

Çok sık görülmeyen, ancak tehlikeli bir postoperatif komplikasyon olarak karşımıza çıkar. Genel insidansı bütün operasyonlarda %1'den az olup, bu oran biliyer operasyonlarda %5-10'a çıkabilir. Morbidite ve mortalite oranları %25-40 olup, %50'ye kadar çıkabilir. Akut postoperatif pankreatitin birkaç olası nedeni vardır. Pankreas yakınlarında gerçekleştirilen operasyon, damarsal yapı hasarı, direkt pankreas hasarı veya pankreas kanallarında tıkanma yapabilir (27,28). Biliyer ağacın manipulasyonları predispozan bir faktör olarak görülürken, koledokoskopi, sfinkteroplasti aynı insidans görülmektedir (29). Endoskopik retrograt kolanjiyopankreatografi (ERCP) sonrası %2-10 arasında AP görülür (8). Lokal inflamasyon veya enfeksiyon da rol oynayabilir. Şok, hipoksi ve peritonit pankreatite katkıda bulunabilir ve pankreasa uzak operasyonlarda AP'in ortaya çıkmasında önemli bir faktör olabilir (30,31).

2.2.4. Travma

Travmanın AP'e neden olduğu bilinmektedir. Künt karın travmalarından sonra pankreatit görülme sıklığı yaklaşık %1-3 oranında olup bu vakalarda mortaliteyi tayin eden faktör eş zamanlı diğer karın içi organ yaralanmalarının yaygınlığıdır (26).

2.2.5. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi AP yapan sebepler içinde en sık görülen metabolik sebeptir. Trigliserid düzeyinin daha çok 1000 mg/dl'nin üzerinde olduğu, nadiren de 500 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda görülür. Özellikle alkolikler başta olmak üzere bazı hastalarda AP atakları sırasında geçici hiperlipidemi ortaya çıkmaktadır.

Primer hiperlipidemili bazı hastalarda da pankreatit, bu metabolik bozukluğun direkt bir sonucu olarak görülebilmektedir. Şilomikronların ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin arttığı bu durumlarda pankreatik lipaz tarafından çok fazla miktarda toksik yağ asiti serbestleşmekte ve pankreatik kapiller dolaşıma katılmaktadır. Primer lipid metabolizması bozukluklarında diyet kontrolü ardarda gelen pankreatit ataklarını ve diğer komplikasyonları azaltır (32). Pankreas lipazı; pankreas ve çevresinde yüksek miktarda bulunan trigliseridi serbest yağ asitlerine dönüştürür. Serbest yağ asitleri pankreas için toksik maddelerdir ve asini hücrelerini ve kapillerleri tahrip ederek AP'e yol açarlar. Östrojen verilen bazı kadınlarda ya da prostat kanseri nedeniyle orşiektomi yapılarak östrojen uygulanan erkeklerde ya da kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan hipertrigliseridemiden sonra ortaya çıkan AP'ler ile aynı mekanizmayla izah edilebilir.

2.2.6. Hiperkalsemi

Hiperparatiroidi ve diğer hastalıklarda görülen hiperkalsemi zaman zaman AP'e yol açabilir. Zamanla duktal kalkuluslar ve kronik pankreatit ortaya çıkar. Pankreatik sıvıdaki artmış kalsiyumun proteazların erken aktivasyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir (32).

2.2.7. Ailevi pankreatit

Bu olgularda ataklar genellikle çocuklukta başlar. Değişik derecelerde non-x dominant bir genetik defekt söz konusudur. Bu hastalardaki genetik defekt tripsinojen genindeki mutasyona bağlıdır. Çoğu hastada kalsifiye pankreatit kronikleşir ve pek çoğu ağrı nedeni ile operasyona ihtiyaç gösterirler. Ailevi pankreatitli hastalarda pankreas karsinomu daha sık görülür (32).

2.2.8. Protein eksikliği

Gıdalarla protein alınımının yetersiz olduğu topluluklarda pankreatit insidansı yüksektir. Bunun nedeni çok açık değildir (33).

2.2.9. İlaçlar

Bir takım ilaçlarla AP gelişimi arasında düşünüldüğünden daha sıkı bir ilişki vardır. En çok suçlanan ilaçlar; kortikosteroidler, östrojen içeren kontraseptifler, azotiopirin, tiazid grubu diüretikler, furosemid, 6-merkaptopürin, metildopa, sülfonamidler ve tetrasiklinlerdir. Östrojen kullanımıyla ilgili AP genellikle ilaca bağlı hipertrigliserideminin bir sonucudur (32).

2.2.10. Obstrüksiyon

Pankreatik kanalın kronik kısmi obstrüksiyonu yaralanmaya bağlı, enflamasyona bağlı ya da konjenital olabilir. Zamanla, tıkanmış kanalın drene ettiği parankim alanında fibröz doku gelişir ve kronik pankreatit ortaya çıkar. Benzer şekilde, AP atakları da görülebilir. Pankreas divisum obstrüktif pankreatite zemin hazırlıyabilir olguların %10' da görülebilir (34).

2.2.11. Peptik ülser

Peptik ülserin beze penetre olması sonucu, hiperamilazemi ve şiddetli lokalize ağrı ile seyreden çok sayıda AP olgusu bildirilmiştir. Burada tablo ciddi ve jeneralize olmayıp peptik ülserin tedavisi, pankreatit ataklarının tekrarını önlemektedir (22).

2.2.12. Diğer etiyolojik faktörler

AP'in ortaya çıkmasında vasküler tıkanıklık veya spazm da bir faktör olarak ileri sürülmüştür. Damarların ligasyonu ile deneysel olarak pankreatit meydana getirilmiştir. Kanal yolu ile duodenum veya safra yollarından enfeksiyon gelme olasılığı olmakla beraber, hematojen veya lenfatik yolla da taşınma mümkün olabilir. Ayrıca civardaki organların enfeksiyonunun da temas yolu ile pankreasa atlayabileceği düşünülebilir.

Metil alkol, çinko oksit, klorothiazid gibi toksik maddeler, pankreas hasarına yol açabilir. AP patogeneğinde otoimmün mekanizmaların da rolü olduğu ileri sürülmüştür. Kabakulak esnasında pankreatit görülebilmektedir.

Enfeksiyöz mononükleoz ve askariasis de etiyolojik faktörler arasındadır. Coxsackie-B virüsü, hepatit virüsleri, Salmonella grubu bakteriler, Streptokoklar, sfiliz, bakteriyel gıda zehirlenmeleri, kronik böbrek hastalıkları ve üremi, damar hastalıkları (periarteritis nodoza, arterioskleroz, malign hipertansiyon), obstrüktif kolon divertikülleri, dissekan aort anevrizması, orak hücreli anemi, diyabet koması, pankreas kanseri, SLE, karsinoid sendrom, mide kanseri, zehirli böcek ve akrep sokmaları, renal transplantasyon, karbonmonoksit zehirlenmesi, hipotermi ve elektrik şoku da etiyolojide yer almaktadır.

2.2.13. İdiopatik pankreatit

İdiopatik pankreatit, olguların yaklaşık %15'ini içerir, biliyer ve alkolik pankreatitlerden sonra üçüncü büyük grubu oluşturur. Bu olgularda pankreatite yol açabilecek herhangi bir etken saptanamaz (32). Yapılmış iki prospektif çalışmaya göre idiyopatik pankreatitli hastalarda %67-%74 mikrolithiazis bulunmaktadır. Lee ve arkadaşları idiyopatik pankreatitli 31 hastanın 23'ünde, Ross ve arkadaşları ise 51 hastadan 34'ünde ultrasonografik mikrolithiazis tespit etmişlerdir. Çalışma dahilindeki hastaların tümünde ilk yatış esnasında ultrasonografileri negatif olduğu görülmüştür. İdiopatik pankreatitli hastaların bir diğer grubunu ise oddi sfinkter disfonksiyonlu hastalar oluşturmaktadırlar. İdiopatik rekürren pankreatitlerde büyük oranda manometrik anormallikler saptanmıştır (32).

Tablo 1. Akut Pankreatit 'te Etiyolojik Faktörler

A. Sık Sebepleri	1. Biliyer sistem taşları 2. Alkol kullanımı 3. ERCP* ve endoskopik sfinkteretomi 4. İdiyopatik
B. Seyrek Sebepleri	1. Pankreatik kanalı tıkayan olaylar a. Tümör : pankretik veya periampuller b. Pankreatik divisium c. Ampuller stenoz d. Periampuller divertikül e. Penetre duodenum ülseri f. Afferent lup sendromu g. Paraziter obstrüksiyon (Ascaris, Clonorchis) 2. Enfeksiyonlar a. Kabakulak virüsü b. Coxackie Virüsü c. Echo virüs d. Mycoplasma pneumonia e. Karaciğer kist hidatiği 3. İlaçlar ve kimyasal ajanlar (Azotioprine, Estrojen, Thiazid diüretikleri, Furasemid, Sulfonamidler, Didanosine, Tetrasiklinler, L-Asparaginase, Kortikosteroidler, Ethacrynic asid, Phenformin, Procainamide...) 4. TravmaKünt karın travmaları a. Delici karın travmaları b. Cerrahi girişimler c. Koledok eksplorasyonu d. Sfinkteroplasti e. Distal gastrektomi 5. Metabolik a. Hiperparatiroidi b. Hiperkalsemi c. Terminal böbrek yetmezliği, üremi d. Hipertirgliseridemi 6. İskemik Faktörler a. Hipotansiyon ve şok b. Kardiyopulmoner bypass c. Atheroembolizm 7. Vasküler Faktörler a. Periarteritis nodosa b. Hipotermi c. Malign hipertansiyon d. Sistemik lupus eritematozis e. Henöch schönlein purpurası f. Romatoid artrit 8. Herediter Faktörler a. Familial hipolipoproteinemi Tip 1-4-5 9. Toksin: Akrep zehiri

*Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi

2.3. Patogenez

AP temelde pankreas içindeki inaktif proenzimlerin, aktif hale geçmeleri ve bezin kendi kendini sindirmesi olarak kabul edilir (35). Bu enzimler ya doğrudan beze zarar verirler, ya da oluşturdıkları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şoka, respiratuvar distrese, böbrek yetmezliğine, kadriyak aritmilere ve ölüme neden olurlar (36). Daha önce sunulan etiyolojik faktörler ile tripsinojenin tripsine aktivasyonuna ve tripsinin etkisiyle fosfolipaz A, elastaz, lipaz gibi diğer proenzimlerin aktive olmasına yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tripsinin ve diğer proenzimlerin aktivasyonunda pankreas asiner hücre içerisindeki lizozomal enzimlerin rol oynadığı bildirilmiştir (35). Aktive olan enzimler safra asitlerinin deterjan etkisi ile birlikte hücre membranlarını, kan damarlarının elastik liflerini sindirmekte; vasküler harabiyet ile birlikte intertisyel ödem, kanama ve pankreas ve çevre dokularda yağ nekrozu gelişmektedir.

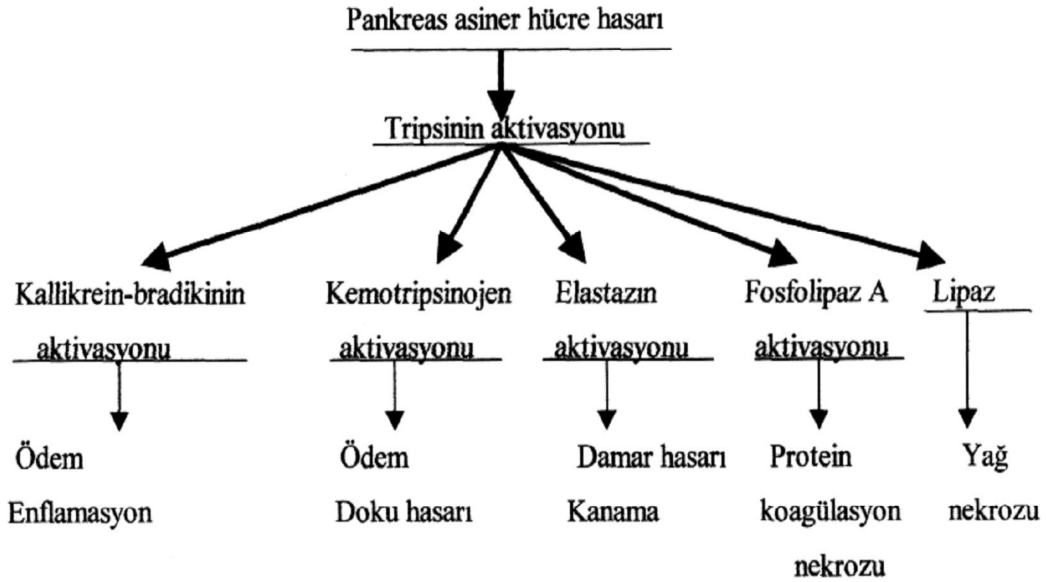
Tripsinin etkinleştirdiği kallikrein-bradikinin sisteminin etkisiyle damar permabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşur. Bu vazoaktif peptitlerin dolaşımında artması sonucunda hipotansiyon ve şok meydana gelir. Tripsinin aktive ettiği protein parçalayıcı bir enzim olan elastaz ve lipid parçalayıcı enzim olan fosfolipaz A parankim ve vasküler yapılarda yıkıma neden oldukları gibi dolaşıma karışarak sistemik etkilere de neden olurlar (37-38).

Lipaz safra asitlerinin varlığında yağ nekrozuna yol açarak pankreasın kendi kendini sindirmesinde rol oynar (39-40). Dolaşıma katılan fosfolipaz A akciğerlerde sürfaktan hasarı oluşturarak, pankreatit olgularında Adult Respiratuvar Distress Sendromu'na (ARDS) neden olur (37).

Katepsin B lizozomal bir enzimdir ve tripsinojen dahil diğer sindirim enzimleri gibi asiner hücrelerdeki anstabil vakuollerde meydana gelir. Asiner hücrelerde bu iki grubu enzim golgi aygıtında ayrı tutulur. Pankreatitin erken döneminde Katepsin B asiner vakuoller içinde tripsinojenden, tripsinojen aktivasyon peptidini ayırarak tripsinin intrapankreatik aktivasyonuna yol açar. Sonra vakuoller rüptüre olur ve aktif tripsin salınır. Salınan tripsin fazla miktarda olduğundan pankreasın normal defans mekanizmalarının kapasitesi aşılr. Sonuçta pankreatik dokuda hasar oluşur. Tripsinin intrapankreatik salınımı, daha fazla tripsin ve diğer

pankreatik enzimlerin (elastaz, kemotripsin ve fosfolipaz) salınımına yol açar (Şekil 1). Tripsin aynı zamanda diğer enzim sistemlerini de (kompleman, kallikrein-kinin, koagülasyon, fibrinoliz) aktive eder. Elastaz damar duvarındaki bağ dokusunu tahrip ederek kanamaya yol açar.

Aktif pankreatik enzimlerin intrapankreatik salınımı pankreatik otosindirimi başlatarak kısır döngüye yol açar. Böylece harabiyet pankreas bezi boyunca ve peripankreatik dokulara doğru yayılır. AP’te asiner hücre ölümü hem nekroz hem de apoptosiz ile gerçekleşmektedir. Asiner hücre ölümünün şekli AP’in ciddiyetini belirlemede önemli bir yere sahiptir. Yapılan deneysel pankreatitlerde apoptosizin indüksiyonunun pankreatitin şiddetini azalttığı, inhibisyonunun ise şiddetini artırdığı tespit edilmiştir (41, 42).



Şekil 1. Pankreatik enzimler

Son zamanlarda AP’in patogenezi çeşitli hayvan deneylerinde oluşturulan pankreatit olgularında hücresel düzeyde araştırılmıştır (43). AP’te mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile karakterize inflamatuvar cevabın başlamasın da santral rol oynadığı tespit edilmiştir. AP’ in indüksiyonundan sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda özellik ile akciğer ve kolonda endotelial bariyerin bozulmasına neden olur. Akut akciğer yetmezliği, pankreatik sepsis, MOYS gibi mortaliteye neden olan klinik tablolar

enterik endotel disfonksiyonu ve permeabilite artışı sonucu oluşan bakteriyel translokasyon ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik değişime aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, PAF, lökotrienler, oksijen radikalleri diğer mediatörler neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve sonuçta pankreatik nekroz gelişir. Erken dönemde ise mikrodolaşım bozuklukları multiorgan yetmezliğinin patogenezinde önemli bir yere sahiptir (44). AP'teki dolaşım bozukluklarının mekanizması net olarak açık olmamakla birlikte şu ana kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde kapiller endotel hücrelerinin bu fenomende önemli bir yeri olduğu görülmektedir (45). Günümüz bilgileri ışığında vasküler endotel hücrelerinin immün hücrelerle etkileşimi sonucunda oluşan kapiller staz ana etken olarak görülmektedir. Kapiller staz oluşumunda endotel yüzey proteinleri ve immün yüzey antijenleri arasındaki etkileşim ilk basamağı oluşturmaktadır (46). Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelik ile TNF- α salgılanır. Daha sonra TNF- α 'nın etkisiyle IL-1 ve IL-6 salgılanır. Bu mediyatörler sistemik yanıtta anahtar rol oynarlar. IL-10 ve indüklenebilir nitrik oksit (INOS) ise oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynarlar (47-50). Patogenez klinik ve deneysel gözlemlere göre çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır.

Pek çok teori vardır. Bunlar;

Ortak Kanal Teorisi:

Safra yolu taşının Ampulla Vateri'yi tıkayarak pankreatik kanalda safra reflüsüne neden olması ile pankreatik kanal mukozal bariyeri bozulur. Hem pankreatik enzimler aktive olur, hem de pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artar (51). Ortak kanalın 5 mm'den uzun olması pankreatit için risk faktörüdür. Ancak ortak kanal insanların %90'ında reflüye izin vermeyecek kadar kısadır (52).

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 (51).

Duodenal Reflü:

Duodenal duvar ve oddi sfinkteri reflüyü etkin bir şekilde önler (32). Duodenum içi basıncın arttığı durumlarda Oddi sfinkterinde de yetersizlik mevcutsa aktif enzimler

(enterokinaz) pankreas kanalını geçerek AP oluşturabilirler. Örneği subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmiş hastalarda, postoperatif dönemde görülen AP'ler gibi (51).

Pankreatik Kanal Permeabilite Artışı:

SOR 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 (51).

Enzim otoaktivasyonu:

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

Pankreatik İskemi:

Pankreasın dolaşım bozukluğunda inflamatuvar bir cevap ile pankreatit gelişebilmektedir. Yapılan deneysel AP modellerinde AP'in erken evrelerinde mikrosirkulatuvar değişiklikler (vazokonstriksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma, progressif iskemi) gösterilmiştir. Bu değişiklikler vasküler permeabiliteyi artırmakta ve pankreasta ödeme yol açmaktadır. Oluşan vasküler hasar, lokal mikrosirkulatuvar yetersizliğe bu da pankreatik hasarın daha da artmasına yol açmaktadır. Hasarlı dokuların reperfüzyonu; SOR ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınımına bu da daha ileri bir hasara yol açabilmektedir (53).

2.4. Akut Pankreatit Patogenesizde Rol Oynayan Sitokinler

AP prognozu; gelişen SIYS bağlı olarak ortaya çıkan pankreas nekrozunun derecesine ve MOYS şiddetine göre farklılık gösterir. Bu durum lokalize doku hasarına bağlı üretilen proinflamatuvar sitokinler ile dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin hareketlerini yerinde ve uygun olarak sınırlayan sistemik anti-inflamatuvar yanıt arasındaki karışık iç içe geçmiş dengeye bağlıdır. Bu dengede kritik rol oynayan proinflamatuvar sitokinler: interlökin-1 Beta (IL-1 β), TNF- α , IL-6, IL-8, PAF, anti-inflamatuvar sitokinler: IL-10, IL-2, IL-11, IL-1'in ve TNF- α 'nın reseptör antagonistleridir (54,55). Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde de

kompleman sistemi, Substans P, nitrik oksit, SOR, yüksek poliaminlerin de AP patogenezinde rol oynadığı yükselen plazma seviyeleri ile tespit edilmiştir (54). AP'in ilk basamağı asiner hücre hasarıdır; ve bu hasar dendiritik hücreler, makrofajlar, fibroblastlar, T lenfositler ve endotelial hücrelerden oluşan lokal immün yatını aktive eder. Aktive olmuş granülosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinler salgılanır. Ayrıca hasar görmüş asinüs hücrelerinden IL-1 β , TNF- α , SOR açığa çıkar (56). Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelikle TNF- α salgılanır. TNF- α 'nın etkisi ile daha sonra IL-1 ve IL-6 salgılanır. Bu sitokinler de sistemik yanıtta anahtar rol oynarlar. Asiner hücre hasarı üzerine yapılan çalışmalarla TNF- α 'nın lokal inflamasyon ile artışı ve sistemik inflamasyona yol açtığı gösterilmiş (54). IL-1 β , TNF- α gibi inflamatuvar yanıtta etkin rol oynar. IL-1 β 'nin mRNA ve proteinleri AP esnasında pankreas dokusunda saptanmakla kalmamış diğer dokularda da bulunmuştur (58,59). IL-6, akut faz proteinlerinin sentezinde etkin rol oynadığı gibi artık sepsisin ciddiyeti hakkında da belirteç olarak kullanılmaktadır (59). Bir çok çalışmada IL-6'nın AP esnasında pankreas dokusunda indüklendiği tespit edilmiştir (58). Özellikle periasiner myofibroblastlar tarafından sekrete edilirler (60).

Kemokinler inflamatuvar hücreleri toplayan ve aktive eden düşük molekül ağırlıklı sitokinlerdir; IL-8 ilk bulunan kemokindir (54). Bir çalışmada AP prognozunu göstermede IL-8 düzeyinin ölçümünün CRP ölçümüne göre daha yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (61).

IL-10 inflamasyonu bloke eder ve deneysel rat modellerinde ekzojen kullanımının AP'te inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (62). IL-10 ve INOS oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynarlar (48,50,63).

Ortamda oluşan SOR lökositleri inflamasyon sahasına çekerler. Lökositlerden açığa çıkan mediyatörler ve sitokinler organizma için tahrip edicidir (64). Asiner hasar, ilerleyen dönemlerde inflamatuvar cevabın artışına katkıda bulunacak endotelial adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış yapar (örn: VCAM-1) (65). AP erken dönemlerinde kompleman aktivasyonunu takiben salınan C5a'da, makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonuna neden olur (66,67).

2.5. Komplikasyonlar

Pankreatitin komplikasyonları lokal ve sistemik komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında incelenebilir (Tablo 2). AP’te pankreasta intralobüler ve interlobüler ödem lökosit infiltrasyonu, yağ nekrozu görülür. Lokal komplikasyonlar nötrofil infiltrasyonu ile beraber pankreasta oluşan nekroz ve hemoraji ile oluşur (6). Sistemik komplikasyonlara, pankreatik enzim aktivasyonu, mikrosirkulatuvar dolaşımda bozulma ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı neden olur ve sistemik olarak ortaya çıkan cevabın tamamı SIYS olarak adlandırılır. ARDS, böbrek yetmezliği, plevral effüzyon, kardiyak depresyon ve şok SIYS’ nun sonucu olarak ortaya çıkar (6).

2.5.1. Lokal komplikasyonlar

Pankreatik Nekroz: Nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoniyal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozun kötüleşmesine neden olabilir. Pankreatik nekroz gelişmesi ile klinik tablonun kötüleşmesi olasılığı artar. Nekrotizan pankreatitlerin %40-70’inde enfeksiyon görülebilir. Bakteriyel spektrum intestinal floraya benzer ve gram negatif bakteriler çoğunluktadır, ancak anaerob bakteriler ve mantarlarda sorumlu olabilirler (63,68,69).

Pankreatik apse: Genellikle enfekte nekrozdaki sonra tespit edilir. Püy varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması apseyi, enfekte nekrozdaki ayırmada yardımcıdır. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir çünkü; organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür (63,68,70). Mortalite yaklaşık %20 oranındadır (15,71)

Psödokist: AP olgularında %6 oranında görülürler. Psödokistlerin 1/3’ü pankreas başında, 2/3’ü gövde ve kuyrukta oluşurlar (15,63,68,70). Psödokist klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, abdominal kitle ve hassasiyet, sarılık, asit, Vena Kava Inferior’a bası nedeniyle bacaklarda masif ödem, transvers kolon basısına bağlı ileus ve enterik fistüle neden olabilir. Semptomların başlaması, kistin büyüklüğünde artış veya komplikasyon gelişmesi cerrahi tedavi

gerektirir. AP sonucunda oluşan ve cerrahi girişim planlanan psödokistlerde kist matürasyonu için 4-6 hafta beklenmelidir (15,63).

2.5.2. Sistemik komplikasyonlar

SIYS, AP’te sık olarak karşımıza çıkar (6). Klinik olarak hastalarda taşikardi, takipne, hipotansiyon, hipoperfüzyon, oligoüri ve sıvı ihtiyacı görülür. SIYS’nu başlatan tek bir olay yoktur ve SIYS çok farklı etkenlere organizmanın verdiği cevapların tümünü içerir. Bu sendromun nedenleri arasında pro ve anti inflamatuvar yanıtlar arasında dengesizlik şeklinde ifade edilen immünolojik uygunsuzluk teorisi ön plandadır (72). AP daha da ağırlaştığında homeostazın sürdürülemediği organ bozuklukları durumu olan MOYS ortaya çıkar (73). Organ yetmezlikleri bir zincir şeklindedir. İlk olarak akciğer dokusu etkilenir hastalarda solunum yetmezliği, ARDS, plevral efüzyon görülür takiben böbrek yetmezliği, myokard depresyonu ortaya çıkar ve son olarak metabolik bozukluğa bağlı olarak hastalarda karaciğer yetmezliği görülür (74,75). Hastaların yaklaşık %20’sinde ekstrapankreatik komplikasyonlar gelişir ve bu komplikasyonlar, progresif akciğer hasarı hastalığının prognozunu çok olumsuz etkiler (76,77). Vasküler tonusta azalma, periferik mikrosirkülasyonda sıvı distribüsyonun bozulması sebebi ile myokardiyal depresyon ve şok meydana gelir bunun sonucunda da doku oksijenasyonu azalır ve hiperkatabolik süreç hızlanır (78). Hipovolemi ve hipotansiyona bağlı akut böbrek yetmezliği gelişir; sonrasında da metabolik komplikasyonlar olan diyabetik ketoasidoz, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipokalsemi gelişimi gözlenir (6).

Barsak bariyerinin; arteriovenöz şant oluşumu ve hipovolemiye bağlı iskemi nedeni ile bozulması sonucu olarak lokal ve sistemik enfeksiyonlar ortaya çıkar (79,80). Gastrointestinal sistem bakterileri özellikle de Escherichia Coli hayvan modellerinde ortaya konulmuştur (81). Oluşan enfeksiyon MOYS’nu hızlandırır (6).

Tablo 2. Akut Pankreatit'in Komplikasyonları (82)

1. Pankreatik	1. Nekroz: steril yada infekte 2. Pseudokist oluşumu: Enfeksiyon, rüptür, hemoraji 3. Apse oluşumu
2.Lokal ekstrapankreatik	1. Pankreas komşu organlara ait: İntra peritoneal kanama, gastrointestinal kanama, splenik ven, süperior mesenterik ven, portal ven trombozu, barsak nekrozu 2. Pankreatite bağlı asit oluşumu 3. Tıkanma sarılığı
3.Sistemik komplikasyonları	1. Solunum sistemi komplikasyonları a. Erken arteriyel hipoksi b. Atelektazi, pnömoni, plevral efüzyon c. ARDS 2. Kardiyak: Şok, perikardiyal efüzyon, aritmi, EKG, değişiklikleri 3. Hematolojik: DİK 4. Gastrointestinal: Kanama, kolon nekrozu, ileus 5. Böbrek: Azotemi, oligüri, böbrek yetmezliği 6. Metabolik: Hipokalsemi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, asidoz 7. Kranial Sistem: Psikoz, pankreatik ensefelopati, Purtscher' s retinopati 8. Yağ nekrozu 9. Çeşitli: artrit, rabdomiyoliz

2.5.3. Akciğer komplikasyonları

AP sistemik bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %20'sinde ekstrapankreatik komplikasyonlar gelişir (82). Bu komplikasyonlar, özellikle de ARDS'da götüren

progresif akciğer hasarı hastalığının prognozunu çok olumsuz etkiler (77). Yapılan başka bir çalışmada da AP'e bağlı tüm ölümlerin üçte birinden Akut Akciğer Hasarı'nın (AAH) sorumlu olduğu tespit edilmiştir (83). Özellikle AP'li yaşlı hastalarda ilk hafta ölümlerin %60'dan fazlasının AP'e bağlı AAH ve ARDS kaynaklı olduğu görülmüştür (84).

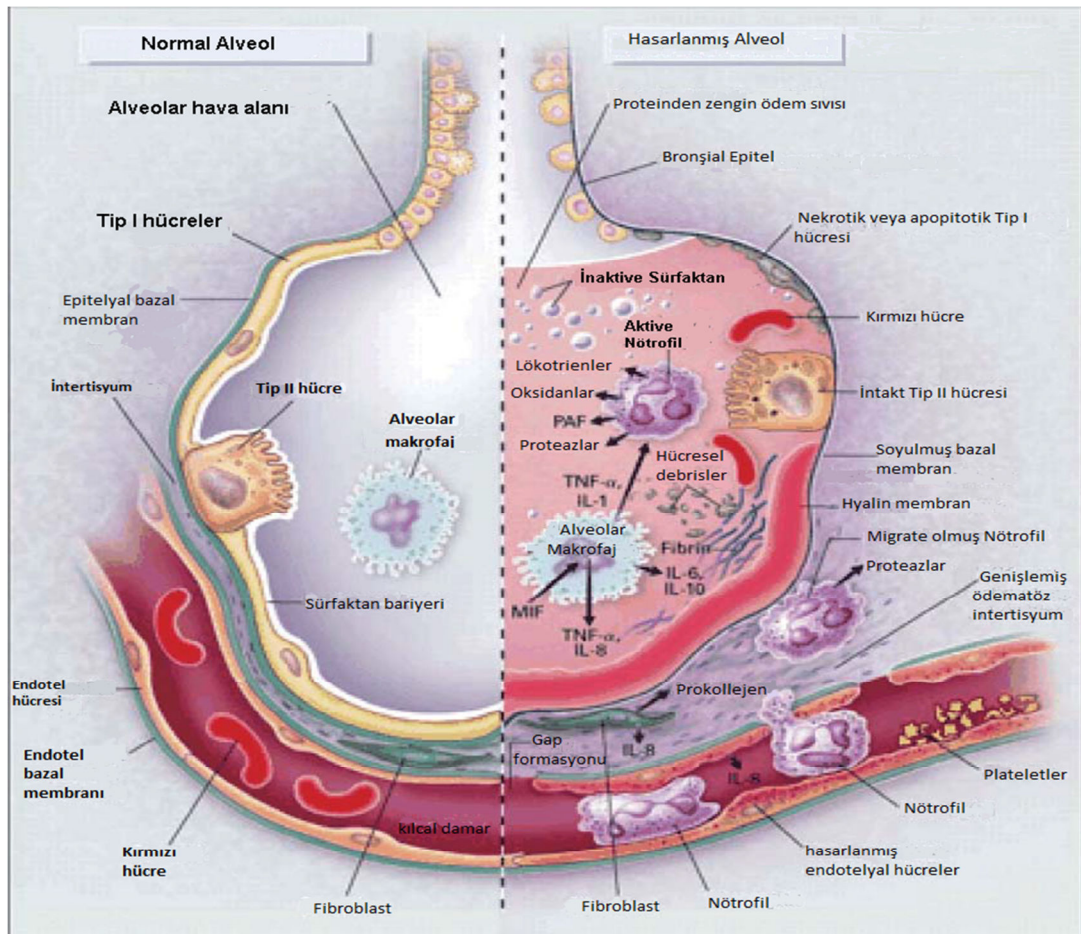
AP'te, AAH ve ARDS gelişimi ve bunlara bağlı olarak hastanın yaşam beklentisi birçok sebep ile ilişkiliyken, sistemik inflamatuvar yanıtın boyutu en önemli etkindir (85,86). Plevral effüzyon, subdiafragmatik inflamatuvar durumlar, ileus, abdominal distansiyon gelişimi akciğer havalanmasını anatomik olarak sınırlar. Ayrıca sürfaktan kaybı, akciğer endotel hasarı gelişimi solunumsal yetmezliği artırır (87). ARDS'nun patofizyolojik belirticisi, proteinler için artmış vasküler permabilitedir (Şekil 2). Alveolokapiller membran boyunca sıvı akımı Starling dengesi ile hesaplanmaktadır. ARDS'da hidrostatik basınç gradiyenti, daha fazla osmotik gradiyente karşı koyamamakta ve alveole doğru akım görülmektedir. Pulmoner kapiller basınçlardaki hafif yükselmeler bile (sepsis durumunda intravasküler sıvı uygulamasında artış ve/veya myokard depresyonu nedeniyle) intertisyel ve alveolar ödemde, büyük miktarda artış ortaya çıkarır. Kompansatuvar mekanizmaların gelişmesi (pulmoner lenf drenajının artması) ile intersitisyel ödem gelişmekte ve alveoller proteinöz sıvı ile dolmaktadır. Normal alveolar stabilize edici madde olan sürfaktanın, üretim ve fonksiyonu etkilenmektedir (88). İntraalveolar protein koagülasyonu ve buna bağlı alveolar epitelyum hücrelerinin (Tip I pnömositler) nekrozu görülür. Tip II pnömositlerin hasarlanması yüzünden, sürfaktan sentezinin azalması nedeniyle, alveol hasarı daha da artar. Ayrıca mevcut sürfaktanın hacmi, bileşimi ve metabolizmasında da bozulmalar olduğundan dolayı alveol kollapsı gelişir (89). Fibrozis, fibroblast gibi intertisyel inflamatuvar hücrelerin birikmesi ile olaydan sonraki 7 gün içinde başlar. Bununla eş zamanlı olarak da pulmoner dolaşımda (vazokontrüksiyon ve pulmoner hipertansiyon ile beraber) trombotik ve mikroembolik hadise oluşur. Küçük hava yolu kompresyonu ve alveolar kollaps nedeni ile akciğer volümünde düşme görülür. Kompliyans azalır ve fibrozis ilerler. Alveolde yeni şantlar açılır ve hipoksemi gelişir. Daha sonra pulmoner kapiller yatakta obliterasyon ve buna bağlı ventilasyon perfüzyon bozukluğu ve ölü boşlukta artma görülür. Her ne kadar akciğerin atelektazik ve sıvı

dolu bölgeleri bir bütün olarak akciğerin kompliyansında azalmaya katkıda bulunsa bile, sağlam akciğer kısımları normal mekanik ve gaz değişim özelliklerini sürdürürler. Buna karşın; azalmış pulmoner kompliyans nedeniyle inspirasyon basınçlarının artması gerekmektedir. Dolayısıyla solunum kasları daha çok çalışır ve solunum işinde artma olur.

AP'e sekonder gelişen AAH ve ARDS; eksudatif faz olarak bilinen diffüz alveolar hasar, mikrovasküler zedelenme, Tip 1 pnömositlerin nekrozu, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile giden faz ile bunu takiben ortaya çıkan Tip 2 pnömositlerin hiperplazisi, fibroblastların proliferasyonunun görüldüğü fibro-proliferatif fazın oluşmasıyla ortaya çıkar (90).

Fosfolipaz A aktivasyonu ARDS gelişiminde özellikle etkilidir (87). Fosfolipaz A aktivasyonu ile sürfaktanın major komponenti olan lesitin yıkımı gerçekleşir böylece alveolar kollaps artar. Epitelial ve endotelial hasarlanma, sitokinler, kemokinler proinflamatuvar mediyatörler, inflamatuvar yanıtta görevli hücreler nötrofillerin interstisyel alana migrasyonuna ve pulmoner infiltrasyonuna sebep olurlar böylece pulmoner parankimin hasarlanması artar (72). Lökositlerin akciğer dokusunda birikimi AAH oluşmasında kritik rol oynar (91). Dolaşımdaki lökositlerin dokuda birikmesi adezyon molekülleri ile sağlanmaktadır; bu moleküller ELAM-1, VCAM-1 ve ICAM-1 olarak adlandırılırlar (92,93). Bunların inhibisyonu lökositlerin adezyonunu ve endotel duvarından transmigrasyonunu engeller (94,95). Aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden sentezlenen proinflamatuvar mediyatörler de AAH patogeneğinde ve progresyonunda etkilidirler (96). Son yapılan çalışmalarda TNF- α 'nın ve IL-6'nın AAH'nı kuvvetlendirdiğini ve sürekliliğini sağladığı görülmüştür (97). Ayrıca TNF- α 'nın ve IL-6'nın siklooksijenaz 2 enzimi (COX-2) ve iNOS yapımını tetikledikleri bildirilmiştir (96,98). COX-2; proinflamatuvar sitokinlerin regülasyonu ile siklooksijenaz enzimi ile sentezlenen; inflamasyonda ve AAH gelişiminde önemli rola sahip bir moleküldür (99). İNOS; lökositlerden, pulmoner epitel ve kapiller endotelinden, inflamasyon ve endotoksemi sırasında sentezlenir ve aktiflenir (100,101). Ayrıca nötrofiller tarafından salınan SOR'nin akciğer hasarı patogeneğinde rol oynadıkları ileri sürülmüştür; serbest radikal sentezini bloke eden farmakolojik ajanların pankreatit modellerinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (102,103). Yapılan çalışmalarda CD 18 pozitif

lenfositler ile nötrofillerin akciğer sekestrasyonu ile P ve E-selektin ekspresyonları paralellik göstermektedir (6). Tüm bunların ortaya akciğer dokusunun histolojik olarak ve dokudaki MPO aktivitesinin incelenmesi ile konulmuştur. Ksantin oksidaz salınımına sebep olan SOR hasarlı pankreas dokusunda ortaya çıkması sebebi ile adezyon molekülü olan P-selektinin over ekspresyonu gerçekleşmiş ve böylece akciğer hasarında artış olduğu gösterilmiştir (104). AP sırasında Tripsin enziminin kompleman aktivasyonunu tetiklediğini böylece nötrofilde MAC-1 regülasyonunu ve L-selektin dağılımını etkileyerek akciğer hasarını artırdığı tespit edilmiştir (105).



Şekil 2. Normal alveol ve ARDS 'na bağlı hasarlanmış alveol (89)

2.6. Akut pankreatitnin Serum Belirteçleri

2.6.1. Serum Amilaz

Serum amilaz ölçümü; AP tanısında en sık kullanılan testlerdendir ve inflame pankreastan salgılanan enzimlerin ölçülmesine dayanır. İlk kez 1929 yılında Elman ve arkadaşları AP’te amilaz değerlerinin yükseldiğini rapor etmiştir. Serum amilaz konsantrasyonu akut atağın başlamasından 6 saat sonra normalin 2.5 katına çıkar ve 36-48 saat yüksek kalır. Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükürük bezi (s-tip) kaynaklı olmak üzere iki tip izoenzimi vardır. Pankreatik izoamilazı akut veya kronik pankreatit, pankreasın psödokist veya apsesi, pankreatik asit, pankreas tümörleri, pankreas travması, ERCP sonrası, koledokolitiazis, duodenum ülser perforasyonu, mezenter arter oklüzyonu, ileus, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde yüksek saptanabilir. Tükürük izoamilazı kabakulak, sialadenit gibi tükürük bezi kökenli enfeksiyon, alkolizm, radyasyon, over kaynaklı tümör veya kistler, dış gebelik rüptürü, prostat tümörleri, akciğer kanseri, diabetik ketoasidoz, akrep sokması, makroamilazemi intrakranial hemoraji, HIV enfeksiyonunda yüksek saptanabilir. Normal serum amilaz değerinin %60’ı tükürük bezi %40’ı pankreas kaynaklıdır. AP tanısında serum amilaz yüksekliğinin sensitivitesi %80-85 civarındadır (sensitivitesi safra taşına bağlı AP’te %90-100, alkolik pankreatitte %55-80, hiperlipidemide %50 civarındadır). Görüldüğü gibi normal serum amilaz değerleri AP tanısını ekarte ettirmemektedir. Ranson ve arkadaşları pankreatit dışı karın ağrısı nedeniyle acile başvuran hastaların %5’inde, pankreatit nedeniyle acile başvuran hastaların %95’inde amilaz değerlerini yüksek bulmuşlardır. Hastaların periton ve plevra sıvılarında amilaz değeri seruma göre 4-5 kat yüksek olabilir (106). Amilaz yüksekliği tanıda önemli olmasına rağmen, hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede değeri yoktur (15,107). Amilazın erken dönemde normale dönmesi, hastalığın düzelmekte olduğunu gösterebileceği gibi ağır pankreas hasarının belirtisi de olabilir (106). Serum amilaz ölçümüne ek olarak idrar amilaz ölçümü AP tanısını kuvvetlendirir. İdrarla amilaz atılımının saatte 1000 ünite olması, çoğunlukla AP’te görülür. Bu miktarın daha az olması, diğer hastalıkları düşündürür. Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır (15,109).

2.6.2. Serum Lipaz

Trigliseritleri digliseritlere ve yağ asitlerine parçalayan sadece pankreastan değil karaciğer ve mideden de salgılanan bir enzimdir. Pankreatik lipaz ekzokrin asiner hücreler tarafından salgılanır, salgılandığı anda aktiflenir. AP'li olgularda serum lipaz düzeyi %87 oranında yüksek bulunur. Serum lipazının AP tanı sensitivitesi %85-100 arasındadır (110). Ancak serum lipazının spesifitesi diğer pankreatik enzim olan amilaza göre daha yüksektir. Lipazın serumdaki normal değeri 1,2 ünite olarak kabul edilmekte, 6 ünitenin üzerindeki değerler pankreatiti doğrulamaktadır. Amilaz düzeylerinin arttığı tükürük bezi bozuklukları ve tümörleri, jinekolojik durumlar ve makroamilazemi gibi durumlarda normal bulunur. Hastalığın ilk gününde seviyesi yüksek olarak bulunur ve amilazdan daha uzun süre yüksek olarak kalır (111). Spesifitesi amilazdan yüksek olmasına rağmen, bazı aynı klinik durumlarda düşüktür. Bunlardan biri böbrek yetmezliğidir. İntraabdominal perforasyon vb. patolojilerde normalin 3 katından az artar. Kimi klinisyenler amilaz kadar sensitif ancak ondan daha spesifik olması dolayısı ile lipazı tanısal açıdan daha değerli bulmaktadır. Ancak bu konuda görüş birliği mevcut değildir (112). Lipaz alkolik pankreatitte safra pankreatitine göre daha çok artar. Lipaz/Amilaz oranının yüksek olması alkolik pankreatit tanısında kullanılabilir (113).

2.7. Akut Pankteatitte Etkinliği Araştırılan Serum ve Doku Belirteçleri

2.7.1. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)

Altıncı kromozom üzerinde majör histokompatibilite kompleks (MHC) gen lokusunun içinde HLA class I ve II arasında yer aldığı gösterilmiştir. Benzer biyolojik özelliklere sahip iki formu saptanmıştır; TNF- α (kaşektin) özellikle makrofajlardan, TNF- β (lenfotoksin) ise özellikle lenfositlerden üretilmektedir (114). TNF- α sentezinin kaynağı monositler, makrofajlar, T hücreleri, PMNL'ler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve endotelyal hücrelerdir. Doku travmasında veya enfeksiyonlar sonucu oluşan inflamatuvar yanıtta proinflamatuvar sitokin döngüsünün başlamasına neden olur. Bu sitokinler arasında TNF- α , konakçı yanıtının

oluşmasında en etkili mediatörlerden birisidir (115). İnflamatuvar sitokinlerin oluşumu ve akut faz proteinlerinin yapımı gibi yanıtların oluşumunda belirgin etkiye sahiptir. Akut travmaya yanıt olarak TNF- α salınımı hızlı ve kısa süreli olarak gerçekleşir. Endotoksin uyarısı ile akut inflamatuvar yanıt gelişimini taklit eden deneylerde TNF- α 'nin monofazik bir eğri izlediği, 90 dakikada pik yapıp 4 saat içinde ölçülemeyecek düzeye indiği saptanmıştır. Yarı ömrü 15-18 dakika olmasına rağmen, TNF- α 'nin kısa süreli olarak ortamda bulunması bile önemli metabolik ve hemodinamik değişikliklerin gelişmesine ve döngünün ileri kısmındaki sitokinlerin aktive olmasına neden olur. İki farklı spesifik transmembran TNF- α reseptörü vardır; Tip I, apoptozis, sitotoksite ve endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerinin etkinliğini indükler. Tip II, T hücrelerinin, fibroblastların, NK hücrelerinin proliferasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını indükler. TNF- α üretiminin kısa sürmesi, ortamda regüle edilemeyecek kadar çok TNF- α aktivitesinin oluşmasını engelleyen endojen modulatorlerin olduğuna işaret eder (112). TNF- α ayrıca PMNL aktivasyonu, migrasyonu, degranülasyonu ve superoksit yapımında artma, makrofaj diferansiasyonunda artış, IL-6 indüksiyonu, akut faz reaktanlarının yapımında artış ve vasküler endotel permeabilitesinde artışa neden olabilmektedir (116). TNF- α AP sırasında asiner hücrelerde ve invitro kültürlerinde saptanırken TNF- α m-RNA ve proteini de pankreas dokusunda saptanmıştır (56). TNF- α AP sırasında indüklenir ve plazmada seviyesi ölçülür (54). TNF- α blokerlerinin pankreatitte salınan sitokinlerin etkisini azalttıklarına dair deneysel çalışmalar mevcuttur (117-119).

2.7.2. İnterlökin 1 beta (IL-1 β)

IL-1 β primer olarak aktive makrofajlar ve endotelial hücreler tarafından sentezlenir. IL'in bilinen iki adet türü vardır; İnterlökin-1 β ve İnterlökin-1 α . IL-1 β dolaşımında daha kolay tanınır etkileri TNF- α 'ya benzer ve beraber inflamatuvar süreçte önemli rol oynarlar (15). İlk bulunan ve numaralandırılan interlökindir (107). Yarı ömrü 6 dakikadan kısadır. IL-1 m-RNA'sı oksidan stres cevap genleri ve vücut ısısı düzenleyen otheregölasyon feedback meknizmaları ile regüle edilir (120,121). AP geçiren hastaların plazma ve serumlarında da IL-1 β bulunmuş ve yüksek seviyelere

sahip hastaların ciddi AP geçirdiği tespit edilmiştir (122,123). Ayrıca ağrı hissinde azalma meydana getirir (15).

2.7.3. Myeloperoksidaz (MPO)

Fagositik hücrelerde bulunan lizozomal bir enzimdir. PMNL'lerin azurofil granüllerinde bol miktarda bulunur. Fagositoz sonrasında nötrofillerce bakterisidal olarak kullanılır. Bu etkiyi hidrojen peroksit ve klor iyonlarını bakteriyi öldüren hipoklorik asite çevirerek gösterir. İnflamatuvar süreçte ekstrasellüler alana salınır. Bu nedenle nötrofil sekestrasyonunun kantitatif bir göstergesi olarak kullanılır (124).

2.7.4. Malondialdehit (MDA)

En önemli üç SOR; süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), ve hidroksil iyonlarıdır (OH^-). SOR aracılığıyla oluşan lipid peroksidasyonu, hücre membran hasarının önemli bir nedenidir, membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikimine yol açar (125). Hücre membranı disfonksiyonu ise, hücre şişmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanır. MDA, lipid peroksidasyonunda bir son üründür ve serumdaki MDA düzeyinin ölçümü in vivo SOR oksidatif hasarının düzeyini göstermede kullanılır (126,127). Doku MDA seviyeleri de serbest radikallerin bir indikatörü olarak ölçülür (128).

2.8. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri

AP'in kompleks mekanizmalarını ortaya koymak için birçok deneysel pankreatit modeli tariflenmiştir. Bu modelleri invaziv ve non-invaziv olarak ikiye ayırmak mümkündür.

2.8.1. Akut Pankreatitin Non-invaziv Modelleri

Hormon Modeli

Bir kolesistokin benzeri enzim olan cerulein ratlarda (129,130), farelerde (131), köpeklerde (132) ve hamsterlarda (133) başarılı olarak AP geliştirmek amaçlı kullanılmıştır. İntravenöz, subkutan veya intraperitoniyal enjeksiyon yoluyla kullanılabilir. Bu madde pankreatik asiner otolize sebep olan proteolitik enzim sekresyonunu artırmaktadır (134). Pankreatit ilişkili pulmoner patolojiyi incelemek için uygun bir modeldir (135,136). Asiner hücrelerde meydana gelen yapısal değişiklikler insandaki AP'teki değişikliklere çok yakındır (137). Bu yöntemin avantajları oldukça basit ve ucuz olmasıdır. Bir başka avantajı ise pankreatit şiddetinin kolaylıkla kontrol edilebilmesidir. AP'teki hücre biyolojisi ve patofizyolojik değişiklikleri araştırmak amaçlı sıkça kullanılan bir yöntemdir.

Alkol Kullanılarak Yapılan Model

Patofizyolojik olayları incelemek amacı ile etanol başka maddelerle kombine edilerek AP oluşturulmaktadır (138,139). Alkol kullanılan pankreatit modelleri basit ve ucuzdur. Akut olarak etanol verilmesi pankreas mikrosirkülasyonunu yavaşlatmakta, AP oluştururken bir miktarda iskemiye sebep olmaktadır.

Gen Knockout Modeli

Bu model spesifik genlerin AP'i nasıl regüle ettiğini anlamak amacı ile oluşturulmuş modellerdir. Üzerinde çalışılan genin, inaktif mutant bir genle değiştirilmesi esasına dayanır. İlk defa Riderknecht (140), lokal hastalık şiddetinin veya sistemik komplikasyonların immun sistemin uygunsuz aktivasyonundan kaynaklanabileceğini söylemiştir. Bu model yardımıyla pankreas ve uzak organlardaki sitokin ve kemokin mediatörleri ve reseptörleri araştırılabilir.

İmmun Yolaklı Model

İmmun yolaklı modeller pankreas kanalına çeşitli ajanlar verilmek suretiyle invaziv ve noninvaziv olarak oluşturulabilir. Thal ve Brackney (141) tavşanlarda ve keçilerde ilk olarak bu modeli tanımlamışlardır. Pankreas kanalına Meningokokkus ve Escherichia Coli toksini infüze etmişler, bu yolla akut hemorajik ve nekrotizan pankreatit geliştirmişlerdir. AP çalışmaları için immun temelli modeller tavsiye edilmemektedir. Bu çalışmaların hazırlığının zorluğu, pahalı olması ve klinik geçerliliğinin belirsiz olması dezavantajlarıdır (142).

Diyetle İlişkili Model

Yapılan bir çalışmada dişi farelerin, kolinden fakir, etionin içeren diyet verilerek beslenmeleri sağlanmış şiddetli akut nekrotizan pankreatit modeli oluşturulmuştur (143). Bu model terapotik denemeler veya hücre biyolojisi araştırmaları için uygun bir modeldir. Ucuzdur, herhangi bir cerrahiye gereksinim yoktur. Beslenmenin süresi modifiye edilerek mortalite oranları istenilen seviyeye getirilebilir. Hastalığın patofizyolojisi veya deneysel tedavinin etkinliğini araştırmak için kullanılır. Cerulein modelinde hafif ve ödematöz pankreatit oluşturulurken bu modelle hemorajik ve nekrotizan pankreatit oluşturulabilir. Oluşturulan pankreatitin klinik ve biyokimyasal özellikleri insandaki hastalığa benzerdir.

L-Arginine Modeli

Mizunuma ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir modeldir (144). Yüksek doz L-Arginine verilmesi suretiyle akut nekrotizan pankreatit gelişmektedir. Doz bağımlı olarak asiner hücre nekrozu yapması bir avantajdır. AP'in erken ve geç fazlarını ve ayrıca ekstrapankreatik organ hasarı ve mekanizmalarını araştırmak için uygundur.

2.8.2. Akut Pankreatitin İnvaziv Modelleri

Kapalı Duodenal Halka Modeli

Bu modelde duodenal papillanın cerrahi olarak alttan ve üstten kapatılması söz konusudur. İmplant edilen bir kanül vasıtası ile safra jejunuma yönlendirilir. Model ilk olarak Pfeffer tarafından tanımlanmıştır (145). Bu model pankreatik inflamasyondan çok, pankreas nekrozuna daha uygun bir modeldir. Ucuz bir yöntemdir ve ratlar gibi küçük hayvanlar için kullanılabilir. Bu model Billroth II gastrektomi sonrası afferent loop obstruksiyonuna bağlı pankreatite benzemektedir. Genel olarak sık kullanılan bir model değildir.

Antegrad Pankreas Kanalı Perfüzyon Modeli

AP'in başlangıç mekanizması hakkında değerli bilgi verir. Ana pankreas kanalına glikodeoksikolik asit perfüzyonu ile kanal geçirgen hale getirilir. Bu yolla akut ödematöz pankreatit geliştirilebilir. Oluşturulan ödematöz pankreatit modeli 16-16-dimetil-prostoglandin E2 infüzyonu ile akut nekrotizan pankreatite dönüştürülebilir (146). Bu modelin avantajları gerçekçiliği, hastalığın şiddetinin infüze edilen maddelerin doz ve sürelerinin modifikasyonu ile ayarlanabilmesidir. Oluşturulan

pankreatitteki morfolojik değişiklikler insandaki duruma benzerdir. Bu model, erken dönemdeki patofizyolojik değişiklikleri çalışmak için uygundur. Potansiyel terapötik ajanları çalışmak için ideal bir modeldir. Ancak teknik olarak yapılması zor bir modeldir. kedi gibi büyük hayvanların kullanılmak zorunda olması dolayısı ile maliyet yüksektir. Ancak uygun koşullar sağlandığı takdirde, şiddetli AP patofizyolojisini ve ilaç etkinliğini araştırmak için en uygun modellerden biridir.

Biliopankreatik Kanal Enjeksiyonu Modeli

Duodenotomiye takiben, safra tuzlarının pankreas kanalına ampullardan retrograd enjeksiyonu yapılarak şiddetli AP oluşturulur. Kullanılan bileşiklerden en sık kullanılanı sodyum taurokolattır. Bu model yardımı ile hızlı bir şekilde şiddetli pankreatit oluşturulur. Psödokist formasyonu, pankreas apsesi ve yağ dokusu nekrozu çalışmak için uygun bir modeldir.

Hiperstimulasyon ve İntraduktal Safra Asidi Uygulama Modeli

Schmidt ve ark.(147) tarafından ortaya atılmış bir modeldir. Bu modelde intavenöz cerulein ve düşük doz intraduktal glikodeoksikolik asit verilmesi kombine edilmiştir. Her iki ajanın birlikte kullanımı, ayrı ayrı kullanımları ile kıyaslandığında, daha gerçekçi bir pankreatit modeli oluşturmaktadır. Bu model ile, insandaki AP'e benzer şekilde organın homojen olarak tamamının tutulduğu, orta-ağır pankreatit oluşturulur.

Vasküler Model

İnsanlarda poliarteritis nodoza veya diğer mikrovasküler trombozlara sekonder AP oldukça nadirdir (148). Koagulopati ve mikrovasküler tromboz gibi nedenler sonrası pankreatitte gelişen mikrodolaşım bozukluklarını araştırmak için uygun bir yöntemdir. Dezavantajları ise, büyük deney hayvanlarına ihtiyaç duyulması, cerrahi prosedürlerin zaman almasıdır.

İskemi-reperfüzyon Modeli

Klinik ve deneysel çalışmalarda iskemik hasarın AP patogeneğinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda iskemik hasarla mikrovasküler hasar arasındaki korelasyon ve mikrovasküler dolaşımın reperfüzyondaki rolü ortaya konulmuştur (149,150).

Duktus Ligasyon Modeli

Duodenum hizasından distal safra kanalı ligasyonu yapılarak AP oluşturulur (151). Bu modelle; safra taşı, sfinkter bozuklukları, papilla ödem ve striktürü, papilla tümörleri ve terminal biliopankreatik kanalın paraziter hastalıklarına sekonder pankreatit kliniği taklit edilebilir. AP oluşturmak amaçlı tek başına pankreas kanalı ligasyonu yeterli değildir. Bu sebeple Popper ve Necheles (152) köpeklerde duktus ligasyonuna ek olarak sekretinle sekretuvar stimulasyon yapmış ve akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır. Şiddetli akut hemorajik nekrotizan pankreatit oluşturmak için anatomik özelliklerinden dolayı opossum kullanılmıştır. Bu modelin avantajı basitliği, nonspesifik sistemik etkilere sebep olabilecek ilaç kullanımından sakınılması ve ayrıca teorik olarak biliyer pankreatik reflü ile olan akut biliyer pankreatitin doğal seyri ile paralellik göstermesidir.

2.9. Cerulein

Bir decapeptid olan cerulein, *Hyla caerulea* isimli bir amfibinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (153,154). Kolesistokinin-pankreozeimin analogu olan cerulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut intersitisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (129). Cerulein intravenöz, subkutan ve intraperitoniyal olarak kullanılabilir (154,155). Ratlarda hem intravenöz bolus enjeksiyonu olarak, hem de intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde pankreas dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyararak birkaç saat içinde pankreasta ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyon ve lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir (151,156,157). Deneysel AP modellerinde cerulein yaygın olarak kullanılmaktadır. Pankreas asiner hücrelerinin kaba endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinler golgi cisimciği tarafından kullanılacakları yere göre ayrılmaktadır. Sindirim enzimleri ve zimojenler, inaktif formlarında sekresyon için hazırlanmakta, lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içine yerleştirilmektedirler. 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 (158,159). Sitoplazma içinde bulunan zimojen granüller içeriklerini lizozomlara boşaltırlar. Buna krinofaji denilmektedir. Sonuçta yaygın inflamasyon ve pankreatit görülmektedir (160). Cerulein intraperitoniyal verileceği zaman 5-200 µg/kg doz aralığında ve birer saatlik intervallerle tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (161). 20 µg/kg/saat intravenöz infüzyonla 6 saatte verilmesi akut hemorojik pankreatite neden olur. Bir saat aralarla 50 µg/kg 4 kez intramusküler, bir saat aralarla 50 µg/kg 2-4 kez subkutan uygulanması da AP'e yol açmaktadır. İnterstisyel inflamasyon ve asiner hücre nekrozu celulein infüzyonundan 10 dk sonra başlar 6 saat içinde belirginleşir, 12. saatte maksimuma ulaşır ve çoğu kez 4 gün içinde de kaybolmaktadır (154,158). Strowski ve arkadaşları birer saatlik intervallerle beş kez 10 µg/kg dozlarda cerulein uyguladıkları ratlarda akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır (162).

2.10. Resolvin D1

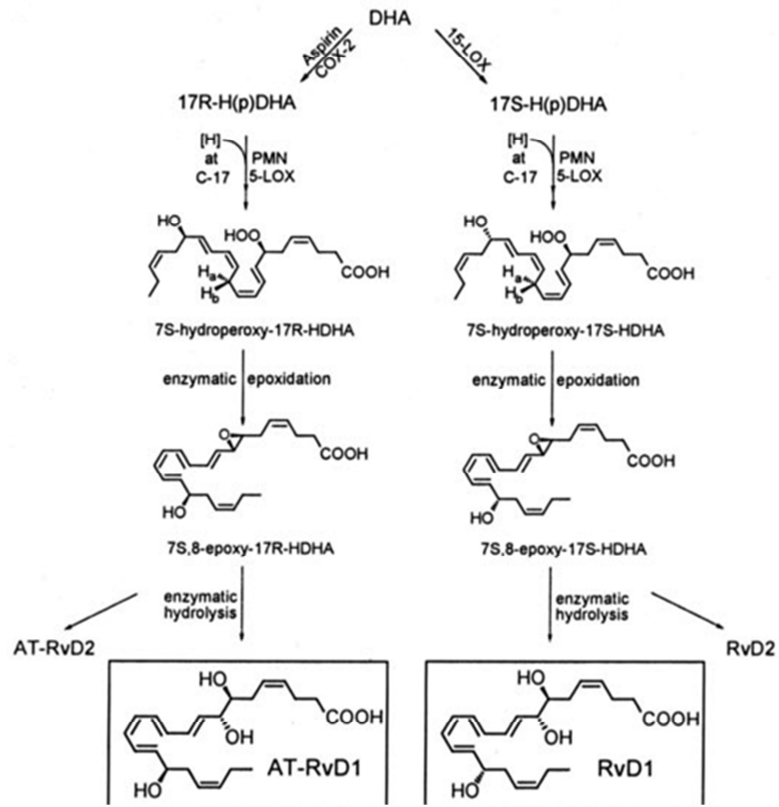
Lipitler, karbonhidratlar ve proteinler gibi diyetin önemli bir komponentidir. Diyet içerisindeki lipitlerle ilgili ilk gözlemler Burr tarafından yapılmıştır ve Burr 1929 yılında lipitlerin diyetten çıkarılması halinde multiorgan patolojilerinin geliştiğini ve erken ölümlerin ortaya çıkabileceğini açıklamıştır (163). Bu erken çalışmalardan beri lipitlerin ve lipit kaynaklı lokal kimyasal mediyatörlerin özellikle inflamasyonda görevli önemli hücre fonksiyonlarını etkilediği anlaşılmıştır (164). İnflamasyonun anlaşılması; özellikle doku homeostazının sağlanabilmesi için gerekli inflamasyon rezolüsyonunun anlaşılması için önemlidir (165). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda inflamasyonun rezolüsyon fazında moleküler halkalar tespit edilmiştir; bunlar tam olarak anlaşılmamış yeni Ω -3 EPA ve DHA ailesi kaynaklı lokal mediatörler yani resolvinler ve protektinlerdir (166-168). Ayrıca yine son yapılan çalışmalarda Ω -3 türevlerinin Crohn Hastalığı, koroner kalp hastalıkları ve ani kardiyak ölüm üzerine yaralı etkileri olduğu tespit edilmiştir (165).

Balık yağı, Ω -3 yağ asidini bol miktarda ihtiva eder (12). İki asıl Ω -3 yağ asidi vardır EPA (eikozapentaenoik asit; C20:6) ve DHA (dokzaheksaenoik asit; C22:6); DHA retinada ve nöral sinaptik membranlarda bol miktarda bulunur, nöral

büyümede kritik rol oynar (165). Lipit mediyatörlerinin yeni bir ailesi Resolvinler (rezolüzyon fazı interaksiyon ürünleri) EPA ve DHA'den üretilirler (166,167); anti-inflamatuvar olmanın yanında inflamasyonun rezolüsyonunda oldukça etkilidirler (168). Ayrıca rezolüzyon fazının tüm basamaklarına etki ederek inflamasyonun sonlandırılmasında aktif rol oynar böylece lokal doku hemostazın geri kazanılmasını sağlarlar (169,170).

RvD1 (7S,8R,17S-trihidroksil-DHA), lökosit ve endotel hücrelerinde transselüler biyosentez sonucunda meydana gelir (167). Ayrıca tüm kan hücrelerinde ve beyinde bulunur (171). RvD1; 15-lipooksijenaz (LOX) ve 5-LOX enzimlerinin ardışık oksijenasyonları ile sentez edilir (171). DHA; 15-LOX enzimi ile 17S-hidroksil-DHA'ye dönüştürülür. Ayrıca Aspirin tedavisi ile , aspirin ile asetillen COX-2 enzimi vasıtası ile 17R-HDHA meydana gelir ve bu ürünün 5-LOX enzimi ile ardışık oksijenasyonu neticesinde RvD1 epimeri 17-epi-RvD1 meydana gelir (Şekil 3). Bu ürün aynı zamanda aspirinle tetiklenen RvD1 (AT-RvD1) olarak da adlandırılır (167). 17R ve 17S RvD1 serilerinin tamamı anti-inflamatuvar etkilidirler (171).

RvD1; anti-inflamatuvar etkilerini immünmodülasyon basamaklarında rol oynayarak ortaya çıkarır (172). Özellikle nötrofil trafiğini düzenleyerek, sitokin ve reaktif oksijen ürünlerinin regülasyonunu sağlayarak, PMNL'in infiltrasyonunu azaltarak ve açığa çıkan inflamatuvar yanıtı sınırlayarak etki eder (172,173). Ayrıca RvD1'in mikrogliya hücrelerinde TNF- α tarafından indüklenen IL-1 β transkripsiyonunu engellediği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (172). PMNL'in infiltrasyonunu inflamasyona maruz kalmış beyin dokusunda, deri ve periton yüzeylerinde bile sınırladığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (174). Son yapılan çalışmalarda Resolvinlerin inmeye, peritonite, Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etkileri saptanmıştır (174-176). Ayrıca yapılan deneysel çalışmalarda RvD1'in peritonit gelişimi sonrası oluşan zararlı etkileri engellediği, renal ve akciğer iskemik reperfüzyonu üzerine yapılan araştırmalarda da olumlu yönde etki ederek reperfüzyon hasarını azalttığı ortaya konulmuştur (167,171,177).



Şekil 3. Rv D1'in biyokimyasal sentez basamakları ve formülü (165)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneklerin Hazırlanması

Bu deneysel çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi (Zonguldak Karaelmas Üniversitesi) Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izniyle, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deneysel çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen, 10-12 haftalık Wistar Albino türü 30 Adet dişi rat kullanıldı. Çalışma süresince denek ratlar; uygun ısı (21 ± 1 °C) ve neme (%50-60) sahip sabit çevre koşullarında, standart rat yemi ve günlük taze şehir şebeke suyu ile beslenip, yonga talaşlı yataklığın kullanıldığı saydam plastik kafeslerde tutuldu.

3.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Denekler her biri onarlı rattan oluşan 3 gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol Grubu, n=10): İntraperitoneal %0, 9 NaCL verilen grup.

Grup 2 (Akut Pankreatit (AP) Grubu, n=10): İntraperitoneyal %0, 9 NaCL ile hazırlanmış cerulein (Sigma Chemical, St. Louis, MO. ABD) verilerek AP oluşturulan grup.

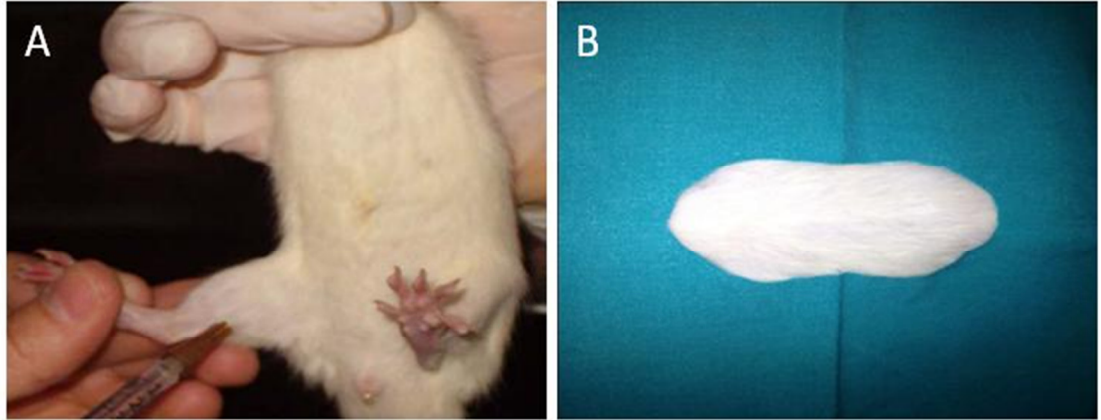
Grup 3 (Resolvin D1 (RvD1) Grubu, n=10): AP oluşturulduktan sonra Resolvin D1 (Cayman Chemical, ABD) tedavisi uygulanan grup.

3.3. Yöntem

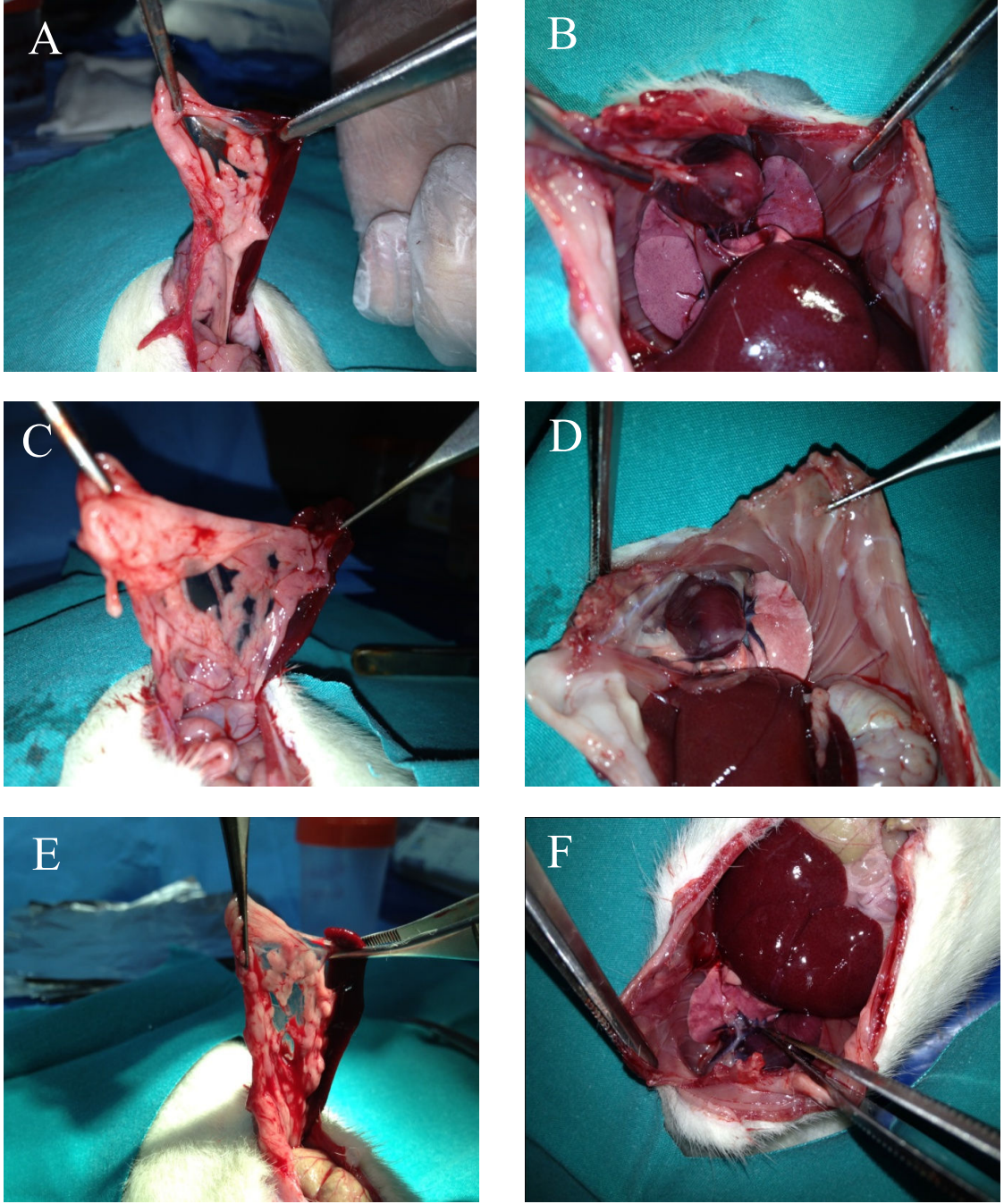
AP grubundaki ve RvD1 grubundaki ratlara 12 saatlik açlığı takiben, intraperitoneyal yolla bir saat ara ile 5 kez, 50 µg/kg Cerulein verilecek şekilde enjeksiyonlar yapılarak akut ödematöz pankreatit oluşturuldu. RvD1 grubundaki ratlara son cerulein enjeksiyonu sonrası ve 24 saat sonrası RvD1 100 ngr/kg dozunda, intraperitoneyal yolla uygulanarak tedavi grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna, intraperitoneyal yolla bir saat ara ile 5 kez salin solüsyonu verildi. Tüm ratlar ilk cerulein enjeksiyonunun 48 saat sonrası sakrifiye edildi.

3.4. Örneklerin Alınması

Tüm ratlara 0. saatteki enjeksiyondan 48 saat sonra 50 mg/kg ketamine (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Lüleburgaz, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine hidroklorür (Rompun® %2, Bayer, Leverkusen, Germany) ile intramusküler yoldan genel anestezi uygulandı (Resim 1). Çalışma süresince tüm ratların spontan olarak solunum yapmasına izin verildi. Anestezi derinliğinin kontrolü sonrasında 4 cm'lik orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Tüm ratlara total pankreatektomi uygulandı ve toraksları açılarak ve akciğer rezeksiyonu yapıldı. Son olarak intrakardiyak kan alınarak ratların tamamı kurban edildi (Resim 2). Alınan kan örneklerinin 5 ml'si standart düz tüpe kondu. Kan örnekleri 40°C' de, 10 dakika 4000 devirde santrifüj edilerek plazma ve serum olarak ayrıldı. Elde edilen rat serum örneklerinde, lipaz, TNF- α , IL-1 β çalışıldı. Pankreas dokusu ve akciğer dokusu ikiye bölünerek yarısı histopatolojik inceleme için %10'luk formalin dolu kaptaki, diğer yarısı doku MDA düzeyi ve MPO aktivitesini değerlendirmek üzere -80°C'de muhafaza edildi.



Resim 1. A)Ratlara kas içi ketamin uygulaması. B)Anestezi altındaki denek.



Resim 2. A) Kontrol Grubu pankreas dokusu B) Kontrol Grubu akciğer dokusu C) AP Grubu pankreas dokusu D) AP Grubu akciğer dokusu E) RvD1 Grubu pankreas dokusu F) RvD1 Grubu akciğer dokusu

3.5. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla Sağlık Yüksek okulu Beslenme ve Diyetetik Araştırma Laboratuvarında ölçüldü.

3.5.1. Serum Lipaz

Lipaz düzeyleri Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla Sağlık Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Araştırma Biyokimya Laboratuvarında COBAS INTEGRA 800 Roche (İsviçre) cihazında analiz edildi. Değerler mU/L olarak ifade edildi.

3.5.2. Serum Tnf- α

Serum TNF- α düzeyleri ELISA (Enzyme Linked- Immuno-Sorbent Assay) (Bendermed International, Inc., Camarillo, CA, USA) kit yöntemi kullanılarak ölçüldü. Değerler mililitre başına picogram (pg/mL) olarak ifade edildi.

3.5.3. Serum IL-1 β

Serum IL-1 β düzeyleri ELISA (Bendermed International, Inc., Camarillo, CA, USA) kit yöntemi kullanılarak ölçüldü. Değerler mililitre başına picogram (pg/mL) olarak ifade edildi.

3.5.4. Doku MDA

Pankreas ve akciğer dokularında MDA düzeyleri ELISA (Cusabio Biotech Co., LTD., Newark, USA) kit yöntemi kullanılarak ölçüldü. Dokular fosfat tamponu kullanılarak bir gece – 20 derecede bekletilerek homojenize edildi. Homojenat alınıp 5 dakika boyunca 5000 x g de 2-8⁰C de sentrifüj edildi. Süpernatant MDA ve protein düzeyi ölçümü için kullanıldı. Değerler miligram protein başına picomol (pmol/ mg protein) olarak ifade edildi.

3.5.5. Doku MPO

Pankreas ve akciğer dokularında MPO düzeyleri ELISA (Cusabio Biotech Co., LTD., Newark, USA) kit yöntemi kullanılarak ölçüldü. Dokular fosfat tamponu kullanılarak bir gece – 20 derecede bekletilerek homojenize edildi. Homojenat

alınıp 5 dakika boyunca 5000 x g de 2-8⁰C de sentrifüj edildi. Süpernatant MPO ve protein düzeyi ölçümü için kullanıldı. Değerler miligram protein başına nanoogram (ng/mg doku) olarak ifade edildi.

3.6. Histopatolojik Değerlendirme

%10'luk formaldehit solüsyonu içine konularak saklanan doku parçalarından parafin bloklar hazırlanarak, 4-5 µm kalınlığında kesitler halinde hemotoksilin&eoziin ile boyanıp tek bir patolog tarafından kör olarak ışık mikroskopunda değerlendirildi (LEİCA DMLS). Histopatolojik değerlendirme ve pankreas dokusu hasar skorlaması Schmidt ve ark. tarafından tariflenen method ile altı değişkene (ödem, asiner nekroz, hemoroji, yağ nekrosu, inflamasyon, perivasküler infiltrasyon) göre yapıldı (Tablo 3, 178). Akciğer hasarı Nishina ve ark tarafından tariflenen 5-nokta skalası kullanılarak derecelendirildi (179). Kullanılan skalada alveolar konjesyon, hemoroji, havaboşluğu ve damar duvarlarına nötrofil infiltrasyon ve agregasyonu, ve alveolar duvar/hiyalin membranı kalınlığı baz alınarak incelendi. Formülasyonu : 0 = minimum hasar, 1+ = hafif hasar, 2+ =orta derecede hasar, 3+ = ileri derecede hasar, and 4+ = maximum hasar şeklinde yapıldı.

Tablo 3. Histopatolojik pankreas dokusu hasar skorlaması

Ödem	0. Yok
	4. İnterlobler septalarda fokal genişleme
	5. İnterlobler septalarda diffüz genişleme
	6. İnterlobler septalarda diffüz, interasinler septalarda fokal genişleme
	7. İnterlobler septalarda diffüz, interasinler septalarda diffüz genişleme
	8. Hücreler arası mesafede genişleme
Asiner hücre nekrozu	0. Yok
	4. 1-4 nekrotik hücre
	5. 5-10 nekrotik hücre
	6. 11-16 nekrotik hücre
	7. >16 nekrotik hücre
Hemoroji	0. Yok
	1. Bir alanda
	2. İki alanda
	3. Üç alanda
	4. Dört alandan fazlasında
İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon	0 0-1 intralobüler veya perivasküler lökosit
	1. 2-5 intralobüler veya perivasküler lökosit
	2. 6-11 intralobüler veya perivasküler lökosit
	3. 12-20 intralobüler veya perivasküler lökosit
	4. >20 lokosit veya yaygın mikro apseler

3.7. İstatistiksel İnceleme

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 18.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama değer olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımında gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal Wallis analizi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis varyant analizinde alt grupların ikili karşılaştırmalarında ise Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm

istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

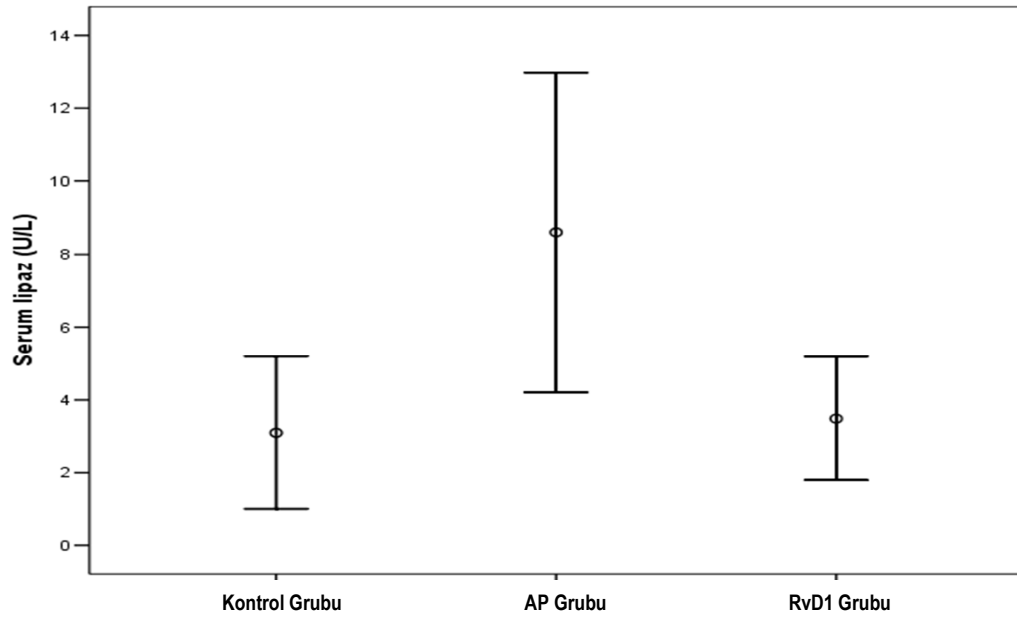
4. BULGULAR

Çalışmamızın hazırlık, pankreatit oluşturulması ve operasyon safhalarında ratların hiçbirinde mortalite gözlenmedi.

4.1. Biyokimyasal Bulgular

4.1.1. Serum lipaz düzeyleri

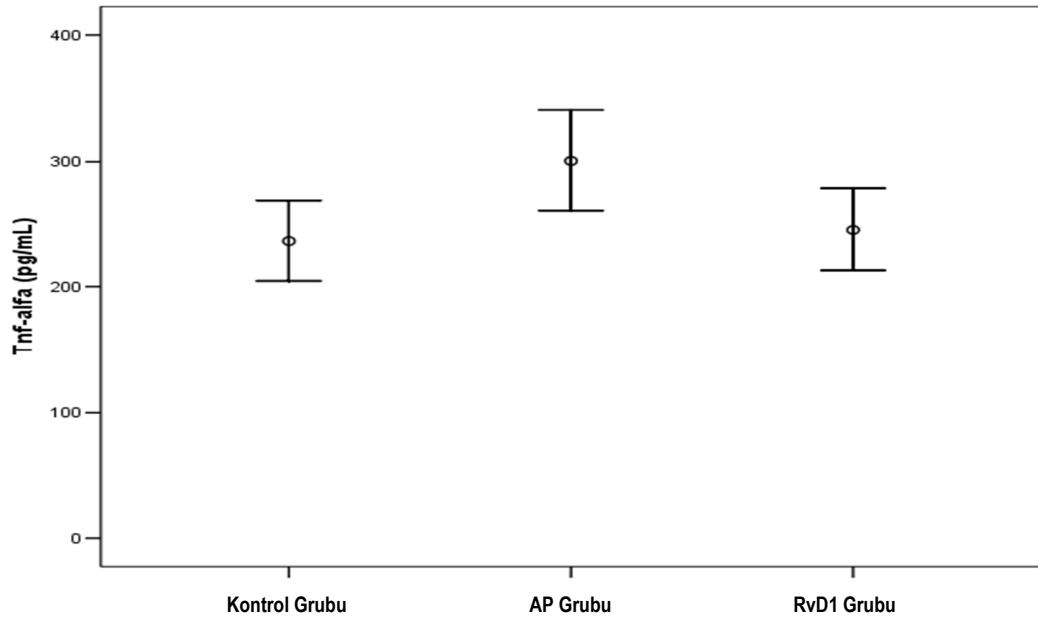
Serum lipaz düzeyi açısından gruplar incelendiğinde Kontrol grubunda ortalama lipaz değeri $3,10 \pm 1,04$ U/ml saptanmıştır. AP grubuna baktığımızda serum lipaz değerinde ciddi oranda artış ölçülmüş olup ortalama değeri $8,60 \pm 2,19$ U/ml olarak saptanmıştır. RvD1 grubunda ise ortalama değeri $3,49 \pm 0,84$ U/ml olarak ölçülmüştür. RvD1 grubu ortalama serum-lipaz değeri AP grubuna göre azalmış olarak bulunurken, Kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür (Grafik 1). Üç gruptan elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında serum lipaz ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Grupların ikili karşılaştırmasında Kontrol grubu ile RVD1 grubu serum lipaz ortalama değerlerinin birbirine benzer olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır. AP grubu serum-lipaz ortalama değeri ile diğer iki gruptaki serum-lipaz ortalama değerlerinin aralarındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$, Tablo 4)



Grafik 1. Gruplardaki serum lipaz değerleri

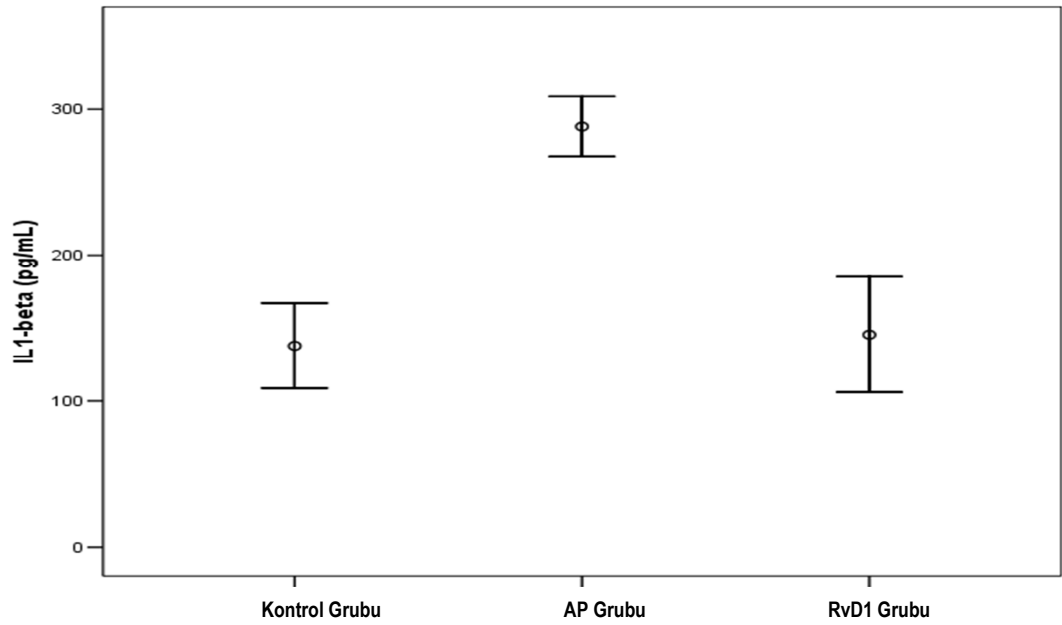
4.1.2. Serum TNF- α ve IL-1 β düzeyleri

Serum TNF- α düzeyleri incelendiğinde Kontrol grubunun serum TNF- α ortalama değeri $236,6 \pm 16,1$ pg/ml olarak ölçölmüştür. AP grubunda bu değer $300,7 \pm 19,9$ pg/ml ölçölerek yükseldiği tespit edilmiştir (Grafik 2). RvD1 grubunda serum TNF- α düzeyi ortalama değeri $245,4 \pm 16,4$ pg/ml ölçölmüştür. Üç grup, ortalama TNF- α değerleri açısından birbirileriyle karşılaştırdıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0.001$). Grupların ikili karşılaştırmasında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$, Tablo 4). AP grubu ile karşılaştırdığında RvD1 grubunda, serum TNF- α ortalama düzeyinde azalma saptanmış olup aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu izlenmiştir ($p < 0.001$, Tablo 4). RvD1 grubu ve Kontrol grubundaki TNF- α değerlerinin birbirine yakın değerler olduğu dikkat çekmiştir, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir.



Grafik 2. Gruplardaki serum TNF- α değerleri

Serum IL-1 β düzeyi açısından gruplar incelendiğinde Kontrol grubunda ortalama IL-1 β değeri 137,9 $\pm$ 14,5 pg/ml saptanmıştır. AP grubuna baktığımızda Serum IL-1 β değerinde ciddi oranda artış ollmş olup ortalama değer 288,2 $\pm$ 10,2 pg/ml olarak saptanmıştır. RvD1 grubunda ise ortalama değer 145,5 $\pm$ 19,7 pg/ml olarak ollmştr. RvD1 grubu ortalama serum IL-1 β değeri AP grubuna gre azalmış olarak bulunurken, Kontrol grubu ile benzer olduğu grlmştr (Grafik 3).  gruptan elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında serum IL-1 β değeri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$, Tablo 4). Grupların ikili karşılaştırmasında Kontrol grubu ile RVD1 grubu serum IL-1 β ortalama değerlerinin birbirine benzer olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır. AP grubu serum IL-1 β ortalama değeri ile diğer iki gruptaki serum IL-1 β ortalama değerlerinin aralarındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.001$, Tablo 4)



Grafik 3. Gruplardaki serum IL-1 β değerleri

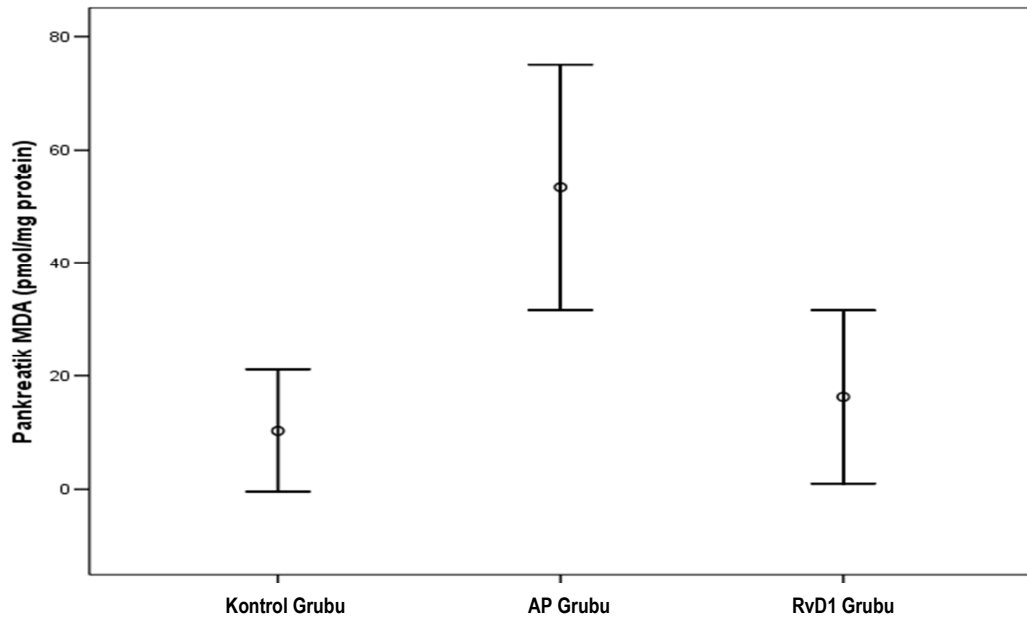
Tablo 4. Serum lipaz, TNF- α , IL-1 β inceleme sonuçları

	Kontrol Grubu n=10	AP Grubu n=10	RvD1 Grubu n=10	p
Serum-lipaz (U/ml)	3,10 $\pm$ 1,04	8,60 $\pm$ 2,19	3,49 $\pm$ 0,84	<0.001
TNF- α (pg/ml)	236,6 $\pm$ 16,1	300,7 $\pm$ 19,9	245,4 $\pm$ 16,4	<0.001
IL-1 β (pg/ml)	137,9 $\pm$ 14,5	288,2 $\pm$ 10,2	145,5 $\pm$ 19,7	<0.001

4.1.3. Pankreas dokusu MDA ve MPO değerleri

Pankreas dokusu MDA düzeyleri ortalama değerleri açısından gruplar incelendiğinde Kontrol grubunda ortalama MDA değeri 10,35 $\pm$ 5,38 pmol/mg saptanmıştır. AP grubuna baktığımızda pankreas dokusu MDA değerinde anlamlı oranda artış ölçülmüş olup ortalama değer 53,36 $\pm$ 10,87 pmol/mg olarak saptanmıştır. RvD1 grubunda ise ortalama değer 16,29 $\pm$ 7,64 pmol/mg olarak ölçülmüştür. RvD1 grubu ortalama pankreas dokusu MDA değeri AP grubuna göre azalmış olarak bulunurken, Kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür (Grafik 4). Üç gruptan elde edilen veriler karşılaştırıldığında gruplarda pankreas dokusu MDA değeri ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

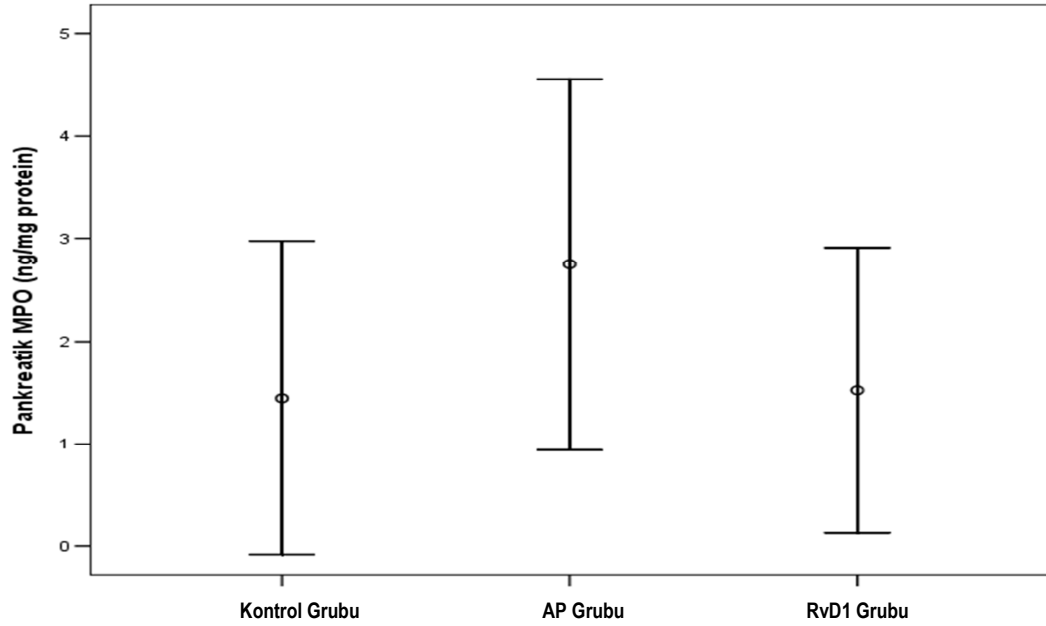
Grupların ikili karşılaştırmasında, RvD1 ile tedavi edilen ratlardan elde edilen pankreas dokusu ortalama MDA değerinin AP grubundan istatistiksel olarak anlamlı dercede düşük olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre RvD1 grubu pankreas dokusu ortalama MDA değeri yüksek olarak bulunmasına rağmen, her iki gruptaki değerlerin AP grubuna göre çok daha düşük olduğu ve yine istatistiksel olarak grupların ikili karşılaştırmalarında aralarındaki farkın anlamlı olduğu izlenmiştir ($p<0.001$, Tablo 5).



Grafik 4. Gruplara göre doku Pankreatik-MDA değerleri

Pankreas dokusu MPO düzeyleri ortalama değerleri açısından gruplar incelendiğinde Kontrol grubunda ortalama MPO değeri $1,44\pm0,76$ ng/mg saptanmıştır. AP grubuna baktığımızda pankreas dokusu MPO değerinde ciddi oranda artış ölçülmüş olup ortalama değer $2,74\pm0,90$ ng/mg olarak saptanmıştır. RvD1 grubunda ise ortalama değer $1,52\pm0,69$ ng/mg olarak ölçülmüştür. RvD1 grubu ortalama pankreas dokusu MPO değeri AP grubuna göre azalmış olarak bulunurken, Kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür (Grafik 5). Üç gruptan elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında pankreas dokusu MPO değeri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.004$). Grupların ikili karşılaştırmasında, RvD1 ile tedavi edilen ratlardan elde edilen pankreas dokusu ortalama MPO değerinin AP grubundan istatistiksel olarak

anlamli dercede düşük olduğu gözlenmiştir (p=0.004). Kontrol grubuna göre RvD1 grubu pankreas dokusu ortalama MPO değeri yüksek olarak bulunmasına rağmen, her iki gruptaki değerlerin AP grubuna göre çok daha düşük olduğu ve yine istatistiksel olarak grupların ikili karşılaştırmalarında aralarındaki farkın anlamlı olduğu izlenmiştir (p=0.004, Tablo 5).



Grafik 5. Gruplara Göre doku Pankreatik-MPO değerleri

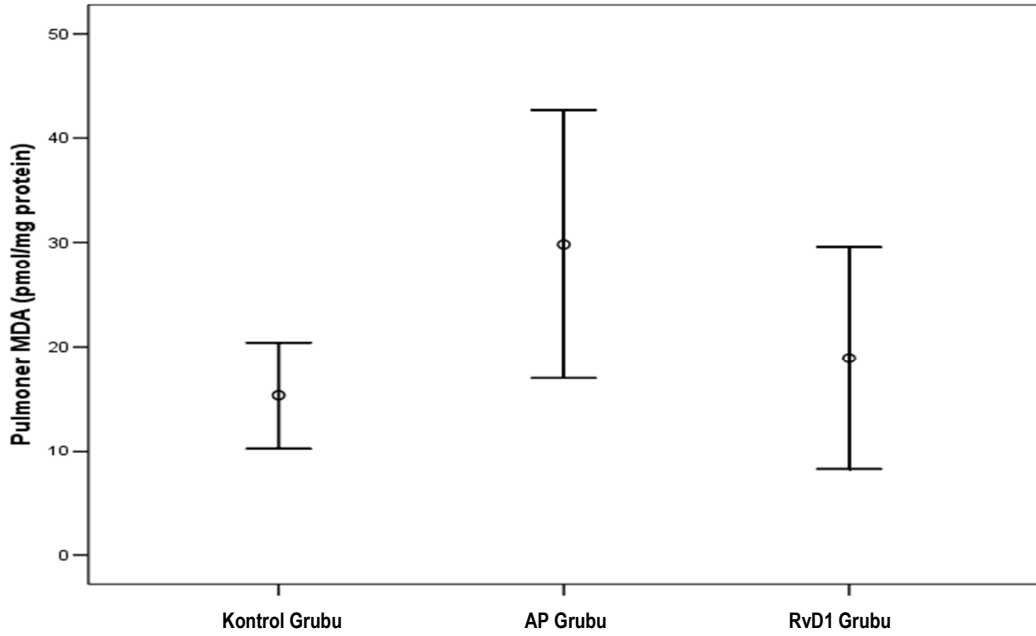
Tablo 5. Pankreas dokusu MDA ve MPO değerleri

	Kontrol Grubu n=10	AP Grubu n=10	RvD1 Grubu n=10	p
Pankreatik-MDA (pmol/mg)	10,35±5,38	53,36±10,87	16,29±7,64	<0.001
Pankreatik-MPO (ng/mg)	1,44±0,76	2,74±0,90	1,52±0,69	=0.004

4.1.4. Pulmoner doku MDA ve MPO değerleri

Pulmoner doku MDA düzeyleri ortalaması incelendiğinde Kontrol grubu MDA düzeyi ortalaması 15,34±2,53 pmol/mg olarak saptanmıştır. AP grubunda bu değer 29,81±6,41 pmol/mg bulunmuş olup Kontrol grubuna göre artış gösterdiği

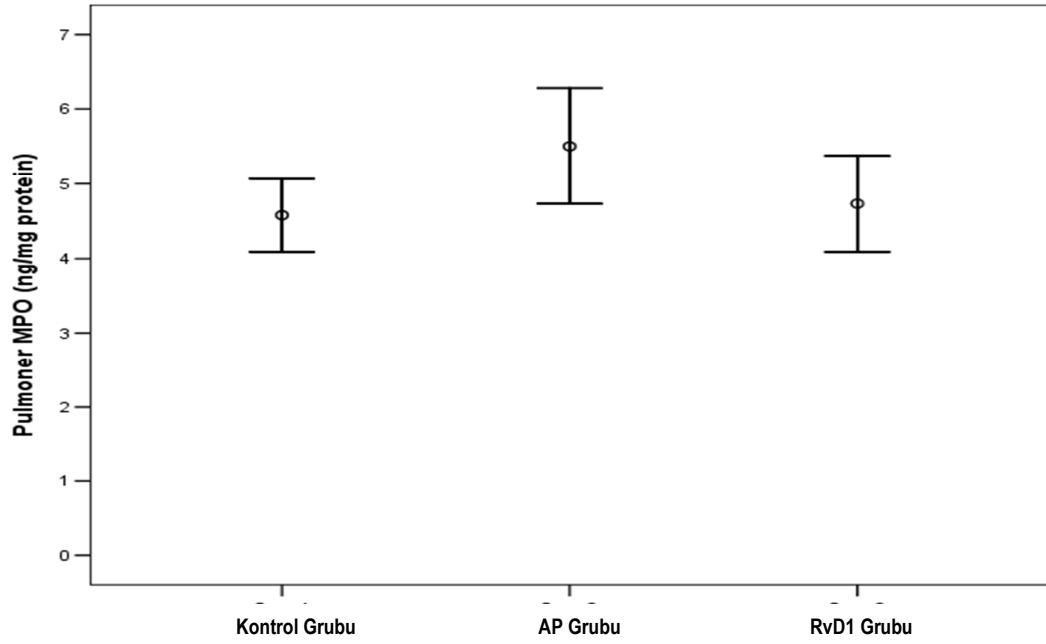
saptanmıştır. RvD1 grubunda, Pulmoner-MDA düzeyleri ortalaması $18,91 \pm 5,32$ pmol/mg değeri ile Kontrol grubuna benzer ve AP grubu göre düşük olduğu izlenmiştir (Grafik 6, Tablo 6). Üç grupta ölçülen Pulmoner MDA düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Grupların ikili karşılaştırmasında, Kontrol grubu ile RvD1 grubu MDA düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve her iki grubun ayrı ayrı AP grubu ile karşılaştırılmasında MDA düzeylerinin AP grubundaki düzeyden düşük olduğu ve ikili istatistiki karşılaştırmalarında MDA düzeyinde gözlenen bu düşüşün istatistiksel olarak anlam teşkil ettiği ortaya konmuştur.



Grafik 6. Gruplara göre doku Pulmoner-MDA değerleri

Pulmoner doku MPO düzeyleri ortalaması incelendiğinde Kontrol grubu MPO düzeyi $4,57 \pm 0,24$ ng/mg olarak saptanmıştır. AP grubunda bu değer $5,50 \pm 0,38$ ng/mg bulunmuş olup Kontrol grubuna göre artış gösterdiği saptanmıştır. RvD1 grubunda, Pulmoner-MPO düzeyleri ortalaması $4,73 \pm 0,32$ ng/mg değeri ile Kontrol grubuna benzer ve AP grubu göre düşük olduğu izlenmiştir (Grafik 7). Üç grupta ölçülen Pulmoner MPO düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$, Tablo 6). Grupların ikili karşılaştırmasında, Kontrol grubu ile RvD1 grubu MPO düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve

her iki grubun ayrı ayrı AP grubu ile karşılaştırılmasında MPO düzeylerinin AP grubundaki düzeyden düşük olduğu ve ikili istatistiki karşılaştırmalarında MPO düzeyinde gözlenen bu düşüşün istatistiksel olarak anlam teşkil ettiği ortaya konmuştur.



Grafik 7. Gruplara göre doku Pulmoner MPO değerleri

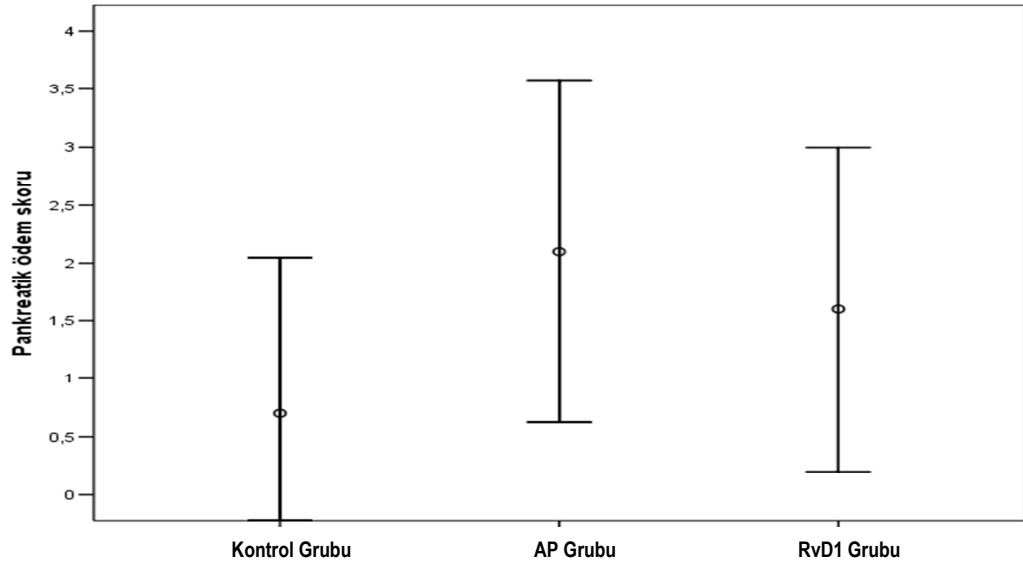
Tablo 6. Akciğer dokusu MDA ve MPO değerleri

	Kontrol Grubu n=10	AP Grubu n=10	RvD1 Grubu n=10	p
Pulmoner-MDA (pmol/mg)	15,34±2,53	29,81±6,41	18,91±5,32	<0.001
Pulmoner- MPO (ng/mg)	4,57±0,24	5,50±0,38	4,73±0,32	<0.001

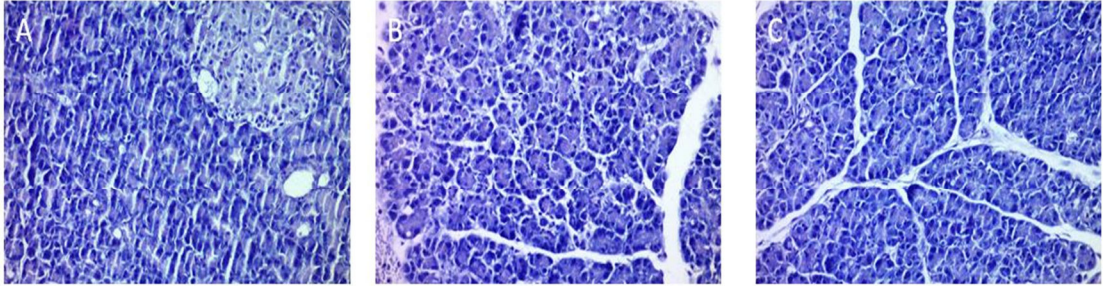
4.2. Histopatolojik İnceleme Verileri

Pankreas dokusunun histopatolojik incelemesi yapıldığında gruplarda asiner hücre nekrozu, hemoraji, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon gelişmediği görülmüştür. Schmidt histopatolojik skorumu sistemine göre pankreas dokusunda meydana gelen ödem değerlendirildiğinde AP grubunda interlober septalarda diffüz

genişleme sıklıkla izlenmiştir. Buna göre AP grubunda pankreatik hasar skoru ortalama değeri $2,10 \pm 0,73$, saptanmıştır. RvD1 grubunun histopatolojik incelemesinde ise kesitlerde saptanan hakim bulgu sıklıkla interlober septalarda fokal genişleme olmuştur. RvD1 grubu Pankreatik hasar skoru ortalama değeri $1,60 \pm 0,69$ olarak saptanmıştır. RvD1 ile tedavi sonrasında pankreatik hasar skorunda AP grubuna göre düşüş izlenmesine rağmen ikili grup karşılaştırmalarında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 7, Resim 3). Histopatolojik açıdan kesitlerin incelemesinde pankreatite bağlı olarak intraasiner septada ödematöz ekspansiyon görülmüşken RvD1 grubunda ise intra asiner septanın nisbeten korunmuş olup ödemin çözüldüğünün göstergesi olan intralobüler septada ödematöz genişleme görülmesi dikkat çekicidir (Resim 3).

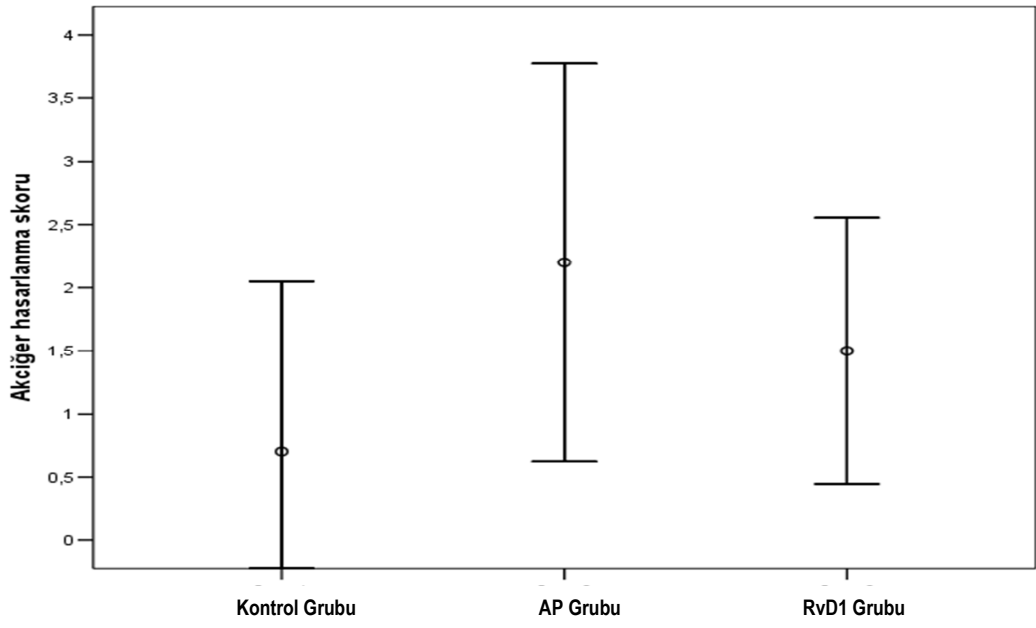


Grafik 8. Gruplara pankreatik ödem skoru verileri



Resim 3. Pankreas dokusu histopatolojik kesitleri A) Kontrol grubu normal pankreas dokusu (normal asiner yapısı ve langerhans adası görülmektedir) B) AP grubu C) RvD1 grubu

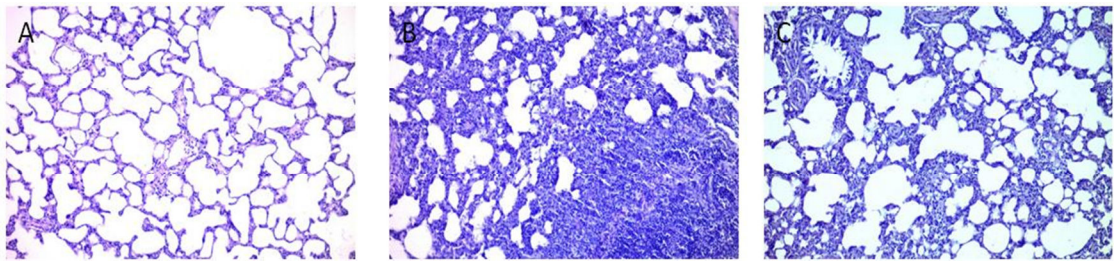
Akciğer dokusu histopatolojik açıdan alveolar konjesyon, hemoraji, hava boşlukları ve damar duvarlarına nötrofil infiltrasyon ve agregasyonu, ve alveolar duvar/hiyalin membranı kalınlığı parametreleri ile incelenmiştir. Akciğer hasarı skorlaması ortalama değerleri incelendiğinde, AP grubunda ortalama değer $2,20 \pm 0,78$ olarak saptanmış olup bu gruptaki histopatolojik kesitlerdeki hakim bulgu orta derecede hasar olarak gözlenmiştir (Grafik 9, Tablo 7). RvD1 grubunda Akciğer hasarı skorlaması ortalama değerleri $1,50 \pm 0,52$ bulunmuştur. Bu gruptaki akciğer dokusunun histopatolojik kesitlerde hakim bulgu hafif hasar olarak izlenmiştir (Grafik 9). Grupların ikili karşılaştırmasında, RvD1 ile tedavi edilen ratlardan elde edilen Akciğer hasarı skorlaması değerinin AP grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. RvD1 grubu ile AP grubu arasında fark istatistiki anlama ulaşmamakla birlikte kesitlerin histopatolojik incelemesinde pankreatite bağlı olarak akciğer dokusunda meydana gelen değişikliklerin RvD1 grubunda azalmış olduğu görülmüştür (Resim 4). Pankreatite bağlı olarak akciğer dokusunun alveolar destrüksiyonu RvD1 grubunda görülmemekle beraber alveolar nisbeten korunmuş olarak izlenmiş ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunda ve kümeleşmesinde belirgin azalma tespit edilmiştir (Resim 4).



Grafik 9. Gruplara göre akciğer hasarı skoru değerleri

Tablo 7. Ratlara ait Histopatolojik inceleme sonuçları

	Kontrol Grubu n=10	AP Grubu n=10	RvD1 Grubu n=10	p
Pankreatik ödem	0,70±0,67	2,10±0,73	1,60±0,69	<0.001
Akciğer hasarı skorlaması	0,70±0,67	2,20±0,78	1,50±0,52	<0.001



Resim 4. Akciğer dokusu Histopatolojik kesitleri A) Kontrol grubu B) AP grubu C) RvD1 grubu

5. TARTIŞMA

AP; tüm dünya coğrafyasında insidansı farklılık gösteren pankreas bezi inflamasyonudur. Pankreatik inflamasyon sırasında hasara uğramış hücreler ve sistemik immün hücreler tarafından bir takım sitokinler salgılanır. Bunlardan IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , PAF vb. başlıca bilinen sitokinlerdir (15). Bunun sonucunda lokal ve sistemik inflamasyon ve komplikasyonlar gelişir (180). Böylece AP, bilim ve teknolojiye tüm gelişmelere rağmen hala morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalık olamaya devam etmektedir (1). Kısa dönem mortalite sebeplerinin başında solunum sistemi komplikasyonları gelmektedir (5). Yüksek mortalitesi ve morbiditesi sebebi ile AP ve AP'e bağlı akciğer hasarında rol oynayan mediyatörler ve bunlara yönelik tedavi yöntemleri bir çok çalışmaya konu olmuştur.

Biz yaptığımız çalışmada ceruleinle indüklenen akut ödematöz pankreatit modelini gerçekleştirmeye çalıştık. Deneysel pankreatit modellerinde farklı yöntemler kullanılmakla birlikte AP patofizyolojisine uygun olan ve en çok tercih edilen yöntemlerden birisi sekresyonun arttırılmasıdır. Cerulein bu etkisi ile birçok deneysel çalışmada başarı ile kullanılmıştır (181,182). Cerulein pankreastaki etkisi doza ve zamana bağlıdır. Oluşturulmak istenen pankreatit şekline göre doz ve uygulama süresi belirlenir (161,183,184). Strowski ve ark. birer saatlik intervallerle beş kez 10 μ g/kg dozlarda cerulein uyguladıkları ratlarda, akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır (161). Kontrek ve arkadaşları da ratlarda 10 μ g/kg dozlarda ceruleini subkutan uygulayarak akut ödematöz pankreatit geliştirmişlerdir (185). Son yapılan çalışmalarda ceruleinin asiner hücrelerin PH'nı düşürerek lizozomal ve zimojenik granüller ile tripsinojeni aktive ettiği böylece pankreatit oluşturduğu görülmüştür (186-188). Ceruleinle indüklenen pankreatitler de AAH görülmektedir (189). Özellikle nötrofilerin AAH gelişiminde ve prognozunda kritik rol oynadığı ve ARDS süresince akciğerlerde akümüle oldukları ceruleinle indüklenen pankreatit modellerinde gösterilmiştir (190). Bu bilgilere dayanarak yaptığımız çalışmada ceruleinle indüklenen pankreatit modelinde AP oluşturulan ratlarda serum lipaz değerinde artış saptanmıştır, en yüksek değer AP grubunda tespit edilmiş olup Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür.

RvD1 tedavisi verilen AP'li ratlarda AP grubuna göre düşük, kontrol grubuna göre de istatistiksel olarak anlam teşkil etmeyecek şekilde yüksek serum lipaz değeri bulunmuştur. AP'in histopatolojik bulguları pankreatik ödem, vasküler hasar, fibrozis ve nekroz pankreas doku kesitlerinde sıklıkla izlenir (191). Cerulein ile oluşturulan AP modellerinde, endotel hücre hasarı ve ödem oluşumu hem pankreas hem de akciğer dokusunda tespit edilmiştir (103). Çalışmamızda AP'e bağlı gelişen histopatolojik değişiklikler Schimdt ve ark. (178) oluşturduğu pankreas hasarı skorlama sistemine göre incelenmiştir. AP grubunda pankreatite bağlı olarak intraasiner septada ödematöz ekspansiyon görülmüşken RvD1 ile tedavi edilen AP'li ratlarda ödemin çözüldüğünün göstergesi olan intralobüler septada ödematöz genişleme ve intraasiner septanın korunduğu izlemiştir. Buna göre AP grubunda ortalama skor değeri yüksek bulunurken, RvD1 grubunda skorun AP grubuna göre düşük olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Pankreas asiner hücrelerinin TNF- α sentezlediği, TNF- α 'nın diğer proinflamatuvar sitokinler, programlanmış hücre ölümü ve adezyon molekülleri ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (56,65,192.). TNF- α asiner hücrelerinde oluşan inflamasyona aracılık eder ve pankreatitin ağırlaşmasına sebep olur (193-195). Kendisi gibi proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve IL-1 β ile pankreatit patogeneğinde önemli rol oynamakla beraber, AP'e bağlı komplikasyon gelişmesinde de etkilidir (56,196,197). Bizim yaptığımız çalışmada TNF- α ortalama değerinin RvD1 grubunda AP grubuna göre azaldığını Kontrol grubuna benzer istatistiki değer verdiğini tespit ettik. Liao ve ark. (198) ratlarda lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen AAH modeli oluşturmuşlar ve bu çalışmada RvD1'i 300 ve 600 ngr dozlarında iv olarak öncül tedavi şeklinde uygulamışlardır. TNF- α değerleri bronkoalveolar lavaj sıvısında incelenmiş, 6. ve 24. saatte ölçüm yapılmış, ve sonuç olarak RvD1'in öncül tedavisi ile TNF- α değerlerinin her iki saatteki ölçümlerinde de düşme olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre RvD1'in TNF- α değerlerini azaltma yönündeki etkisi 300 ve 600 ngr dozlarda kullanımı ile gösterilmiştir ve bu iki doz kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Murakami ve ark. (199) yaptığı bir çalışmada D-galaktozaminle sensitize edilmiş endotoksin şok modeli oluşturulan ratlarda RvD1'in septik mediyatörlerin üretimi ve salınımı

baskılama özelliği incelenmiş, RvD1 0,1 ve 1 µgr dozlarında kullanılmıştır. Serum TNF-α değerlerinin RvD1 verilen gruplarda diğer gruba göre daha düşük olduğu tespit edilerek RvD1'in anti-inflamatuvar etkisi ortaya konulmuştur .

AP patofizyolojisinde etkili önemli sitokinlerden biri de IL-1β'dır. IL-1β nötrofil migrasyonunu kolaylaştırır ve sistemik inflamasyon gelişmesinde oldukça etkilidir (58). ICAM-1 ve NF-κB'nin transkripsiyonunu indükleyerek inflamatuvar kaskadın devamlılığını sağlar ve bu sitokinin erken aktivasyonu deneysel AP modellerinde gösterilmiştir (57,200,201). IL-1β 'nın etkileri reseptör antagonisti (IL-1ra) ile etkisiz hale gelir. AP'li insanlarda IL-1β'nin oranının IL-1ra'den yüksek olması pulmoner komplikasyon gelişme riskini artırdığı görülmüştür (123). Yaptığımız çalışmada serum IL-1β değerlerinin RvD1 grubunda AP grubuna göre düşük olduğu Kontrol grubuna benzer olduğu tespit edilmiştir. Lima-Garcia ve ark. (202) Tamamlanmış Freud adjuvanı kullanarak artirit modeli oluşturmuşlar ve bu çalışmada Resolvin D serisi prekürsörünü (17 R HDoHE) 300 ngr/i.p dozunda 5 gün boyunca ve At-RvD1 100 ngr/i.p dozunda 4 gün süresince kullanarak bu moleküllerin antihiperalezik özelliklerini ve proinflamatuvar sitokin seviyelerini düşürücü etkilerini spinal korda ayrıca artirit oluşturulan ve oluşturulmayan arka bacak dokusunda incelenmişlerdir. Bacak dokusu IL-1β seviyesinin hem 17 R HDoHE hem de At-RvD1 tedavisi ile düştüğünü gözlemlenmiş IL-1β seviyesindeki bu azalma istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p<0,005). Spinal kord dokusunda ise her iki molekül ile yapılan tedavide IL-1β seviyesinde azalma tespit edilmiş fakat bu düşme istatistiğe anlamlı olarak yansımamıştır. Ayrıca bu moleküllerin mekanik etki ile ortaya çıkan hiperalezi algısını azalttığını tespit etmişlerdir. Eickmeier ve ark. (203) AT-RvD1'in mukozal inflamasyonu azaltıcı yönde etkisi ile inflamasyon rezolüsyonu tetkilemesi etkilerini araştırmak amacı ile ratlarda AAH modeli oluşturmuşlardır. Bu çalışmada AT-RvD1 0.5-5 µg/kg dozlarında kullanılarak bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-1β değerleri incelenmiş, AT-RvD1 tedavisi ile AAH sonucunda lavaj sıvısında artan IL-1β değerlerinde ciddi oranda düşme sağladığı izlenmiştir. Literatürdeki çalışmalara paralel olarak, biz cerulein vererek oluşturduğumuz AP modelinde, AP'li ratlarda RvD1 ile tedavi sonrasında serum IL-1β değerinde azalama olduğunu tespit ettik.

AP'de patofizyolojisinde nötrofil migrasyonu kritik öneme sahiptir (204). Aktive nötrofillerden salınan kemokin ve sitokinler pankreatik dokudaki ve sistemik dolaşımla uzak organlardaki hasarlanama sürecinde etkilidirler (122). Ayrıca nötrofillerdeki oksitadif stresin de lokal ve sistemik inflamasyonun yayılmasına ve artmasına sebep olabileceği ileri sürülmüştür. (5). RvD1'in nötrofillerden sentezlendiği ve sekrete edildiği ratlarda oluşturulan deneysel peritonit modelleri üzerinde gösterilmiştir (205-207). Nanogram dozlarında RvD1 verilmesi ile nötrofillerin infiltrasyonun ve proinflamatuvar mediyatörlerin salınımının azaldığı böylece RvD1'in doku hasarını azalttığı inflamasyonu baskıladığı deneysel peritonit modelleri ile gösterilmiştir (205-207). Daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen verilere göre yaptığımız çalışmada nötrofillerin mevcudiyeti ve etkilerini değerlendirmek üzere MPO aktivitesi ölçüldü. Çalışmada AP'te pankreas dokusu MPO düzeylerinin RvD1 tedavisi ile azaldığı, RvD'in nötrofil aktivitesini baskılayarak, AP grubundan elde edilen MPO değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı dercede düşük değerlere ulaşılmasına olanak sağladığı görüldü. Settimo ve ark (208). yaptığı ratlarda LPS ile indüklenen üveit çalışmasında RvD1 LPS'in intramuskuler enjeksiyonunu takiben 10, 100, 1000 ngr/kg dozlarında salin ile sulandırarak rat kuyruk veninden bolus olarak verilmiştir. Bu çalışmada MPO aktivitesini hem gözyaşı sıvısında hem de intravenöz alınan kan örneklemeğinde incelenmiş, RvD1'in LPS'e bağlı olarak artan MPO aktivitesini önemli oranda ve doz bağımlı olarak hem kan örneklemeğinde hem de gözyaşı örneğinde azalttığını tespit etmişlerdir. Yürütülen bu çalışmada MPO aktivitesindeki azalma RvD1'in 100 ngr/kg dozlarında kullanılmasından sonra istatistiksel olarak anlam kazanırken ($p<0,05$); MPO aktivitesindeki maksimum düşme RvD1'in 1000 ngr/kg ($p<0,001$) dozunda verilmesi ile sağlanmıştır. Wang ve ark. (209) yaptığı ratlarda LPS ile indüklenen akciğer hasarı çalışmasında RvD1 öncül tedavi olarak 1 ve 5 μ gr/kg dozlarında kullanılmış MPO aktivitesi akciğer dokusunda spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Bu çalışmaya göre RvD1 öncül tedavisi uygulanan gruplarda akciğer dokusunda MPO aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir

Proinflamatuvar sitokinlerle birlikte oksitatif stres AP'te inflamatuvar yanıt artmasına sebep olur (210). Ayrıca proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve IL-1 β 'nin AP sürecinde yükseldiği ve oksidatif stresi daha da şiddetlendirdiği

bildirilmiştir (211,212). SOR'nin hücre ve doku hasarına yol açıp AP patogeneğinde pankreatik ödemden nekroza giden süreçte rol oynadığı ileri sürülmüştür (213). SOR; pankreatik hücrelerin lipid hücre membranlarını peroksidasyona uğramasına, DNA fragmentasyonuna, protein denatürasyonuna, mitokondriyal membranın depolarizasyonuna sebep olur (214). En iyi bilinen hasar hidroksil radikalleri ile ortaya çıkar ve lipid preoksidasyonu olarak adlandırılır (215,216). SOR bağılı doku hasarının araştırılmasında lipid peroksidasyon ürünü ve lipid peroksidasyonunun indirekt bir göstergesi olan MDA düzeyi incelenir (215) Biz çalışmamızda RvD1'in oksidatif stres üzerine olası etkilerini değerlendirmek amacı ile pankreas dokusu MDA düzeyini inceledik. AP oluşturulan ratlarda RvD1 tedavisinin MDA düzeylerini düşürme yönünde etkili olduğunu görüldü. Spite ve ark (217). RvD1'in Oksidatif stres süresince glutatyon lipid konjugasyonuna bağılı ortaya çıkan inflamasyon üzerine etkisini peritonit modeli rat çalışması ile araştırmıştır. Bu çalışmada RvD1 i.p olarak 0.01, 0.05, 0.1, 1.0 10,0 ngr dozlarında kullanılmış, peritoniyal yüzey histopatolojik olarak incelenmiştir. Bu çalışmaya göre RvD1'in en düşük dozlarda (0.1 ngr) bile nötrofilik infiltrasyonu anlamlı şekilde azaldığı ortaya konularak oksidatif stresi düşürdüğü gösterilmiştir.

AP patofizyolojisinde pankreas dokusunda inflamatuvar hücre migrasyonu başlar başlamaz akciğer kapilerinde de nötrofillerin belirdiği gözlenmiştir (218). Nötrofiller; AAH ve ARDS gelişiminde kritik role sahiptirler (190,219). Nötrofillerin akciğere sekestrasyonu ile SOR, prolitik ve kemotaktik ürünler ortaya çıkar böylece akciğer endoteli hasarlanır (218). Ortaya çıkan akciğer hasarının nötrofil kaynaklı oksidan ürünlerinin lokal endotelyal hücre hasarına yol açmasıyla oluştuğu görülmüştür (190). Rogerio ve ark. (220) ovalbumin kullanarak astım modeli oluşturmuşlardır. Bu çalışmada RvD1, 10 ngr dozunda ovalbumin ile sentisizasyonun 18. gününde intravenöz olarak ratlara uygulanmış, bronkoalveolar lavaj sıvısında lökositlerin özellikle eozinofillerin azaldığını tespit edilmiştir. İnflamatuvar hücre sayısında meydana gelen bu azalmanın istatistiki olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Ayrıca akciğer dokusu incelemesinde lökosit infiltrasyonun azaldığını, peribronşial alanlarda lökosit akümülyasyonun gerilediğini, bronş epitelinde meydana gelen metaplazinin azaldığı histopatolojik olarakta tespit edilmiştir. Bizde çalışmamızda RvD1'in akciğer dokusundaki nötrofiller üzerindeki

etkisini araştırmak üzere akciğer dokusu MPO düzeylerini inceledik ve tedavi grubunda MPO aktivitesini azaldığını tespit ettik . Benzer sonuçlar Wang ve ark. (209) yaptığı ratlarda LPS ile indüklenen akciğer hasarı çalışmasında RvD1 öncül tedavi olarak 1 ve 5 µgr/kg dozlarında kullanılmış, MPO aktivitesi akciğer dokusunda spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Bu çalışmaya göre RvD1'in ile öncül tedavi uygulanan gruplarda akciğer dokusunda LPS etkisi ile artan MPO aktivitesi üzerinde azaltıcı yönde ciddi etkisi tespit edilmiştir.

AP'te SOR'nin kontrolsüz salınımları sebebi ile oksidatif hasar, hem pankreasta hem diğer organlarda ortaya çıkmaktadır. Hiçbir organda olmayan geniş endotelial yüzey alanı sebebi ile akciğer dokusu SOR'nin etkilerine daha çok maruz kalmaktadır (221). Yaptığımız çalışmada AP'e bağlı olarak akciğer dokusunda ortaya çıkan oksidatif hasarın değerlendirilmesi amacıyla ile gruplarda MDA düzeyleri analiz edildi. AP'e bağlı olarak artan doku MDA seviyesinde RvD1 tedavisi ile ciddi oranda azalma tespit edildi. Spite ve ark. (217) glutatyon lipit konjugasyonu kullanarak peritonit modeli oluşturmuşlar, RvD1'in peritonit sonucu ortaya çıkan oksidatif stres ve inflamasyon üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada RvD1 i.p olarak 0.01, 0.05, 0.1, 1.0 10,0 ngr dozlarında kullanılmış, peritonial yüzey alanları histopatolojik olarak incelenmiştir. Yapılan çalışmanın sonucuna göre RvD1'in en düşük dozlarda (0.1 ngr) kullanımında bile nötrofilik infiltrasyonun ciddi şekilde azaldığı ortaya konulmuş böylece oksidatif stresi azaltığı tespit edilmiştir.

Deneyisel pankreatit modellerinde gösterilmiştir ki; nötrofil infiltrasyonu, endotelial hücre hasarı, intersitisyel ödem, alveolar hemoraji akciğer hasarı süresince ortaya çıkan histopatolojik değişikliklerdir (222). Biz çalışmamızda RvD1'in histopatolojik etkilerini akciğer hasarı skor analizi ile inceledik ve alveoların destrüksiyondan korunup inflamatuvar hücrelerin kümeleşmesinin azaldığını, oluşan ödemin gerilediğini saptadık. Liao ve ark (198) yürüttüğü ratlarda LPS ile indüklenen AAH modeli çalışmada RvD1 300 ve 600 ngr dozlarında iv olarak öncül tedavi şeklinde uygulanmış ve akciğer dokusu histopatolojik olarak AAH skorlaması baz alınarak incelenmiştir. Bu çalışmada RvD1 tedavisinin doz bağımlı olarak akciğer hasarı derecesini azalttığı saptanmıştır. Wang ve ark (209) yürüttüğü ratlarda LPS ile indüklenen akciğer hasarı çalışmasında RvD1 öncül tedavi

olarak 1 ve 5 µgr/kg dozlarında kullanılmıştır. Bu çalışmada rat akciğeri histopatolojik olarak değerlendirilmiş olup akciğer hasarını belirlemek amacı ile kesitler lökosit infiltrasyonunu alveolar duvar kalınlığı, alveolar yapılarda ayrışma ve alveolar hemoraji açısından incelenmiş RvD1'in özellikle 5 µgr/kg dozundaki öncül tedavisi ile LPS'ye bağlı olarak akciğer dokusunda ortaya çıkan histopatolojik değişikliklerde etkili şekilde olumlu sonuç verdiği izlenmiştir .

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada ratlarda ceruleinle indüklenen AP modelinde RvD1'in serum lipaz düzeyinde ve AP'in histopatolojik olarak pankreasta oluşturduğu pankreatik hasarın şiddetinde azalmaya neden olduğu ayrıca AP'e bağlı olarak gelişen AAH bulgularında hafiflemeye yol açtığı izlendi. RvD1 tedavisinin AP patogenezinde önemli role sahip olan serum TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde azalmaya neden olarak ceruleinle indüklenen deneysel AP modelinde anti-inflamatuvar etkinliği gösterildi. Pankreas ve akciğer dokusunda RvD1'in nötrofil aktivasyonunu azaltma yönündeki etkisi doku MPO düzeylerindeki azalma ile ortaya kondu. RvD1'in olası antioksidan etkinliği pankreas ve akciğer doku MDA düzeylerindeki azalma ile gösterildi.

Yaptığımız çalışmada 100 ngr/kg dozunda RvD1'in, ceruleinle indüklenen AP ve bağlı akciğer hasarı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. RvD1'in, bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında ileride yapılabilecek şiddetli AP modeli çalışmalarına ve inflamasyon temelli diğer deneysel modellere de araştırma konusu olacağını temenni etmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Austin JL, Reber HA. Pathophysiology of acute pancreatitis. "Surgical disease of pancreas, Washington, Lea & Febiger 1987;s.377-385
2. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33(4):323–30
3. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, The incidence and case–fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas* 2006;33(4): 336–44.
4. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(9):831–7.
5. Yeo CJ, Cameron J. Acute pancreatitis." Shackelford's surgery of the alimentary tract, GD Zuidema, Philadelphia, Saunders Company "1991;s.19-36.
6. Mohammed Elfar, MDa, Lillian W. Gaber, BuThe Inflammatory Cascade in Acute Pancreatitis. *Surg Clin N Am* 87 (2007) 1325–1340
7. Gloor B, Muller CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88(7):975–9
8. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC(eds), *Principles of surgery* (7. edition). Mc Graw –Hill,USA 1999;pp 13-21.
9. Norman J, Franz M, Riker A, Fabri PJ, Gower WR. Rapid elevation of systemic cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas. *Surg Forum* 1994;45:148-150
10. Kruse P, Anderson ME, Loft S. Minor role of oxidative stress during intermediate phase of acute pancreatitis in rats. *Free Radical Biology & Medicine* Vol 30. No 3. s309-317. 2001.
11. Formela LJ, Galloway SW, Kingsort AN. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995,82:6-13

12. Ariel A, Serhan CN, Akut İnflamasyonun sonlandırılmasında resolvinler ve protektinler..Trends Immunol. 2007 Apr;28(4):176-83. Epub 2007 Mar 6. Review
13. Steinberg, W.M., S.: Acute Pankreatitis. N. Engl. J. Med., 330: 1198-1210, 1994
14. Richard G. Long, Brian B Scott Gastroenteroloji ve Karaciğer Hastalıkları
15. Schwartz S I. Pancreas. Reber H A. Principles of Surgery. Mc Graw-Hill Co. 1999; 7: 1489-1500
16. Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: GI Epidemiology, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007
17. Gloor B, Müller CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. Br J Surg 2001; 88: 975
18. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? Int J Pancreatol 2000; 28: 91
19. Sarles H. Revised classification of pancreatiti, Dig Dis Sci 1985; 30: 573
20. Bradley EL, Zeppa RB: The Pancreas in textbook of surgery D.C. Sabiston (Ed) WB Saunders Co, Igaku-Shoin 13 th Edition, 1986; 1: 1170 -1187.
21. Cameron JL: Acute pancreatitis: Surgery of the alimentary tract. Philadelphia, 1983; 4: 31-61.
22. Potts JR: Acute pancreatitis. Surg. Clin. North Am. 1988; 68: 281 -299.
23. Steer ML: Classification and pathogenesis of acute pancreatitis. Surg. Clin. North Am. 1989; 69: 487-481
24. Jones BA, Salsberg BB, Bohnen JMA: Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. Ann. Surgery, 1987; 205: 123 -125
25. Kelly TR: Gallstone pancreatitis. Pathophysiology Surgery, 1976; 80: 488-492
26. Acosta JM, Ledesma CL: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. N. Eng. J. Med. 1974; 290: 484
27. Peterson L: Acute pancreatitis occurring after operation. Surg. Gynecol. Obstet., 1968; 127: 23-28
28. Thompson S: Postoperative pancreatitis. Surgery 1988; 167

29. Vernava A: Pancreatitis after biliary tract surgery. Arch Surg., 1987; 122: 575-580
30. Broe PJ: The role of ischemia in acute pancreatitis. Surgery 1982; 91: 377 - 382
31. Warshaw AL, Swanson RS: Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. Ann. Surgery 1978; 188: 197-201
32. Reber HA, Way LW: Pancreas. Current surgical diagnosis and treatment. Textbook, Lawrence W. Way, 8. edition 1988; 517-530
33. Sayek İ. Temel Cerrahi 3. Baskı 2004; 1409-1417
34. Silen W: Surgical Anatomy of Pancreas. Surg. Clin. North Am 44; 1253, 1964
35. Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pankreatitis. The role of lysosomes. Dig Dis Sci 1984; 29: 934-8
36. Migliori M, Manca M, Santini D. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. J Clin Gastroenterol 2004; 38; 272-275
37. Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. Gastroenterology. 1989; 97: 1521-1526
38. Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H. Prognostic value of phospholipase A2 in acute pancreatitis. Klin Wochenschr. 1989; 67: 186-189
39. Anderson MC, Mohn WH, Method HL. An Evaluation of the Common Channel as a factor Pancreatic or Biliary Disease. Ann Surg 1960; 151: 379-390.
40. Lerch MM, Saluja AK, Dawra R. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: early morphological changes involve acinar cells. Gastroenterology 1992; 103: 205-213
41. Hahm KB, Kim JH, You BM. Induction of apoptosis with an extract of artemisia asiatica attenuates the severity of cerulein-induced pancreatitis in rats. Pancreas 1998; 17: 153-157.
42. Frossard JL, Rubbio-Brand L, Wallig MA. Severe acute pancreatitis and reduced acinar cell apoptosis in the exocrine pancreas of mice deficient for the Cx 32 gene. Gastroenterology 2003; 124: 481-493

43. Tsiotas GG, Luque-de Leon E, Söreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Varela YB, Sarr MG. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a Zipper technique. *Amj Surg* 1998; 175: 91-98.
44. Plusczyk T, Witzel B, Menger MD, Schilling M: ETA and ETB receptor function in pancreatitis-associated microcirculatory failure, inflammation, and parenchymal injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 285: 145-153,2003
45. Gao HK, Zhou ZG, Han FH, Chen YQ, Yan WW, He T, Wang C, Wang Z: Differences in platelet endothelial cell adhesion molecule-1 expression between peripheral circulation and pancreatic microcirculation in cerulein-induced acute edematous pancreatitis. *World J Gastroenterol* 11: 661-664,2005
46. Stojanovic T, Bedke J, Gröne HJ, Proudfoot AE, Becker H, Markus P, Hecker M: Met-RANTES inhibition of mucosal perfusion failure in acute intestinal transplant rejection - role of endothelial cell-leukocyte interaction. *J Vasc Res* 39: 51-58,2002
47. Buchler M, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. *Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy*. 1st ed, Bern: Blackwell 1999;129-142.
48. Sweeney KJ, Kell MR, Coates C, Murphy T, Reynolds JW. Serum Antigen(s) Drive the Inf Lamatory T Cell Response in acute pancreatitis. *Br. J-Surg* 2003; 90: 313-319
49. Dib M, Zhao X, Wang W D, Andersson R. Role of Mast Cell in the development of pancrea titis-induced Multiple Organ Dysfunction. *Br J Surg* 2002; 89: 172-178.
50. Michael DM, Thorsten PL, Vollmar B. Microcirculatory derangments in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 187-194.
51. 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
52. Emre A. Akut Pankreatit. Kalaycı G (editor) *Genel Cerrahi Cilt-2.Nobel Tıp Kitabevleri* 2002:1247-1257

53. Baron TH, Morgan DE. Acute nekrotizing pankreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340 1412- 1417
54. Granger, Jill; Remick, Daniel Acute Pancreatitis: Models, Markers, And Mediators Shock Issue: Volume 24 Supplement 1,December 2005,pp 45-51
55. Kingsnorth A: Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40;
56. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, Song M, Sandoval D, Gukovsky S, Pandol SJ: Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor-[alpha]. Role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest*100:1853-1862, 1997
57. Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C, Falkner J, Gower WR, Franz MG: Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ dysfunction.*Dig Dis Sci*42:1783-1788, 1997
58. Norman JG, Fink GW, Sexton C, Carter G: Transgenic animals demonstrate a role for the IL-1 receptor in regulating IL-1[beta] gene expression at steady-state and during the systemic stress induced by acute pancreatitis.*J Surg Res*63:231-236, 1996.
59. Remick DG, Bolgos GR, Siddiqui J, Shin J, Nemzek JA: Six at six: interleukin 6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days.*Shock*17:463-467, 2002
60. Shimada M, Andoh A, Hata K, Tasaki K, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T: Il-6 secretion by human pancreatic periacinar myofibroblasts in response to inflammatory mediators.*J Immunol*168:861-868, 2002
61. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Miniero R, Barakat B, Fiocchi M, Cappelletti O: Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis.*Clin Chem* 45:1762-1767, 1999
62. Rongione AJ, Kusske AM, Reber HA, Ashley SW, McFadden DW: Interleukin-10 reduces circulating levels of serum cytokines in experimental pancreatitis.*J Gastrointest Surg* 1:159-166, 1997

63. Büchler M W, Friess H, Malfertheiner P, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess T, Beger HG. Human pancreatic tissue concentraion of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology*. 1992;103(6):1902-1908
64. Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, Mechanism and role of trypsinogen activation inacute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46: 2757-2763
65. .Makhija R, Kingsnorth AN: Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepat Pancreatic Surg* 2002;9:401
66. Rinderknecht H: Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation?. *Int J Pancreatol* 1988;3:105
67. Sweiry JH, Mann GE: Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31;10
68. Beger H G, Bettina R, Isenmann R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8:140-147
69. Beger H G, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surgical Clinics of North America*. 1999; 79(4):783-799
70. Beger H G, Bittner R, Btock S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 1986; 91:433-438
71. Balthazar J B. Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002; 223:603-613
72. Neumann B, Zantl N, Veihelmann A, Emmanuilidis K, Pfeffer K, Heidecke CD, Holzmann B. Mechanisms of acute inflammatory lung injury induced by abdominal sepsis. *Int Immunol* 1999; 11: 217-227
73. Kalogeris TJ, Laroux FS, Cockrell A, Ichikawa H, Okayama N, Phifer TJ, et al. Effect of selective proteasome inhibitors on TNF-induced activation of primary and transformed endothelial cells. *Am J Physiol* 1999;276:
74. Agarwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *Gastroenterologist* 1993;1(2):115–28
75. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997;21(2):105–10

76. Ranson JHC, Roses DF, Fink SD. Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1973;178:75-79
77. Schoenberg MH, Buchler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol*, 1994; 41:313-319
78. Cobo JC, Abraham E, Bland RD, et al. Sequential hemodynamic and oxygen transport abnormalities in patients with acute pancreatitis. *Surgery* 1984;95(3):324–30
79. Schmid SW, Uhl W, Friess H, The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999;45(2):311–6
80. Andersson R, Wang XD. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis *Ann Acad Med Singapore* 1999;28(1):141–6
81. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994;167(1):201–6
82. Browne W. George, Pitchumoni CS., Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis : *World J. Gastroenterol* 2006 November 28; 12(44) : 7087-7096
83. Andersson R, Andrén-Sandberg A. Fatal acute pancreatitis. Characteristics of patients never reaching hospital. *Pancreatology* 2003; **3**: 64-66
84. Jacobs ML, Daggett WM, Civette JM, Vasu MA, Lawson DW, Warshaw AL, Nardi GL, Bartlett MK. Acute pancreatitis: analysis of factors influencing survival. *Ann Surg* 1977; 185: 43-51
85. McKay CJ, Gallagher G, Brooks B, Imrie CW, Baxter JN. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 919-923
86. Lundberg AH, Granger DN, Russell J, Sabek O, Henry J, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Quantitative measurement of P- and E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury. *Ann Surg* 2000; 231: 213-222
87. Diane M W, Melissa M B Necrotising Pankreatitis: Pathophysiology, Diagnosis, and Acute Care Management *AAACN Clinical Issues* 1999 10:4 464-477

88. Runcie C, Ramsay G. Intraabdominal Infection: Pulmonary failure. *World J Surg* 1990;14:196-203
89. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1334-1349, 2000
90. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124: 2341-2351
91. Kyriakides C, Jasleen J, Wang Y, Moore Jr FD, Ashley SW, Hechtman HB. Neutrophils, not complement, mediate the mortality of experimental hemorrhagic pancreatitis. *Pancreas* 2001;22:40e6
92. Ohira H, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Rai T, Shishido S, et al. Adhesion molecules and CXC chemokines in endotoxin-induced liver injury. *Fukushima J Med Sci* 2003;49:1e13
93. Azuma A, Li Y, Usuki J, Aoyama A, Enomoto T, Kudoh S. Fourteen-membered ring macrolides inhibit vascular cell adhesion molecule-1 messenger RNA induction preventing neutrophil-induced lung injury and fibrosis in bleomycin-challenged mice. *Chest* 2001;120:20Se2S
94. Kalogeris TJ, Laroux FS, Cockrell A, Ichikawa H, Okayama N, Phifer TJ, et al. Effect of selective proteasome inhibitors on TNF-induced activation of primary and transformed endothelial cells. *Am J Physiol* 1999;276:C856e64.
95. Read MA, Neish AS, Luscinskas FW, Palombella VJ, Maniatis T, Collins T. The proteasome pathway is required for cytokine-induced endothelial-leukocyte adhesion molecule expression. *Immunity* 1995;2:493e506
96. Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*; 2004:S27e36
97. Yang J, Qu JM, Summah H, Zhang J, Zhu YG, Jiang HN. Protective effects of imipramine in murine endotoxin-induced acute lung injury. *Eur J Pharmacol* 2010;638:128e33
98. Mastbergen SC, Lefeber FP, Bijlsma JW. Selective COX-2 inhibition prevents proinflammatory cytokine-induced cartilage damage. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:801e8
99. Jakubowski A, Maksimovich N, Olszanecki R, Gebicka A, Gasser H, Podesser BK, et al. S-nitroso human serum albumin given after LPS challenge reduces

- acute lung injury and prolongs survival in a rat model of endotoxemia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2009;379:281e90
- 100.** Donnelly LE, Barnes PJ. Expression and regulation of inducible nitric oxide synthase from human primary airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:144e51.
 - 101.** Suresh V, Mih JD, George SC. Measurement of IL-13-induced iNOS-derived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:97e104.
 - 102.** Guice KS, Miller DE, Oldham KT, Townsend CM Jr, Thompson JC. Superoxide dismutase and catalase: a possible role in established pancreatitis. *Am J Surg* 1986;151(1):163-169.
 - 103.** O'Donovan DA, Kelly CJ, Abdih H, Bouchier-Hayes D, Watson RW, Redmond HP, Burke PE. Role of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1995; 82(8):1122-1126
 - 104.** Folch E, Salas A, Panes J, Role of P-selectin and ICAM-1 in pancreatitis-induced lung inflammation in rats: significance of oxidative stress. *Ann Surg* 1999;230(6):792–8
 - 105.** Hartwig W, Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, et al. Expression of the adhesion molecules Mac-1 and L-selectin on neutrophils in acute pancreatitis is protease- and complement- dependent. *Ann Surg* 2001;233(3):371–8
 - 106.** Clavien PA, Burgan S, Moossa AR: Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 76: 1234-1243,1989
 - 107.** Ster ML, Exocrine Pancreas: Sabiston Textbook of Surgery Townsend CM, 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004;1643-1678
 - 108.** Vogel JD, Yeo J C, Acute pancreatitis. In George D Zuidema ed. Shackelfor's Surgery of the Alimentary Tract. 5th ed.WB Saunders, 2002;3:9-25
 - 109.** Current Surgical and Treatments 11.ed. 2000;27:627-629
 - 110.** Gullo L: Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000;20;158

111. Gwodz GP, Steinberg WM, Werner M, et al: Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. Clin Chim Acta 1990;187;243.
112. Sandler RS, Everhardt JE, Donowitz M, et al: The burden of selected digestive diseases in the United States. Gastroenterology 2002;122;1500
113. Çalangu S, Güler K Acil Dahiliye 1995:335-357
114. Carroll MC, Katzman P, Alicot EM, Koller BH, Geraghty DE, Orr HT, Strominger JL, Spies T: Linkage map of the human major histocompatibility complex including the tumor necrosis factor genes. Proc Natl Acad Sci U S A 84: 8535-8539,1987
115. Sandborn WJ, Hanauer SB: Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. Inflamm Bowel Dis 5: 119-133,1999
116. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S: Role of tumor necrosis factor alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. Shock 28: 130-140,2007
117. Malleo G, Mazzon E, Genovese T, Di Paola R, Muia C, Crisafulli C, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Effects of Thalidomide in a mouse model of cerulein-induced acute pancreatitis. Shock 2008 Jan;29;89-97.
118. Malleo G, Mazzon E, Genovese T, Di Paola R, Muià C, Centorrino T, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Etanercept attenuates the development of Cerulein-induced acute pancreatitis in mice: a comparison with TNF-alpha genetic deletion. Shock 2007 May;27:542-51.
119. Masamune A, Shimosegawa T. Anti-cytokine therapy for severe acute pancreatitis Nippon Rinsho. 2004 Nov;62:2116-21
120. Fu K, Sarras MP Jr, De Lisle RC, Andrews GK: Expression of oxidative stress-responsive genes and cytokine genes during cerulein-induced acute pancreatitis. Am J Physiol 273:G696-G705, 1997
121. Norman JG, Fink G, Franz M, Guffey J, Carter G, Davison B, Sexton C, Glaccum M: Active interleukin-1 receptor required for maximal progression of acute pancreatitis. Ann Surg 223:163-169, 1996.

122. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J: Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 190:117-125, 2000.
123. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG: Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 47:546-552, 2000
124. Nauseef WM: Insights into myeloperoxidase biosynthesis from its inherited deficiency. *J Mol Med* 76: 661-668, 1998
125. Kaçmaz A, Polat A, User Y, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Octreotide improves reperfusion-induced oxidative injury in acute abdominal hypertension in rats. *J Gastrointest Surg* 2004;8:113-9
126. Okutan H, Savas C, Delibas N. The antioxidant effect of melatonin in lung injury after aortic occlusion-reperfusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:519-22.
127. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997;43:1209-14.
128. Yasa H, Yakut N, Emrehan B, Ergunes K, Ortac R, Karahan N, et al. Protective effects of levosimendan and iloprost on lung injury induced by limb ischemia-reperfusion: a rabbit model. *J Surg Res* 2008;147:138-42
129. Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histochem* 1977;373:97-117.
130. Watanabe O, Baccino FM, Steer ML, Meldolesi J. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol* 1984;246(4).
131. Niederau C, Ferrell LD, Grendell JH. Caerulein-induced acute necrotizing pancreatitis in mice: protective effects of proglumide, benzotript, and secretin. *Gastroenterology* 1985;88(5):1192-204.
132. Renner IG, Wisner JR. Exogenous secretin ameliorates ceruletide induced acute pancreatitis in the dog. *Dig Dis Sci* 1983;28:946.

133. Adler G, Kern HF, Scheele GA. Experimental models and concepts in acute pancreatitis. In: Go VWL, et al, editors. The exocrine pancreas: biology, pathobiology, diseases. New York: Raven; 1986.
134. Konturek SJ, Dembinski A, Konturek PJ, Warzecha Z, Jaworek J, Gustaw P, et al. Role of platelet activating factor in pathogenesis of acute pancreatitis in rats. *Gut* 1992;33:1268-74.
135. Guice KS, Oldham KT, Johnson KJ, Kunkel RG, Morganroth ML, Ward PA. Pancreatitis-induced acute lung injury. An ARDS model. *Ann Surg* 1988;208:71-7.
136. Willemer S, Feddersen CO, Karges W, Adler G. Functional and morphological pulmonary changes in cerulein-induced pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1987;32:1190.
137. Kloppel G, Dreyer T, Willemer S, Kern HF, Adler G. Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;409:791-803.
138. Foitzik T, Lewandrowski KB, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Klar E, Warshaw AL. Exocrine hyperstimulation but not pancreatic duct obstruction increases the susceptibility to alcohol-related pancreatic injury. *Arch Surg* 1994;129:1081;5.
139. Quon MG, Kugelmas M, Wisner JR Jr, Chandrasoma P, Valenzuela JE. Chronic alcohol consumption intensifies cerulein-induced acute pancreatitis in the rat. *Int J Pancreatol* 1992;12:31;9.
140. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988;3:105;12.
141. Thal A, Brackney E. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Schwartzman reaction: experimental study on pancreatitis. *JAMA* 1954;155:569;74.
142. Waldner H. Vascular mechanisms to induce acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992;24(Suppl 1):62;7.

143. 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* 1975;79:465;80.
144. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr* 1984;114:467;71.
145. Pfeffer RB, Stasior O, Hinton JW. The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. *Surg Forum* 1957;8:248;51.
146. Wedgwood KR, Farmer RC, Reber HA. A model of hemorrhagic pancreatitis in cats _ role of 16,16-dimethyl prostaglandin E2. *Gastroenterology* 1986;90:32;9.
147. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992;215:44-56.
148. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 1990;77:1205-10.
149. Takahasi TYN. Ischemic injury of the human pancreas. Its basic patterns correlated with the pancreatic microvasculature. *Pathol Res Pract* 1985;179:645-51
150. Menger MD, Vollmar B, Glasz J, Post S, Messmer K. Microcirculatory manifestations of hepatic ischemia/reperfusion injury. *Prog Appl Microcirc* 1993;19:106;24.
151. Baxter JN, Jenkins SA, Day DW, Roberts NB, Cowell DC, Mackie CR, et al. Effects 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;5.
152. Popper HL, Necheles H. Edema of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1942;74:123.
153. Anastasi A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experimentia* 1967;15:699-704.

154. Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klin Deney Cerrah Derg* 1997;5:185-198
155. Manuel A; Manso PD, Jose I, San R. CAurelin induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 1992;37:364-368
156. 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.
157. Willemer S, Ellsasser HP, Adler G. Hormone induced pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992;24:29-39
158. Watanabe O, Baccino M, Steer ML. Supramaximal cerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: Early morphological changes during development of acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1984;246:457-467.
159. Satio I, Hashimoto S, Saluja A. Intracellular transport of pancreatic zymogens during cerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* 1987;251:517-526.
160. Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Engl J Med* 1987;316:144-150.
161. Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F. Cerulein induced pancreatitis increase mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *AJP Gastrointestinal and liver physiology* 1997;273:937-945
162. Barlas A, Cevik H, Arbak S, Bangir D, Sener G, Yege C, Yegen BC. Melatonin protects against pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats: role of neutrophils. *J Pineal Res.* 2004;37:267-275
163. Burr, G. O., and Burr, M. M. (1929) *J. Biol. Chem.* 82, 345–367
164. Gallin, J. I., Snyderman, R., Fearon, D. T., Haynes, B. F., and Nathan, C.(eds) (1999) *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
165. Yee-Ping Sun, Sungwhan F. Oh Resolvin D1 and Its Aspirin-triggered 17R Epimer Stereochemical Assignments, Anti-Inflammatory Properties, And Enzymatic Inactivation, *The Journal Of Biological Chemistry* Vol. 282, No. 13, Pp. 9323–9334,

166. Serhan, C. N., Clish, C. B., Brannon, J., Colgan, S. P., Chiang, N., and Gronert, K. (2000) *J. Exp. Med.* 192, 1197–1204
167. Serhan, C. N., Hong, S., Gronert, K., Colgan, S. P., Devchand, P. R., Mirick, G., and Moussignac, R.-L. (2002) *J. Exp. Med.* 196, 1025–1037
168. Bannenberg, G. L., Chiang, N., Ariel, A., Arita, M., Tjonahen, E., Gotlinger, K. H., Hong, S., and Serhan, C. N. (2005) *J. Immunol.* 174, 4345–4355
169. Serhan, C.N. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and proresolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* (2002). 68-69, 433–455
170. Gilroy, D.W. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* (2004) 3, 401–416
171. Hong, S., Gronert, K., Devchand, P., Moussignac, R.-L., and Serhan, C. N. (2003) *J. Biol. Chem.* 278, 14677–14687
172. Serhan, C.N. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals. *J. Exp. Med.* 2002 196,1025–1037
173. Serhan, C.N. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.* 2000 192, 1197–1204
174. Marcheselli V.L. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and proinflammatory gene expression. *J. Biol. Chem.* 2003 278, 43807–43817
175. Lukiw W.J. ü A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 2005 115, 2774–2783
176. Serhan C.N. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J. Immunol.* 2006: 176, 1848–1859
177. Duffield J.S. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J. Immunol* 2006:177, 5902–5911

178. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg.* 1992; 215: 44–56.
179. Nishina K, Mikawa K, Takao Y, (1997) ONO-5046, an elastase inhibitor, attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits. *Anesth Analg* 84: 1097–1103
180. 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
181. Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990;;31:1138-1143
182. Dobrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczynska U, Chyczewski L. Oxygen-derived free radicals in cerulein induced Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;47:1245-1249.
183. Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med* 1987;316:144-150
184. 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.
185. Konturek PC, Dembinki A, Warzecha Z, Ihml A. Comparison of epidermal growth factor and transforming growth factor beta 1 expression in hormone induced pancreatitis in rats. *Digestion* 1998;59:110-119
186. Bhoomagoud M, Jung T, Atladottir J, Reducing extracellular pH sensitizes the acinar cell to secretagogue-induced pancreatitis responses in rats. *Gastroenterology* 2009;137:1083–1092.
187. Noble MD, Romac J, Vigna SR, et al. A pH-sensitive, neurogenic pathway mediates disease severity in a model of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008;57:1566 1571.
188. Sherwood MW, Prior IA, Voronina SG, Activation of trypsinogen in large endocytic vacuoles of pancreatic acinar cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007;104:5674–5679

189. Guice KS, Oldham KT, Caty MG, Johnson KJ, Ward PA. Neutrophil-dependent, oxygen-radical mediated lung injury associated with acute pancreatitis. *Ann Surg* 1989;210(6): 740e7.
190. Feddersen CO, Willemer S, Karges W, Puchner A, Adler G, Wichert PV. Lung injury in acute experimental pancreatitis in rats. II. Functional studies. *Int J Pancreatol* 1991;8(4):323e31
191. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 132-144
192. Norman J, Fink GW, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. *Arch Surg* 1995;130:966–970
193. Norman J, Yang J, Fink GW, Severity and mortality of experimental pancreatitis are dependent on interleukin-1 converting enzyme (ICE). *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:113–118
194. Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: High correlation of serum interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complications. *Crit Care Med* 2001;29:1556–1562.
195. Rau B, Paszkowski AS, Lillich S, Differential effects of caspase-1/interleukin-1 beta-converting enzyme on acinar cell necrosis and apoptosis in severe experimental pancreatitis. *Lab Invest* 2001;81:1001–1013
196. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 639-642
197. Pastor CM, Frossard JL. Are genetically modified mice useful for the understanding of acute pancreatitis? *FASEB J* 2001;15(6):893e7
198. Liao Z., Dong J., Wu W., Yang T. Guo L. Resolvin D1 attenuates inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury through a process involving the PPAR γ /NF- κ B pathway *Respiratory Research* 2012, 13:110
199. Murakami T, Suzuki K, Tamura H, Nagaoka I: Suppressive Action Of Resolvin D1 On Septic Mediators *Experimental and Therapeutic Medicine* 2: 57-61, 2011

200. Fink GW, Norman J. Specific changes in the pancreatic expression of the interleukin 1 family of genes during experimental acute pancreatitis. *Cytokine* 1997;9:1023–1027
201. Tanaka N, Murata A, Uda K Interleukin-1 receptor antagonist modifies the changes in vital organs induced by acute necrotizing pancreatitis in a rat experimental model. *Crit Care Med* 1995;23:901–908
202. Lima-Garcia JF, Dutra RC, Silva K, Motta EM, RvD series precursor and AT-RvD1 in arthritis *British Journal of Pharmacology* (2011) 164 278–293
203. Eickmeier O, Seki H, Haworth O, Hilberath JN, Gao F, Uddin M Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury *Mucosal Immunol.* 2013 Mar;6(2):256-66
204. Keck T, Friebe V, Warshaw AL, Pancreatic proteases in serum induce leukocyte-endothelial adhesion and pancreatic microcirculatory failure. *Pancreatology* 2005;5:241–250
205. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN (2003) Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 278:14677–14687
206. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, Yang R, Colgan SP, Petasis NA Antiinflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol* (2006) 176:1848–1859
207. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, Hong S, Serhan CN (2005) Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 174:4345–4355
208. Settimio R, Clara F, Franca F, Francesca S, Michele D, Resolvin D1 Reduces the Immunoinflammatory Response of the Rat Eye following Uveitis *Mediators of Inflammation* Volume 2012, Article ID 318621
209. Wang B, Gong X, Wan J, Zhang L, Zhang Z, Li H. Resolvin D1 protects mice from LPS-induced acute lung injury *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 24 (2011) 434e441

210. Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Viña J, López-Rodas G, Sastre J. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2775-2787
211. Kruger B, Albrecht E, Lerch MM. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol* 2000;157:43–50
212. Mooren FC, Hlouschek V, Finkes T, Early changes in pancreatic acinar cell calcium signaling after pancreatic duct obstruction. *J Biol Chem* 2003;278:9361–9369
213. Scott P, Bruce C, Schofield D, Shiel N, Braganza JM, McCloy RF. Vitamin C status in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 750-754
214. Inoue S, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by simultaneous generation of nitric oxide and superoxide. *FEBS Lett* 1995; 371: 86-88
215. Wyllie AH, Duvall E. Cell injury and death. In: McGee JOD, Isaacson PG, Wright N. *Oxford Text book of Pathology*. Oxford: Oxford University Press, 1992: 142-156
216. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *JR Soc Med* 1989; 82: 747-752
217. M Spite, Summers L, Porter T, Srivastava S, Bhatnagar A, Serhan C. Resolvin D1 controls inflammation initiated by glutathione-lipid conjugates formed during oxidative stress *British Journal of Pharmacology* (2009), 158, 1062–1073
218. Akbarshahi Acute lung injury in acute pancreatitis e Awaiting the big leap *Respiratory Medicine* (2012) 106, 1199e1210
219. Lungarella G, Gardi C, de Santi MM, Luzi P. Pulmonary vascular injury in pancreatitis: evidence for a major role played by pancreatic elastase. *Exp Mol Pathol* 1985;42(1): 44e59.
220. Rogerio AP, Haworth O, Croze R, Oh SF, Uddin M, Carlo T, Pfeffer MA, Priluck R, Serhan CN, Levy BD: Resolvin d1 and aspirin-triggered resolvin d1 promote resolution of allergic airways responses. *J Immunol* 2012, 189(4):1983–1991

- 221.** Rahman, I., MacNee, W., 1999. Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease. *Am. J. Physiol.* 277, L1067–L1088
- 222.** Gomez Cambronero LG, Sabater L, Pereda J, et al. Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of acute pancreatitis: therapeutical implications. *Cur Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:393–403

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 29/07/2010
TOPLANTI NO : 2010/08

- 1- Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2010-23-29/07 Protokol nolu "Resolvin E1'in Ratlarda Cerulein İle Oluşturulan Akut Pankreatite ve Bağlı Akciğer Hasarı Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının ZKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı



T.C.
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

29

TOPLANTI TARİHİ : 07/03/2012
TOPLANTI NO : 2012/02

7- ZKÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Fatma Ayça GÜLTEKİN'in 2010-23-29/07 protokol numarası ile Etik Kurulda kabul edilen "Resolvin E1'in Ratlarda Cerulein İle Oluşturulan Akut Pankreatit ve Bağlı Akciğer Hasarı Üzerine Etkisi" konulu çalışmasında adı geçen Resolvin E1'in, Resolvin D1 olarak değiştirilmesi talebinin Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı