



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**DENEYSEL OLARAK CERULEİN İLE AKUT PANKREATİT
OLUŞTURULAN RATLARDA İNTRAVENÖZ İNTERFERON ALFA
RESEPTÖR ANTİKORU UYGULAMASININ PANKREAS VE
AKCİĞER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hüseyin Hakan AMİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**DENEYSEL OLARAK CERULEİN İLE AKUT PANKREATİT
OLUŞTURULAN RATLARDA İNTRAVENÖZ İNTERFERON ALFA
RESEPTÖR ANTİKORU UYGULAMASININ PANKREAS VE
AKCİĞER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hüseyin Hakan AMİOĞLU
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kuzey AYDINURAZ

YARDIMCI DANIŞMAN
Doç. Dr. Oktay AYDIN

**Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)
tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2021/009**

KIRIKKALE

2022

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum **‘Deneysel Olarak Cerulein ile Akut Pankreatit Oluşturulan Ratlarda İntravenöz İnterferon Alfa Reseptör Antikoru Uygulamasının Pankreas ve Akciğer Üzerine Etkisi’** başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımda yazılmıştır. Tezimin fikir ve hipotezi tümüyle bana ve tez danışmanıma aittir. Tezde yapılan deneysel çalışma tarafımda yapılmış olup, tüm tümceler ve yorumlar tarafıma aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Dr. Hüseyin Hakan AMİOĞLU

Tarih:

İmza:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Genel Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araş. Gör. Dr. Hüseyin Hakan AMİOĞLU'nun 'Deneysel Olarak Cerulein ile Akut Pankreatit Oluşturulan Ratlarda İntravenöz İnterferon Alfa Reseptör Antikoru Uygulamasının Pankreas ve Akciğer Üzerine Etkisi' adlı tezi, Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin 19. maddesinin 4. fıkrası 'Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir.' hükmü gereğince Araş. Gör. Dr. Hüseyin Hakan AMİOĞLU'nun uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez savunma tarihi

31.01.2022

Prof. Dr. Kuzey AYDINURAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ahmet Ziya ANADOL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üye

Doç. Dr. Oktay AYDIN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üye

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	5
ÖNSÖZ	7
ÖZET	8
ABSTRACT	10
SİMGELER VE KISALTMALAR	12
ŞEKİLLER	13
TABLO VE GRAFİKLER	15
1. GİRİŞ	16
1.1. Genel Bilgiler	17
1.1.1. Pankreas Anatomisi ve Embriyolojisi	17
1.1.2. Pankreas Histolojisi ve Fizyolojisi	25
1.1.4. İnterferon Alfa/Beta Reseptör Antikoru (IFNAR)	43
1.1.5. Deneysel Pankreatit Modelleri	44
1.1.6. Cerulein	50
2. GEREÇ VE YÖNTEM	52
2.1. Deney Modelinin Standardı	52
2.1.1. Deney Grupları	52
2.1.2. Deneyin Yapılışı ve Sakrifikasyon	54
2.1.3.1. Amilaz Test Protokolü	58
2.1.3.2. Lipaz Test Protokolü	58
2.1.3.3. CRP Test Protokolü	59

2.1.3.4. ELİSA Test Protokolü	59
2.1.4. Histopatolojik Değerlendirme	61
2.1.5. İstatistiksel Değerlendirme	63
3. BULGULAR	64
4. TARTIŞMA	74
5. SONUÇ	81
KAYNAKLAR	82
EKLER	91

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin icra edilmesinin ara dönemlerinden biri olan asistanlık eğitimimi tamamlamış bulunmaktayım. Mesleğimin ayrıntılarını öğrendiğim ve mesleki gelişimimi sağlayan bu dönem süresince;

İlminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı değerli tez hocam, Prof. Dr. Kuzey Aydınuraz'a

Bilgi ve deneyimleriyle iyi bir cerrah olmamda bana katkı sağlayan ve yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Çağatay Erden Daphan olmak üzere klinik hocalarım Doç. Dr. Gökhan Karaca, Doç. Dr. Faruk Pehlivanlı ve Doç. Dr. Oktay Aydın'a

Son olarak da beni her zaman destekleyip yanımda olan eşim Dr. Ezgi Amioğlu'na, ablam Av. Hande Amioğlu Gül'e, annem Ezel Amioğlu'na ve babam Mehmet Emin Amioğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin Hakan AMİOĞLU

ÖZET

Deneyisel Olarak Cerulein ile Akut Pankreatit Oluşturulan Ratlarda İntravenöz İnterferon Alfa Reseptör Antikoru Uygulamasının Pankreas ve Akciğer Üzerine Etkisi

Pankreas, sindirim sistemi ve endokrin sistem için çok önemli glandüler bir organdır. Akut pankreatit (AP), pankreasın birçok organ ve dokuyu etkileyen morbidite ve mortaliteye neden olan akut enflamasyondur. Özellikle neden olabileceği akut akciğer hasarı (ALI) ve erişkin respiratuvar distress sendromu (ARDS), mortalite açısından ciddi sorun teşkil etmektedir. Akut pankreatitin etiyolojisinde immün sistemin, genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmekte ve patofizyolojisinde, pro-enflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α), oksidatif stresin ve iskeminin önemli faktörler olduğu belirtilmektedir. Pankreatit tedavisi için çok sayıda çalışma yapılmış ve halen yapılmaya devam etmektedir. Bu tedavilerin pek çoğunda amaç oluşan enflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmaktır. İnterferon alfa reseptör 1 antikoru (IFNAR Ab), tip 1 interferon reseptörüne bağlanır ve reseptör sinyal yolağını bozarak anti-enflamatuvar olarak etki gösterir. Bu çalışmada, cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde anti-enflamatuvar etkili IFNAR Ab uygulamasının, enflamatuvar parametrelere (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α , CRP) ve pankreas ve akciğerde oluşan doku hasarına olan etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde yapıldı. Kırk sekiz adet Wistar albino cinsi erkek erişkin rat kullanıldı. Ratlar, eşit sayıda üç gruba ayrıldı. Birinci grup sham grubu olarak kullanıldı. İkinci ve üçüncü grupta cerulein ile akut pankreatit oluşturuldu. İkinci gruba tedavi olarak yalnızca intraperitoneal %0.9 NaCl solüsyonu verilirken üçüncü gruba tedavi olarak intraperitoneal %0.9 NaCl solüsyonu ile birlikte intravenöz interferon alfa reseptör antikoru verildi. Tüm gruplarda ratlar, 24 ve 48.

saatlerde sakrifikasyon yapılmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Ratlar, 24 ve 48 saat süreyle takip edilip sakrifiye edildi. Kan ve doku örnekleri (pankreas ve akciğer doku örnekleri) alındı. Alınan kan örneklerinde TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- α , NF- κ β , CRP, amilaz ve lipaz düzeyleri ölçüldü. Doku örneklerine ise patolojik inceleme yapıldı.

IFNAR Ab uygulamasının, amilaz ve IL-1 β düzeylerinde anlamlı şekilde değişime yol açtığı saptanmıştır. IL-1 β , akut pankreatit patogeneğinde bir anahtardır. Dolayısıyla IL-1 β düzeyinde ortaya çıkan bu azalma daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatılmalıdır. Bu deney modeli ile oluşturulan ödematöz pankreatit modelinde IFNAR Ab uygulamasının pankreas ve akciğer dokusu üzerine etkisi saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, cerulein, interferon alfa reseptör antikoru (IFNAR), rat.

ABSTRACT

The Effect of Intravenous Interferon Alpha Receptor Antibody Administration on Pancreas and Lung Tissue in Experimentally Induced Acute Pancreatitis with Cerulein in rats

Pancreas is a very important glandular organ for the digestive system and the endocrine system. Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammation of the pancreas with significant morbidity and mortality that affects many organs and tissues. Especially acute lung injury (ALI) and respiratory distress syndrome (ARDS) in adults can cause serious mortality problems. Although it has been suggested that the immune system, genetic predisposition and environmental factors play a role in the etiology of acute pancreatitis, the pathogenesis is still unclear. Pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α), oxidative stress and ischemia are important factors in its pathophysiology. For this reason, many studies have been carried out for the treatment of pancreatitis. The aim of many of these treatments is to reduce the inflammation and reduce the oxidative stress in acute pancreatitis. Interferon alpha receptor 1 antibody (IFNAR Ab) binds to the type 1 IFN receptor, disrupting the receptor signaling pathway. In this way, it shows anti-inflammatory activity. In this study, it was aimed to investigate the effect of anti-inflammatory IFNAR Ab on inflammatory parameters (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α , CRP) and tissue damage in pancreas and lungs in an experimental pancreatitis model induced with cerulein.

Our study was carried out in Kirikkale University Experimental Animals Research Unit. Forty-eight Wistar albino male adult rats were used. Rats were divided into three groups of equal numbers. The first group was used as the sham group. Acute pancreatitis was created with cerulein in the second and third groups. The second group received intraperitoneal saline only, while the third group received intravenous interferon

alpha receptor antibody in addition to intraperitoneal saline for treatment. In all groups, rats were divided into two subgroups for sacrifice at 24 and 48 hours. The rats were followed for 24 and 48 hours and were sacrificed. Blood, lung and pancreas tissue samples were taken. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- α , NF- κ β , CRP, amylase and lipase levels were measured in the blood samples. Pathological examination was performed on tissue samples.

It was determined that IFNAR Ab administration caused significant changes in amylase and IL-1 β levels. IL-1 β is a key in the pathogenesis of acute pancreatitis. Therefore, this decrease in IL-1 β level should be clarified with more comprehensive studies. In this experimental oedematous pancreatitis model, no effect of IFNAR Ab on pancreas and lung tissue was detected.

Keywords: Acute pancreatitis, Cerulein, Interferon alpha receptor antibody (IFNAR), Rat

SİMGELER VE KISALTMALAR

IFNAR Ab	İnterferon Alfa Reseptör Antikoru
AP	Akut Pankreatit
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
ALI	Akut Akciğer Hasarı
ARDS	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
SIRS	Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu
SMV	Superior Mezenterik Ven
IMV	Inferior Mezenterik Ven
SMA	Superior Mezenterik Arter
CCK	Kolesistokinin
HCO_3^-	Bikarbonat
Na^+	Sodyum
Cl^-	Klor
H_2CO_3	Karbonik Asit
H^+	Hidrojen
PP	Pankreatik Polipeptit
GLP-1	Glukagon Like Peptit-1
GIP	Gastrik İnhibitör Peptit
DM	Diabetes Mellitus
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
BUN	Kan Üre Nitrojeni
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
MODS	Çoklu Organ Yetmezlik Sendromu
CDE Diyeti	Kolinden Fakir Etiyonin Diyeti

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Pankreas Anatomisi

Şekil 1.2. Portal venöz anatomi varyasyonları

Şekil 1.3. Pankreatik kanal varyasyonları ve embriyolojisi

Şekil 1.4. Pankreas arteriyel beslenmesi ve venöz drenajı

Şekil 1.5. Lenfatik drenaj ve pankreasın innervasyonu

Şekil 1.6. Pankreasın ekzokrin salgıları

Şekil 1.7. Bikarbonat ve suyun salgılanması

Şekil 1.8. Akut pankreatit nedenleri

Şekil 1.9. Cerulein etki mekanizması

Şekil 1.10. Deneyde kullanılan malzemeler

Şekil 1.11. Sakrifikasyon öncesi ratların hazırlanması

Şekil 1.12. Sakrifikasyon öncesi ratların hazırlanması

Şekil 1.13. Laparotomi görüntüsü

Şekil 1.14. Sakrifikasyon sonrası akciğer ve pankreas dokularının çıkarılması

Şekil 1.15. Sham grubu akciğer (A) ve pankreas (B) dokularının mikroskopik görünümü

Şekil 1.16. Kontrol grubu 24. (A) ve 48. saat (B) akciğer dokularının mikroskopik görünümü

Şekil 1.17. Kontrol grubu 24. (A) ve 48. saat (B) pankreas dokularının mikroskopik görünümü.

Şekil 1.18. Tedavi grubu 24. (A) ve 48. saat (B) akciğer dokularının mikroskopik görünümü.

Şekil 1.19. Tedavi grubu 24. (A) ve 48. saat (B) pankreas dokularının mikroskopik görünümü.

TABLO VE GRAFİKLER

Tablo 1. Revize Atlanta Sınıflaması

Tablo 2. Deneysel akut pankreatit modelleri

Tablo 3. Deney gruplarının oluşturulması

Tablo 4. Akciğer hasarı skollama sistemi (American Thoracic Society)

Tablo 5. Schoenberg skollama sistemi

Tablo 6. Çalışmanın 24. saat verileri

Tablo 7. Çalışmanın 48. saat verileri

Tablo 8. Biyokimya parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler

Tablo 9. Biyokimya değlerleri bakımından grupxperiyot interaksion tablosu

Tablo 10. Akciğer ve pankreas hasar skorlarına ait tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları

Tablo 11. Akciğer ve pankreas hasar skorlarının grupxperiyot interaksion tablosu

1. GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), pankreasın sindirim enzimlerinin pankreas interstisyumuna ve sistemik dolaşıma salınmasıyla ortaya çıkan, sitokin üretiminin ve salımının arttığı, lokal ve sistemik etkileri olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, bu lokal ve sistemik etkilere neden olan pro-enflamatuvar sitokinlerin IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- α olduğu gösterilmiştir.¹ Özellikle akut pankreatitin neden olabileceği akut akciğer hasarı (ALI) ve akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), mortalite açısından ciddi sorun teşkil etmektedir. Akut pankreatite bağlı mortalite, %4 ile %10 arasındayken bu oran ciddi olgularda %30'a kadar ulaşabilmektedir.² Pankreatit etiyolojisinde, safra taşları (%40-70), kronik alkol kullanımı (%25-35), endoskopik retrograd kolonjiyopankreatografi (ERCP), ilaç kullanımı, travma, enfeksiyon, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, pankreas tümörleri, genetik enzim defektleri ve pankreasın yapısal anormallikleri bulunur. Olguların %10-30'u ise idiyopatiktir.²

AP patogenezi hala tam olarak netlik kazanmasa da başlangıçtaki temel olay tripsinojen ve diğer inaktif enzimlerin asiner hücrelerde aktif hale geçmesidir. Bu durum enflamatuvar kaskadın tetiklenmesine ve pankreasın otodigesyonuna neden olur.² Sitokinler lokal olarak vasküler permeabiliteyi artırarak ödem, kanama ve nekroza yol açabilir. Sistemik olarak ise enflamatuvar mediyatörler ALI, ARDS, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis ve şoka neden olabilir.^{2,3}

AP'nin etkili ve spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Yeni terapötik hedeflerin ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi akut pankreatitin tedavi ve prognozu için çok önemlidir.⁴ İntravenöz sıvı tedavisi medikal tedavinin önemli bir kısmını oluşturur. Literatürde akut pankreatitte, pankreasta gelişen enflamasyonu erken dönemde zayıflatacak pek çok anti-enflamatuvar ilaç denenmiştir.^{5,6} Bu çalışmalarda amaç, kontrolsüz enflamatuvar sürecin

vücuttaki pro-enflamatuvar sistemi tetikleyip çoklu organ yetmezliğine yol açmasını engelleyerek hastalığın yüksek morbiditesini ve mortalitesini azaltmaktır.^{5,6}

İnterferon, pro-enflamatuvar sürecin önemli bir komponentidir. Tip 1 interferon'un (interferon alfa ve beta), enfeksiyona, otoimmuniteye ve tümörögeneze karşı immün cevabın başlatılmasında önemli etkileri vardır.^{4,7,8} IFN- α , plazmositoid dendritik hücrelerde üretilirken, IFN- β fibroblast, epitelial hücreler, dendritik hücreler, fagositler ve sinoviyositler gibi birçok hücre tarafından üretilir. IFN α/β salındıktan sonra IFN- α reseptör (IFNAR) kompleksinin IFNAR 1 ve IFNAR 2 subünitlerine bağlanır. Bu reseptör kompleksi plateletler haricinde tüm hücrelerin yüzeylerinde bulunur. Bağlanma gerçekleşikten sonra Jak1 (Janus kinase 1) ve Tyk2 (Tyrosine kinase 2) reseptörü aktifleşir ki bu da gen transkripsiyonunu artırır.^{4,7,8} Ayrıca Tip 1 IFN, hasarlı dokuda makrofaj ve nötrofil toplanmasını ve aktivasyonunu artırır.^{4,7,8} IFNAR Antikoru (Ab) ise interferonun enflamasyon üzerindeki bu etkisini reseptörü üzerinden engeller.⁸

Bu çalışmada, cerulein ile oluşturulan deneysel pankreatit modelinde anti-enflamatuvar etkinliği bulunan IFNAR Ab uygulamasının enflamatuvar parametreler (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α , CRP) ve pankreas ile akciğerde oluşan doku hasarına etkisinin araştırılması planlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Pankreas Anatomisi ve Embriyolojisi

Anatomi

Pankreas, L1 ve L2 vertebralar düzeyinde oblik olarak uzanan retroperitoneal yerleşimli aksesuar sindirim bezidir. Midenin arkasında, duodenumun solunda ve dalağın sağında

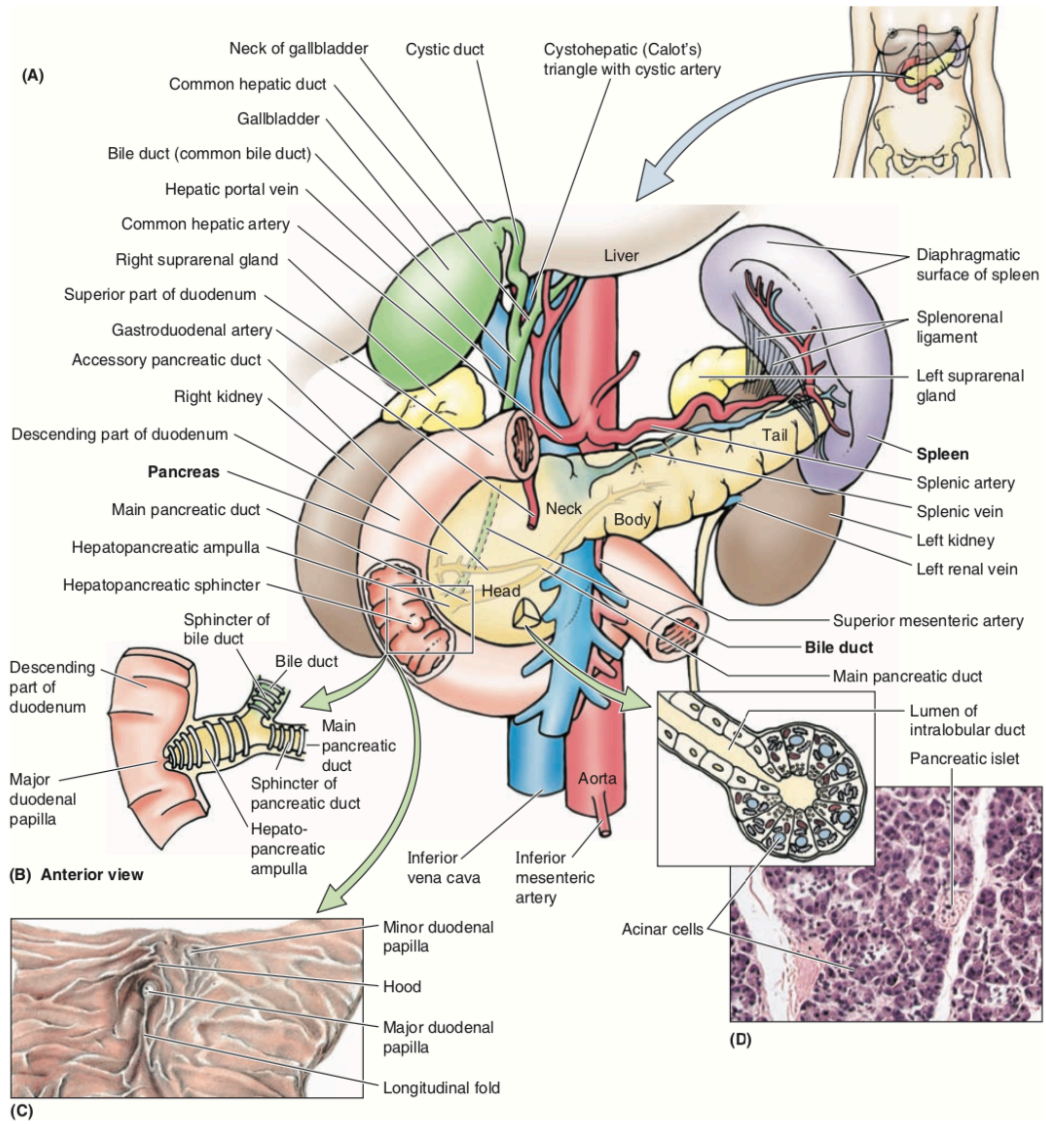
lokalizedir.⁹ Duodenumun C şeklinde bulunan halkasından dalağın hilusuna doğru uzanır. Erişkinlerde pankreas, 75-100 gr ağırlıkta ve yaklaşık 15-20 cm uzunluktadır.¹⁰

Pankreas; baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere dört anatomik bölüme ayrılır. Pankreasın baş kısmı, duodenumun C şeklinde bulunan halkasına yerleşmiştir. Bu kısım, duodenumun inen ve yatay kısımlarının mediyaline sıkıca bağlanır ve transvers kolon mezosunun hemen arkasında yer alır (Şekil 1.1).^{9,10} Pankreas başının alt kesimi unsinat proçesi oluşturur. Pankreas başının hemen arkasında inferior vena cava, sağ renal arter ve her iki renal ven bulunur. Koledoğun son kısmı, ampulla Vateri'ye ulaşmadan hemen önce pankreas başının postero-superiorunda bulunan olukta seyreder.^{9,10}

Pankreas boyun kısmı 1,5-2 cm uzunluktadır ve superior mezenterik venin (SMV) üzerinde yer alır. Boyun kısmının üzeri periton ile örtülür ve midenin pylor kısmına bitişiktir.^{9,10} SMV, boynun arkasında splenik ven ile birleşerek portal veni oluşturur. Varyasyonel olarak bazen inferior mezenterik ven (IMV), SMV'ye katılabilir ya da SMV, IMV ve splenik ven trifurkasyon oluşturabilir (Şekil 1.2). Superior mezenterik arter (SMA), SMV'nin hemen solunda ve ona paralel olarak uzanır.^{9,10}

Pankreas gövdesi, SMV ve SMA'nın solunda bulunur ve aort ile L2 vertebra üzerinden geçer. Ön yüzeyi peritonla kaplı olan pankreas gövdesi, omental bursa tabanında yer alır ve mide yatağının bir bölümünü oluşturur.^{9,10}

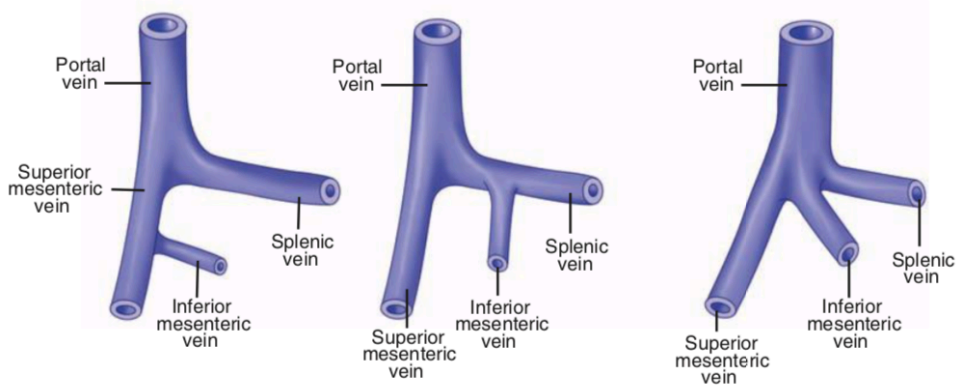
Pankreasın kuyruğu ise sol böbreğin önünde yer alır ve burada dalak hilusu ve sol kolik fleksura ile yakından ilişkilidir.^{9,10}



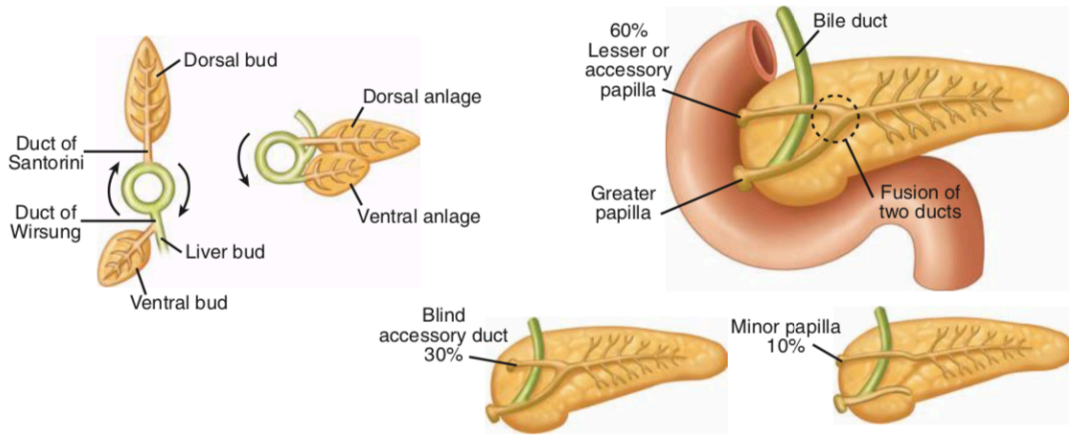
Şekil 1.1. Pankreas Anatomisi (Clinically Oriented Anatomy, 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009)

Embriyoloji

Pankreas, gestasyonun 6. haftasında ventral ve dorsal tomurcukların birleşmesiyle meydana gelir. Ventral tomurcuk, gestasyonun 4,5-5. haftasında hepatik divertikülden gelişirken dorsal tomurcuk 4. haftada mezoduodenumdan gelişir.¹¹ Embriyolojik dönemde barsak rotasyonu gerçekleşirken ventral tomurcuk sağa doğru duodenum posterior kenarı etrafından dönerek dorsal tomurcuk ile birleşir. Ventral tomurcuk pankreasın baş ve uncinat kısmını oluştururken, dorsal tomurcuk gövde ve kuyruk kısımlarını meydana getirir. Her iki tomurcuk kaynaklı kanallar pankreasın baş kısmında birleşerek ana pankreatik kanal olan Wirsung kanalını oluşturur. Daha sonra Wirsung kanalı koledok ile birleşerek ortak kanalı oluşturur.^{9,10} Dorsal tomurcuk kökenli Santorini kanalı sıklıkla minör papilla olarak majör papillanın proksimalinden duodenuma açılır (%60). İnsanların %30'unda Santorini kanalı, ucu kör bir kanal olarak kalır ve duodenuma açılmazken, %10'unda Wirsung ve Santorini kanalları birleşiminde yetersizlik vardır. İki kanalın birleşme yetersizliği pankreas divisum olarak isimlendirilir ve bu durum bazı insanlarda pankreas salgısının drene olmasında yetersizliğe yol açarak pankreatit gelişimine neden olabilir (Şekil 1.3).^{9,10}



Şekil 1.2. Portal venöz anatomi varyasyonları (Schwartz's Principles of Surgery, 10th edition, The McGraw-Hill Companies, 2015)

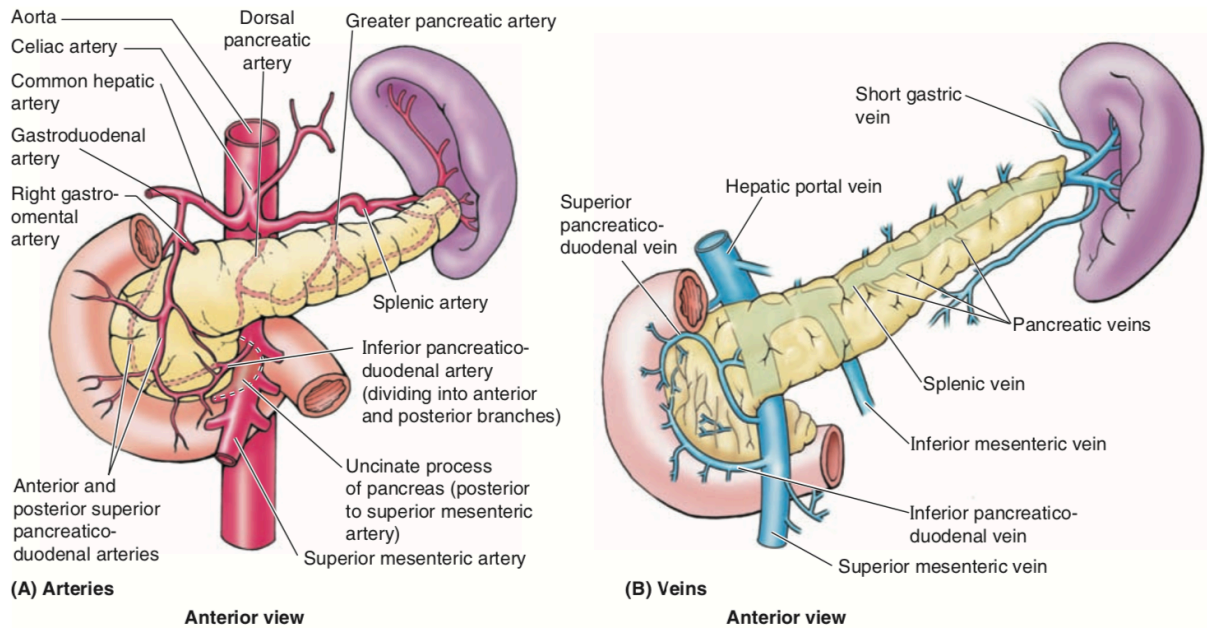


Şekil 1.3. Pankreatik kanal varyasyonları ve embriyolojisi (Schwartz's Principles of Surgery, 10th edition, The McGraw-Hill Companies, 2015)

Pankreasın arterleri, venleri, lenfatikleri ve innervasyonu

Pankreas baş kesiminin kanlanmasını gastroduodenal arterin dalı olan anterior ve posterior superior pankreatikoduodenal arterler ile SMA'nın dalı olan anterior ve posterior inferior pankreatikoduodenal arterlerin meydana getirdiği ark sağlarken gövde ve kuyruk kesiminin kanlanmasını splenik arterden kaynaklanan 10 civarında dal ile inferior pankreatik arterin oluşturduğu arklar sağlar (Şekil 1.4). Gövde ve kuyruğun beslenmesini sağlayan bu arklar medialden laterale doğru dorsal, büyük ve kaudal pankreatik arter olarak adlandırılır.^{9,10}

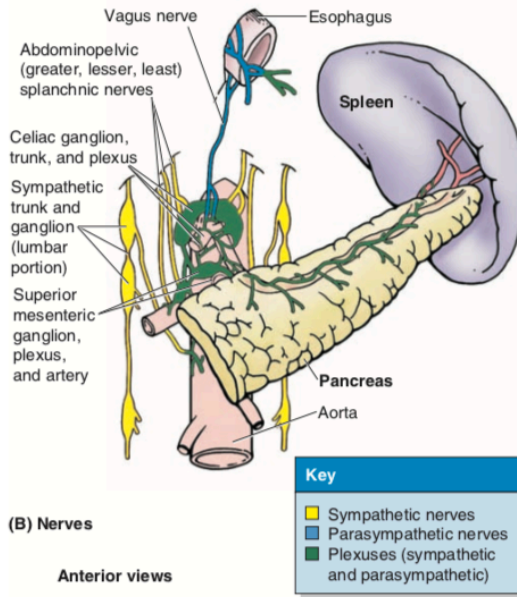
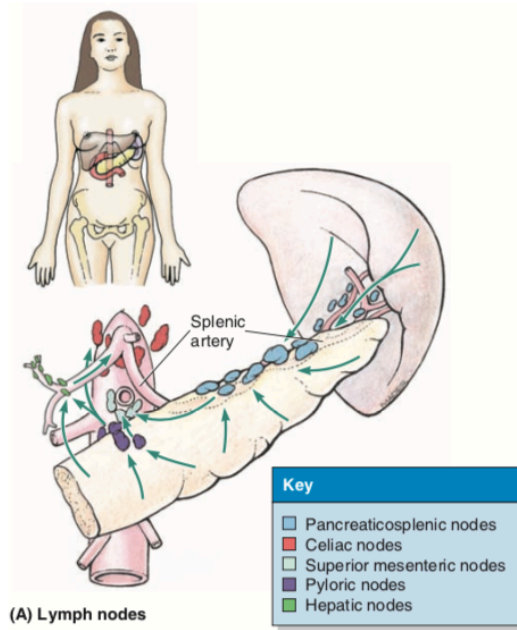
Pankreas baş kesiminde anterior ve posterior venöz arklar bulunur. Superiorda venöz drenaj doğrudan portal vene olurken, posterior inferior ark IMV'ye ve anterior inferior ark ise sağ gastroepiploik ven ve middle kolik ven ile birleşerek SMV'ye drene olur. Pankreas gövde ve kuyruk kesiminin drenajı ise splenik vene olur (Şekil 1.4).^{9,10}



Şekil 1.4. Pankreas arter ve venleri (Clinically Oriented Anatomy, 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009)

Pankreasın lenfatik drenajı, pankreatikosplenik lenf nodları, pilorik lenf nodları, superior mezenterik lenf nodları, hepatik lenf nodları ve çölyak lenf nodları aracılığı ile olur (Şekil 1.5).⁹

Pankreasın innervasyonu, vagus ve abdominopelvik splanknik sinirler tarafından sağlanır. Parasempatik ve sempatik lifler çölyak plexus ve superior mezenterik plexustan arterler boyunca geçerek pankreasa ulaşırlar ve buradan asiner hücreler ile adacık hücrelerine dağılırlar (Şekil 1.5).⁹



Şekil 1.5. Pankreasın lenfatik drenajı ve innervasyonu
(Clinically Oriented Anatomy, 6th edition, Philadelphia:
Lippincott Williams & Wilkins, 2009)

1.1.2. Pankreas Histolojisi ve Fizyolojisi

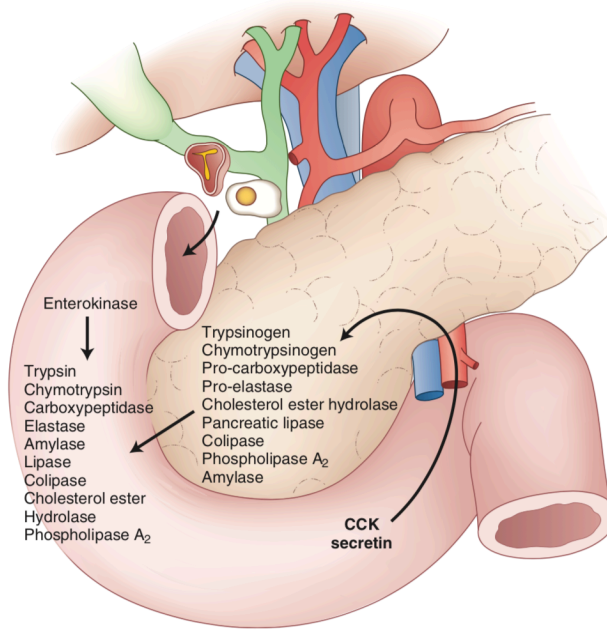
1.1.2.1. Pankreas Histolojisi

Pankreasın total hacminin %85'ini ekzokrin pankreas, %10'unu ekstrasellüler matriks, %4'ünü damar ve kanal yapıları ve %1-2'sini endokrin pankreas oluşturur. Ekzokrin pankreasın işlevsel histolojik alt birimi yaklaşık 40 kadar asiner hücrenin bir araya gelerek oluşturduğu asinustur.^{10,12} Asinus lümeni, salgı kanalının başlangıcıdır ve intralobuler boşaltım kanalına açılır. İntralobuler boşaltım kanalları da birleşerek sırasıyla interlobuler kanalları ve ana pankreas kanalını meydana getirirler.^{10,12}

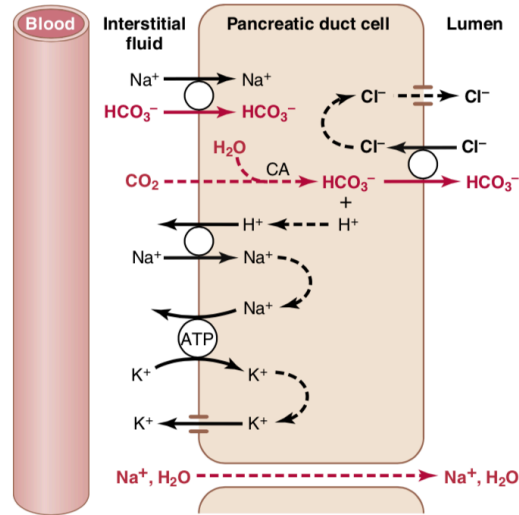
1.1.2.2. Ekzokrin Pankreas

Pankreas ekzokrin salgısı, aktif olmayan proenzimler olarak salgılanır. Proenzimler, asiner hücrelerde kaba endoplazmik retikulumda sentezlenirler ve daha sonra zimojen granülleri oluşturmak üzere Golgi aygıtına taşınırlar.¹² Zimojen granüllerde, protein, yağ ve karbonhidratların sindiriminde görevli olan 20 farklı pankreas enzimi depolanır. Kolinerjik uyarı ve kolesistokinin (CCK) salınımı ise asinus hücrelerinden bu zimojen granüllerinin salınımını uyarır (Şekil 1.6).¹² CCK ile birlikte duodenumdan salınan bir başka hormon olan sekretin ise kanal hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak kanal içerisine su ve bikarbonat salınımını uyarır.¹²

Bikarbonat salınımı, duodenuma geçen gastrik asidin nötralize edilmesinde önemli bir görev üstlenir.¹³ Bikarbonat ve su, asinus lümenine enzimlerden farklı olarak kanal hücreleri tarafından salgılanır. Bu hücreler karbonik anhidraz enzimi içerirler. Hücre içerisine giren karbondioksit, karbonik anhidraz enzimi ile karbonik aside (H_2CO_3) çevrilir. Karbonik asit daha sonra bikarbonat (HCO_3^-) ve hidrojen (H^+) iyonlarına ayrılır.¹³ Ek olarak bikarbonat, sodyum (Na^+) ile birlikte interstisyel alandan kanal hücrelerine aktif olarak taşınır. Kanal hücrelerindeki bikarbonat, Cl^- ile yer değiştirerek lümen içerisine salgılanır. Na^+ ve HCO_3^- hareketinin yarattığı ozmotik gradiyent ise suyun lümene geçişini sağlar (Şekil 1.7).¹³



Şekil 1.6. Pankreasın ekzokrin salgıları (Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practise, 20th Edition, Elsevier, 2017)



Şekil 1.7. Bikarbonat ve suyun salgılanması (Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th edition, Elsevier, 2021)

Pankreastan salgılanan proteolitik enzimler proenzim olarak salınırlar. Bunlardan başlıcaları tripsinojen, kemotripsinojen, proelastaz ve prokarboksipolipeptidazdır.^{10,13} Bu enzimlerden tripsinojen barsak lümenine geçtikten hemen sonra barsak mukozasından salınan enterokinaz enzimi tarafından tripsine dönüştürülerek aktifleştirilir. Tripsin ise otokatalitik bir mekanizma ile diğer enzimleri aktif formlarına çevirir. Bu şekilde proteinlerin peptitlere ve aminoasitlere parçalanması sağlanır.^{10,13} Proteolitik enzimlerin pankreas içerisinde inaktif formda olması önemlidir çünkü bu enzimlerin aktif formda olması pankreasın kendisini sindirmesine yol açabilir. Tripsinin, pankreas içerisinde erken aktivasyonu asinus tarafından salgılanan tripsin inhibitörü ile engellenir. Serin proteaz inhibitör Kazal tip 1 (SPINK1) olarak bilinen bu inhibitörün eksikliği ailesel pankreatite neden olur. Ailesel pankreatit nedenlerinden biri de PRSS1 mutasyonudur. Katyonik tripsinojen olarak da bilinen PRSS1'in mutasyonu, tripsinin pankreas içerisinde erken aktivasyonuna yol açar.^{10,13}

Karbonhidrat ve yağların sindiriminde görevli olan enzimler aktif formlarında salınırlar. Bunlardan pankreatik amilaz, nişasta ve glikojeni; glukoz, maltoz, maltrioz ve dekstrine parçalarken pankreatik lipaz, nötral yağları; yağ asitleri ve monogliserite parçalar. Kolesterol esteraz, kolesterol esterlerini ve fosfolipaz ise fosfolipitleri parçalar.¹³

1.1.2.3.Endokrin Pankreas

Pankreasın endokrin salgıları, Langerhans adacıkları tarafından sağlanır. Langerhans adacıkları, pankreas hacminin %1-2'sini oluşturur ancak toplam kan akımının %20'sini alır. Yetişkin bir insanın pankreasında bir milyon civarında Langerhans adacığı bulunur ve bu adacıklar beş ana hücre tipinden meydana gelir. Bunlar; alfa, beta, delta, epsilon ve PP hücreleridir.^{10,13}

Alfa hücreleri, toplam adacık kütlelerinin %10'unu oluşturur ve glukagon salınımından sorumludurlar. Alfa hücreleri, pankreasın gövde ve kuyruk kısmında yerleşim gösterir. Glukagon, 29 aminoasit ve tek zincirden oluşan bir peptittir. Hepatik glukojenolizi ve

glukoneogenezi artırır ve insüline ters etki gösterir. Bu etkilerinin dışında glukagon, mide, duodenum ve Oddi sfinkteri gibi düz kasların dilatasyonunu sağlar. Hipoglisemi, arginin, alanin, beta sempatik uyarılar ve kolinerjik uyarılar, glukagon salınımını artırırken, hiperglisemi, insülin, somatostatin, glukagon like peptit-1 (GLP-1) ve alfa sempatik uyarılar glukagon salınımını inhibe eder.^{10,13}

Beta hücreleri, toplam adacık kütlelerinin %70'ini oluştururlar. Pankreasın her yerine eşit olarak dağılmışlardır ve her adacığın merkezinde bulunurlar. İnsülin, elli altı aminoasit, iki disülfid köprüsü, bağlayıcı peptid (C-peptit) ve iki zincirden (alfa/beta) oluşur. Glukagon, GLP-1, gastrik inhibitör peptit (GIP), CCK, kolinerjik uyarı ve beta sempatik uyarı insülin salınımını artırır. Somatostatin, amilin, pankreastatin ve alfa sempatik uyarı insülin salınımını inhibe eder.^{10,13} İnsülin; glukoneogenezi, glikojenolizi, yağ asidi yıkımını ve ketogenezi azaltırken glukogenezi, protein sentezini ve glukozun hücre içine alımını artırır. İnsülinin öncelikli etki alanı karaciğer, kas ve yağ dokusudur.^{10,13}

Delta hücreleri, %5 ile adacık kütlelerinin en az kısmını oluşturur. Somatostatin salınımından sorumludurlar ve pankreas boyunca eşit olarak dağılım gösterirler. Somatostatinin, 14 ve 28 aminoasitten oluşan iki formu mevcuttur.^{10,13} İntraluminal yağlar ve gastrik/duodenal mukozanın asidifikasyonu, somatostatin salınımını uyarırken kolinerjik uyarı somatostatin salınımını inhibe eder. Somatostatin, gastrointestinal sekresyonların inhibisyonuna neden olur. Ayrıca hücre hipertrofisi ve hiperplazisini de inhibe eder.^{10,13}

Pankreatik Polipeptit (PP) hücreleri, adacık kütlelerinin %15'ini oluşturur ve pankreasın baş kesiminde yerleşim gösterirler. PP salgılanmasından sorumludurlar. PP, pankreas ekzokrin sekresyonunu ve insülin sekresyonunu inhibe eder. Oral protein alımı, kolinerjik uyarı ve hipoglisemi, PP salgılanmasını uyarır.^{10,13}

Son olarak epsilon hücreleri ise Ghrelin salgılanmasından sorumludurlar. Obezite varlığında

Ghrelin hormonunun plazma seviyesi yüksek olarak ölçülür ve iştah açıcı bir peptit olarak kategorize edilir. İnsülin salınımının ve etkisinin azalmasına neden olur.^{10,13}

1.1.3. Akut Pankreatit

Tanımlama ve İnsidans

Akut pankreatit (AP), Genel Cerrahi pratiğinde sık karşılaşılan, lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Dünya genelinde insidansı 20-40/100.000'dir.¹⁴ Kaba ölüm hızı, 10/100.000'dir.¹⁰ Çoğu hasta, hastalığı kendini sınırlayan hafif bir klinik tablo ile atlatırken %10 ile %20 hastada yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan şiddetli enflamatuvar yanıt gelişir. Ölümünün en sık nedeni çoklu organ yetmezlik sendromudur.¹⁵ Patofizyolojisi, tam anlamıyla ortaya konamasa da IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin, oksidatif stresin ve mikrovasküler iskeminin hastalık süresince önemli faktörler olduğu bilinmektedir.⁶

Etiyoloji

Akut pankreatitin gelişiminde çok sayıda etken olmakla birlikte, %80 olguda etken safra taşı ve alkoldür (Şekil 1.8). Vakaların %40-70'inden sorumlu olan safra taşları kadınlarda daha sık görülür. Kronik alkol kullanımı (%25-35) ise ikinci en sık nedendir ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür.^{2,10} Diğer AP nedenleri arasında ilaç kullanımı, hiperlipidemi, hiperkalsemi, üremi, konjenital anomaliler, ERCP, travma, enfeksiyöz hastalıklar, herediter durumlar yer alır. Alkol ve ilaç nedenli pankreatitler sıklıkla 3 ve 4. dekatta görülürken safra taşı ve travmaya bağlı pankreatitler sıklıkla 6. dekatta ortaya çıkar.^{2,10}

Semptomatik safra taşı olan bireylerin %3 ile %8'inde AP ortaya çıkar. Safra taşlarının pankreatik hasara nasıl neden olduğunun mekanizması ile ilgili üç farklı teori mevcuttur. Bunlardan birincisi olan birleşik kanal hipotezinde, taşların ampulla Vateri düzeyinde, distal

birleşik kanalı tıkanması AP gelişme nedeni olarak değerlendirilir. İkincisi mekanizma, taşın sfinkter boyunca yetersiz hareketine bağlı olarak duodenal sıvı ve safranin pankreatik kanala reflüsüdür. Üçüncü mekanizma ise pankreatik kanal tıkanıklığına bağlı olarak duktal hipertansiyon gelişmesi ve bunun sonucunda sırası ile minör kanallarda bozulmanın, pankreatik sıvının alkali lümene salınımının ve intrapancreatik enzim aktivitesinin ortaya çıkmasıdır.^{10,15}

Toksik-Metabolik	Mekanik-Obstrüktif	Enfeksiyöz	Vasküler	Diğer
Alkol	Safra Taşı	Viral (kabakulak, coxsackie, HIV, CMV, EBV, varisella)	Vaskülit	İdiyopatik
İlaç	Konjenital	Bakteriyel (tubekülöz, salmonella, camylobakter, lejionella, mikoplazma)	Embolizm	Hereditör
Hiperlipidemi	Tümör	Parazitik (askaris)	Hipoperfüzyon, iskemi	Diabetes Mellitus, Diyabetik Ketoasidoz
Hiperkalsemi	ERCP		Hiperkoagülabilite	Otoimmün
Üremi	Ampuller Disfonksiyon/Stenoz			
Akrep Zehri	Travma			

Şekil 1.8. Akut pankreatit nedenleri (Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practise, 9th Edition, Elsevier, 2018). DKA, diyabetik ketoasidoz; TB, tüberküloz.

AP, kronik alkol kullananların %5-10'unda ortaya çıkar. AP gelişimi, tüketilen alkol miktarı ve düzeni ile ilişkilidir. Genellikle beş yıldan uzun süredir ve günlük 100 gr'dan fazla alkol kullanımı mevcuttur.¹⁰ Alkol, pro-enflamatuvar yolları (nükleer faktör $\kappa\beta$) aktive ederek TNF- α ve IL-1 üretimini artırır ve kaspaz aktivitesine artışa neden olur.¹⁵ Asiner hücreler için toksik bir madde olan alkol, bu hücrelerde sekretuar artışa, duktal geçirgenliğe ve tripsin inhibitör konsantrasyonunda azalmaya yol açar. Sekretuar artış, Oddi sfinkter spazmı ile birlikte AP'ye neden olur.¹⁰

AP, ERCP sonrası görülen en sık komplikasyondur ve ERCP yapılan hastaların %5'inde ortaya çıkar. Oddi sfinkter disfonksiyonu varlığında, kanülasyon için çok sayıda deneme yapılması durumunda ve kontrast maddenin yüksek basınçlı verilmesi durumunda oluşabilir. Hastaların %90-95'inde AP hafif şiddette görülür. Benzer şekilde pankreatik biyopsi, gastrektomi, splenektomi, kolektomi, nefrektomi gibi girişimlerde de AP görülebilir.¹⁰

Mekanik tıkanıklığa neden olan pankreatik tümörler, parazitler (*Ascaris Lumbricoides*, *Clonorchis Sinensis*), konjenital defektler ve anatomik varyasyonlar AP gelişimine neden olabilir. Pankreas divisum, populasyonun %10'unda görülen anatomik bir varyasyondur. Bu kişilerde, ömür boyunca %5-10 arasında AP gelişme riski mevcuttur.¹⁵

AP gelişen vakaların %2'si ilaç ile ilişkilidir. İlaç ilişkili AP, genellikle 4-8 hafta boyunca sürer ve etken ilacın 6 aydan daha uzun süreli kullanımlarında ortaya çıkar. AP gelişimine neden olabilen bazı ilaçlar; sülfonamid, metronidazol, eritromisin, tetrasiklin, tiyazid, furosemid, HMG-CoA redüktaz inhibitörü, azotiyopürin, sülfosalazin, valproik asid ve asetaminofendir.^{2,15}

Hereditör pankreatit, otozomal dominant olarak geçiş gösterir. Genellikle katyonik tripsinojen geninin (PRSS1) mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyon varlığında, tripsinin prematür aktivasyonu meydana gelir. Yine, tripsinin aktif bağlanma bölgesini inhibe eden SPINK1 (serin protein inhibitör kazal tip 1) proteinindeki mutasyonlar, AP gelişimine neden olabilir.¹⁰

Diğer nedenler; tip I, II ve V hiperlipidemi (%2-5), hiperkalsemi, hiperparatroidizm, künt/penetran travma (%0,2-1), uzamış intraoperatif hipotansiyon, splenik arter embolizasyonu, azotemi, vaskülit ve akrep sokmasıdır.^{2,10,15}

Patofizyoloji

AP'nin, asiner hücre içerisinde pankreatik enzim aktivasyonu sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. Bu durum immunlokalizasyon çalışmalarında, pankreas hasarının gelişiminden sonra zimojen granüllerinin ve lizozomların, asiner hücre içerisinde yer değiştirmesiyle gösterilmiştir. Bu yer değiştirme sonrası lizozom içerisinde bulunan katepsin B, zimojen granüllerindeki tripsini aktif hale getirir. Aktive tripsin, lizozom içerisindeki katepsin B'nin sitozole geçmesine neden olur. Sitozole geçen katepsin B, apoptoz veya nekroza neden olarak önce asiner hücre ölümüne sonrasında da enflamatuvar kaskadın başlamasına yol açar.^{2,10,15}

Enflamatuvar kaskadın başlaması ile nötrofillerden ortama süperoksitler ve proteolitik enzimler (katepsin, elastaz, kollojenaz) salınır.¹⁰ Eş zamanlı olarak makrofajlardan pro-enflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF- α , IL-6) salınır.^{10,16} İlk salınan sitokin TNF- α 'dır. TNF- α , endotelyal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle eder ve IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu artırır.^{10,16} TNF- α , ateş oluşumuna, karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımına, lökosit üretimine, kardiyak çıkışın azalmasına ve damarlarda trombüs oluşumu ile birlikte vasküler geçirgenlikte artışa neden olur.¹⁶ IL-1, TNF- α ile benzer etkilere sahip olmak ile birlikte ateş üzerinde TNF- α 'ya göre daha fazla etkiye sahiptir. IL-6 ise akut faz yanıtta, lokal etkilerden ziyade ateş, metabolik bozukluk ve şok gibi sistemik etkilere sahiptir.¹⁶

NF- $\kappa\beta$ (Nuclear factor kappa β)'ya bağlı enflamatuvar yolak, AP'de tripsin aktivasyonu ile paralel olarak ortaya çıkar ve AP gelişiminde anahtar görev üstlenir. Hücrel hasar ile birlikte meydana gelen sitozolik kalsiyum düzeylerinde artış ve protein kinaz C aktivasyonu, NF- $\kappa\beta$ aktivasyonuna neden olur. NF- $\kappa\beta$, pro-enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin sentez ve salınımında artışa yol açarak sistemik enflamasyona neden olur.¹⁰

Pro-enflamatuvar sitokin salınımı, vasküler permabiliteyi artırıp mikrosirkülasyona zarar vererek pankreasta ödem, hemoraji ve nekroz gibi lokal komplikasyonlara ve SIRS, sepsis ve şok gibi sistemik komplikasyonlara neden olabilir.^{2,10,15} Hastaların %80 ile %90'ında enflamatuvar kaskad kendini sınırlar ancak %10-20 hastada ileri derecede pankreatik hasar ile birlikte lokal ve sistemik enflamatuvar yanıt gelişir. Az sayıda hastada ise enflamatuvar mediyatörlerin masif salınımı söz konusudur. Bu hastalarda aktif nötrofiller ALI ve ARDS gelişimine neden olur. AP'de erken dönemde görülen ölümler, bu persistan enflamatuvar cevaba bağlıdır.¹⁵

Klinik Özellikler

AP'nin başlıca semptomu kuşak tarzında sırtta doğru yayılan epigastrik veya periumblikal ağrıdır. Ağrı yavaş yavaş başlar, 10 ile 20 dakika içerisinde maksimum şiddetine ulaşır ve sabit kalır. Hastaların %90'ında bulantı ve kusma şikayetleri de görülür.^{2,14,15}

Dehidratasyon, taşikardi, hipotansiyon, müköz membranlarda kuruluk ve cilt turgorunda azalma, AP'li hastalarda sık karşılaşılan bulgulardır. Hipotansiyon, şiddetli olgularda retroperitoneal alana sıvı geçişine bağlı olarak ortaya çıkabilir.^{14,15} Vakaların %70-90'ında ateş bulunur. Ateş varlığında enfekte pankreas nekrozu, apse, pnömoni ve kolanjit, düşünülmelidir. Ciddi dehidratasyon, ileri yaş ve şiddetli AP varlığında mental durum değişikliği gelişebilir.^{14,15}

Fizik muayene bulguları, hastalığın şiddetine göre normal bulgulardan yaygın defans ve reboundun eşlik ettiği rijit abdomene kadar değişiklik gösterebilir. Vakaların %25'inde eşlik eden koledokolitiazis veya intrapankreatik safra yolu basısı varlığında sarılık ortaya çıkabilir.^{14,15} Solunum seslerinin azalması ise plevral efüzyonu işaret eder.^{14,15} Şiddetli pankreatit olgularında retroperitoneal kanamayı işaret eden flank bölgede ekimoz (Grey Turner belirtisi) ve periumblikal bölgede ekimoz (Cullen belirtisi) görülebilir. Vakaların %1'inden azında ortaya çıkan Grey Turner ve Cullen belirtisi, kötü prognoz ile ilişkilidir.^{14,15}

Nadir olarak subkutanöz yağ nekrozuna bağlı olarak ekstremitelerde 0,5-2 cm boyutlarında kırmızı nodüller görülebilir. Bu nodüller genellikle iyileşme sürecinde ortadan kaybolur. Yine, hastaların %1'inden azında retroperitoneal alanda yağ nekrozuna bağlı olarak hipokalsemi ve karpopedal spazm gelişebilir.¹⁴

Ayrıcı Tanı

Biliyer kolik, akut kolesistit, perfor peptik ülser, mezenterik iskemi, intestinal obstrüksiyon, miyokardiyal iskemi, aort anevrizma diseksiyonu ve ektopik gebelik ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.¹⁴

Laboratuvar Bulguları

AP tanısı fizik muayene bulguları ile birlikte serum amilaz ve lipaz değerlerinin normalin üç katından fazla yükselmesi ile konulur. Amilaz, genellikle AP başlangıcından 6 ile 12 saat sonra yükselmeye başlayarak hızlıca pik yapar. Yarı ömrü 10 saattir ve normale dönmeden önce 3 ile 5 gün boyunca yüksek kalır.^{10,14,15} Lipaz ise ilk gün yükselmeye başlar ve amilazdan daha uzun süre yüksek kalır. Lipaz, AP tanısında amilaza göre daha spesifiktir. Bunun nedeni amilaz seviyesinin, ince barsak obstrüksiyonu, peptik ülser, hiperlipidemi, mezenterik iskemi, salpinjit ve makroamilazemi gibi hastalıklarda da yükselebilmesidir.^{10,14,15} Ayrıca amilaz ve lipaz seviyesinin hastalığın şiddeti ile ilişkisi yoktur. Hafif şiddette seyreden olgularda pankreas enzimlerinin seviyesi daha yüksek olabilirken nekroz ile seyreden şiddetli olgularda enzim seviyeleri düşük olabilmektedir.^{10,14,15}

AP olgularında lökositoz sıklıkla görülür ancak genellikle enfeksiyon yoktur. Serum AST, ALT, ALP ve bilirubin seviyeleri biliyer pankreatitte yükselebilir.¹⁴ Özellikle pankreatik enzimler ile ALT seviyesinin birlikte yükselmesi, biliyer pankreatit tanısında %95 oranında pozitif prediktif değere sahiptir.¹⁵ Alkolik pankreatitte ise, alkolün kemik iliğinde eritrosit formasyonuna toksik etkisi nedeniyle eritrosit MCV (mean corpuscular volume) değeri yüksek olur.¹⁴

Şiddetli seyreden olgularda retroperitoneal alana ödematöz sıvı sekestrasyonu meydana gelir. Bunun sonucu olarak hemokonsantrasyon ile birlikte hematokrit seviyeleri yükselir. Ciddi sıvı kaybı, kan üre nitrojeni ve kreatinin düzeylerinde yükselmeye ve prerenal azotemiye neden olur.^{10,14} Serum glukagon seviyesinde yükselmeye bağlı olarak hiperglisemi görülür.^{14,15} Trigliserid düzeyleri artış gösterebilir.¹⁴ Ayrıca bazı vakalarda hipalbuminemi ve tetaniye neden olan hipokalsemi ortaya çıkabilir.¹⁰

Radyolojik Görüntüleme

Direk grafi, akut pankreatit ile ilgili doğrudan bilgi vermez ancak akut pankreatite bağlı olarak ortaya çıkan non-spesifik durumlar ve ayırıcı tanıda önemli olan gastrointestinal sistem perforasyonu ve ileus gibi karın ağrısının diğer nedenleri ile ilgili bilgi sağlayabilir.^{14,15} AP durumunda, enflamasyona bağlı olarak ince barsaklarda ileus durumu gelişebilir. Splenik fleksura düzeyinde kolonik spasma neden olarak cut-off işareti ortaya çıkabilir ve pankreas başında gelişen ödeme bağlı olarak duodenumun C halkası genişleyebilir.^{14,15}

Akciğer grafilinde bilateral hemidiyafragma elevasyonu, pulmoner efüzyon ve pulmoner infiltrasyon görülebilir. Pulmoner efüzyon ve infiltrasyon, genellikle ciddi hastalık durumunda bulunur. Pulmoner efüzyon genellikle sol tarafta veya bilateral olarak ortaya çıkarken sağ tarafta tek başına nadir olarak görülür. Akciğer grafileri, ARDS, kalp yetmezliği ve perikardiyal efüzyon ile ilgili de bilgi sağlayabilir.¹⁴

Abdominal ultrasonografi, genellikle intra-abdominal yağ ve intestinal gaz nedeniyle pankreatit tanısında kullanışsızdır ancak hospitalizasyon sırasında safra taşının, koledokolitiazise bağlı safra kanalı dilatasyonunun ve asit varlığının araştırılması için kullanılır.^{14,15} Endoskopik ultrasonografi, akut pankreatitte ortak safra kanalı taşlarının saptanması için kullanılır. Bu sayede gereksiz ERCP'leri de engeller.¹⁴

Kontrastlı çekilen bilgisayarlı tomografi, pankreasın değerlendirilmesinde ve akut pankreatit tanısında en kullanışlı yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi, pankreas parankim viabilitesinin,

peri-pankreatik enflamasyonun, batin içi serbest hava varlığının ve sıvı koleksiyonlarının değerlendirilmesinde çok değerlidir.¹⁵ AP'de bilgisayarlı tomografinin üç ana endikasyonu vardır. Bunlar; hastalık ayırıcı tanısında diğer intra-abdominal durumların dışlanması, AP şiddet derecesinin saptanması ve AP komplikasyonlarının değerlendirilmesidir.^{2,14,15} Pankreatik nekroz, bilgisayarlı tomografide AP başlangıcından 48-72 saat sonra perfüzyon defekti olarak saptanır. Renal yetmezlik ve kontrast madde allerjisi gibi kontrast madde verilemeyen durumlarda bilgisayarlı tomografi, ekstraluminal serbest havanın ve sıvı koleksiyonlarının değerlendirilmesinde faydalıdır.^{2,14,15}

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografiye göre sıvı koleksiyonunu ve nekrotik debris varlığını daha iyi gösterir.¹⁴ Manyetik retrograd kolonjiyopankreatografi (MRCP) ise koledokolitiazis ve pankreatik kanal patolojilerinin saptanmasında kullanılır.¹⁴

AP Şiddetinin Belirlenmesi

AP şiddetinin belirlenmesi, şiddetli olgularda hastaların üçüncü basamak bir merkeze veya yoğun bakım ünitesine triyajında önemli rol oynar.^{2,10,14,15} Bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri kullanılır. Bunlardan en eskisi Ranson Kriterleri'dir. On bir farklı parametre kullanılarak, hastaneye başvurunun 48. saatinde hesaplanabilir. En önemli dezavantajı ilk 48 saat içerisinde kullanılamamasıdır. Üç ya da daha fazla kriter varlığı ciddi pankreatit tanısı koydurur. Ranson Skorlaması, düşük pozitif prediktif değere (%50) ve yüksek negatif prediktif değere (%90) sahiptir.^{2,10,14,15}

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skorlaması, her ne kadar AP'ye özgün olmasa da AP'nin hastanın bedeninde yarattığı enflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde kullanılan skorlama sistemlerinden biridir. Özellikle yoğun bakımda kullanılan bu skorlama sisteminde 8 ve üstü bir puan, şiddetli pankreatiti tahmin etmede Ranson Skorlamasına benzer doğruluğa sahiptir.^{10,15} APACHE II skorlamasının avantajı, istenilen her zamanda yapılabilmesidir. Pozitif prediktif değeri %43 ve negatif prediktif değeri %89'dur.^{10,15}

Son dönemde kullanılan bir diğer skora sistemi ise BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis)'tir. Bu skora sisteminde kan üre nitrojeni, bozulmuş mental durum, SIRS kriter sayısı, yaş ve plevral efüzyon varlığı dikkate alınır. Basit olması ve ilk 24 saatte uygulanabilmesi ile dikkat çekicidir ancak çalışmalarda diğer skora sistemlerinden daha iyi olduğu gösterilmemiştir.¹⁰

Revize Atlanta Sınıflaması, 2012 yılında yayınlanmıştır. AP'yi hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç kategoriye ayırır (Tablo 1). Bu sınıflandırmada yine ilk 48 saatte değerlendirme yapılamaz.²

Tablo 1. Revize Atlanta Sınıflaması.

Hafif	Organ yetmezliği yok
	Lokal ya da sistemik komplikasyon yok
Orta	Geçici organ yetmezliği (<48 saat)*
	Lokal ya da sistemik komplikasyon
Şiddetli	Devam eden organ yetmezliği (>48 saat)*

*Organ yetmezliği tanımında, solunum, kardiyovasküler ve renal sistemler için iki ya da daha fazla Modifiye Marshall skoru bulunur.
Kaynak: Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus Gut 2013;62:102-111.

CTSI (Computed Tomography Severity Index), Balthazar ve arkadaşları tarafından görüntüleme bulguları kullanılarak geliştirilmiştir. BT bulgularına ve nekroz oranına göre şiddet indeksi belirlenir. Şiddet indeksi 3'ün altında olan hastalarda mortalite ve morbidite düşükken, indeks değeri 2-7 arasında mortalite %6 ve morbidite %35, indeks 6'nın üzerinde olan hastalarda mortalite %17 ve morbidite %92'dir.¹⁷

Tedavi

AP'nin spesifik bir tedavisi bulunmamakla birlikte, bu hastalıkta uygulanan tedavi planı destekleyici tedavi ve komplikasyonların yönetimi üzerine oluşturulur.^{10,14} Destekleyici tedaviler ile hastalığın mortalitesi %5'in altına düşürülmüştür. Bu destekleyici tedavilerin en önemlisi sıvı resüsitasyonudur. AP'de, enflamatuvar süreç ile birlikte proteinden zengin sıvı peritoneal kaviteye ve retroperitoneal alana kaçar. Bu durum hemokonsantrasyona ve renal perfüzyonun azalmasına neden olur. Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin artar. Pankreas perfüzyon basıncı düşer bunun sonucunda da pankreatik nekroz gelişir.^{10,14} AP geçiren hastalarda hastaneye başvuru sırasında hematokritin %44'ün üzerinde olması ve ilk 24 saatte hematokrit seviyesinin düşürülememesi pankreas nekrozu açısından önemli bir prediktif göstergedir. Bu sebeple sıvı resüsitasyonu, AP tedavisinde önemlidir.¹⁴ Sıvı resüsitasyonunda, kristaloid sıvılar kullanılır. İntraselüler asidozu ve triptik aktiviteyi azaltması nedeniyle Ringer Laktat solüsyonu tercih edilir ancak belirgin olarak mortaliteyi azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte kolloidal sıvılar, çoklu sistem organ yetmezliğine yol açması ve mortaliteyi artırması nedeniyle kullanılmamalıdır.¹⁴ İlk 24 saatte verilecek sıvı miktarı; 5-10 ml/kg/saat ya da 250-500 ml/saat olarak formüle edilebilir. Klinikte sıvı resüsitasyon takibi, idrar çıkışı ve monitörizasyon kullanılarak yapılabileceği gibi BUN, kreatinin ve hematokrit ölçümleriyle de yapılabilir. Yoğun bakım takibinde ise bunlara ek olarak santral venöz basınç kullanılabilir.^{10,14}

AP tedavisinde ağrı kontrolü önemli bir yer tutar. Analjezinin sağlanmasında genellikle hafif şiddetteki vakalarda non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılırken ciddi şiddetteki vakalarda narkotik analjezikler tercih edilir. Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlardan metimazol bu grupta iyi bir seçenekken en sık kullanılan narkotik analjezik ilaç ise morfindir.¹⁰ Morfin, Oddi sfinkteri tonusunda artışa neden olur, bu nedenle bazı kaynaklarda kullanımından kaçınılması gerektiği belirtilir ancak bu yan etkisine rağmen AP'li hastaların kliniğinde kötüleşmeye neden olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.^{2,10,14,15}

AP’de rutin nazogastrik sonda kullanımı önerilmemektedir ancak gastrik çıkışın sağlanamadığı vakalarda, ileus gelişen vakalarda ve bulantı ve kusma varlığında faydalı olabilir. Yine rutin olarak proton pompa inhibitörü, proteaz inhibitörleri ve H2 reseptör antagonisti kullanımı önerilmemektedir.^{2,14}

AP’de nutrisyonel destek hayati öneme sahiptir. Mukozal bariyerin korunması ve bakteriyel translokasyonun engellenmesi için enteral beslenmeye olabildiği kadar erken dönemde başlanılmalıdır ancak ileus, ağrı ve entübasyon gibi bazı durumlar buna engel olabilir.¹⁵ TPN intestinal kan akımını azaltarak mukozal atrofiye, bakteri kolonizasyonunda artışa ve bakteriyel translokasyona neden olabilir.¹⁵ Yine TPN, santral yol enfeksiyonları ve metabolik komplikasyonlar ile ilişkilidir. Bu yüzden enteral beslenme, TPN’ye tercih edilir. Enteral beslenme öncesinde sıvı resüsitasyonu uygun şekilde yapılmalıdır aksi takdirde erken masif enteral beslenme, non-oklüzif mezenterik iskemiye neden olabilir.^{10,15}

Hastalığın erken dönemlerinde, enflamatuvar sürece bağlı olarak hiperglisemi sıklıkla görülür. Bu hastalarda glukoz düzeyinin ayarlanması ve insülin tedavisi önemlidir. Albuminden zengin sıvının peritoneal ve retroperitoneal alana kaçıışı ve albuminin bir akut faz reaktanı olması nedeniyle albumin düzeyi düşer bunun sonucunda non-iyonize kalsiyum düzeyi düşer.¹⁴ Ancak gelişen hipokalsemi iyonize formdaki kalsiyumun azalmasına bağlı olmadığı için genellikle klinik açıdan bir sorun teşkil etmez ve tedaviye ihtiyaç duyulmaz. İyonize kalsiyum düzeyinde azalma ise nöromusküler irritabiliteye neden olabilir. Magnezyum düşüklüğü ise parathormon salınımını azaltarak hipokalsemiye neden olabilir. Bu yüzden AP’de elektrolit imbalansı ve glisemi kontrolü önem teşkil eder.¹⁴

AP’nin hipoksiye yol açabilmesi nedeniyle bu hastalara yatışları boyunca nazal oksijen desteği verilmesi önerilir. Düzenli aralıklarla saturasyon takibi yapılmalıdır hatta devamlı olarak pulse oksimetre ile takipleri düşünülebilir. Saturasyon takibinde, arter oksijen saturasyonunun %90’ın üzerinde tutulması önemlidir. Nazal kanül ve maske ile oksijen desteği, gerekli ise non-invaziv mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon ile

değiştirilebilir.¹⁴ ARDS genellikle 2 ve 7. günler arasında ortaya çıkar ve ciddi dispne, progresif hipoksi ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Artmış kapiller geçirgenlik interstisyel ödeme neden olur. Akciğer grafisinde, yaygın infiltrasyon görülebilir. Bu durumda, erken dönemde endotrakeal entübasyon yapılması ve düşük tidal volüm ile birlikte pozitif basınçlı ventilasyon akciğerleri hacme bağlı travmadan korur.¹⁴

Profilaktik antibiyotik kullanımının AP tedavisinde yeri yoktur. Günümüzde antibiyotik kullanımı devam etse de kılavuzlar profilaktik kullanımı önermemektedir.^{10,14,15} Nekrotizan pankreatit gelişen hastalarda ise nekroze pankreas dokusunun enfekte olmaması için antibiyotik kullanımı önemlidir. Öyle ki enfekte pankreatik nekroz, artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu hastalarda imipenem, florokinolon ve metronidazol, pankreas dokusunda yüksek konsantrasyona ulaşabilmesi nedeniyle tedavide tercih edilir.^{10,14,15}

Şiddetli biliyer pankreatitte, erken dönemde yapılan ERCP'nin mortalite üzerine etkisi olmamasına rağmen komplikasyonları azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir ancak erken dönemde yapılan bu girişim, pankreatitin şiddetlenmesine, kolanjite ve duodenal perforasyona neden olabilmektedir. Bu nedenle vaka seçimi iyi yapılmalıdır.^{10,15} Biliyer pankreatit geçiren hastalarda, hastaneye yatış sırasında laparoskopik kolesistektomi yapılması uygulanan tedavinin bir parçasıdır.¹⁴ Kılavuzlar, kolanjit ve muhtemelen yüksek karaciğer fonksiyon testleri ve/veya görüntülemelerde ortak safra kanalında bir taş varlığı ile tanımlanan kalıcı safra tıkanıklığı için 72 saat içinde acil ERCP'yi önermektedir.^{10,14,15}

Literatürde AP tedavisinde denenen çeşitli ilaçlar ve bitkisel ürünler bulunmaktadır. Bunlardan alanyl-glutamine dipeptide, siklooksijenaz-2 inhibitörleri ve bitkisel bir ekstre olan CQCQD kullanılarak yapılan çalışmalarda, AP şiddetini ve organ disfonksiyonunu azaltmada başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{18,19,20} Yapılan çalışmalarda proteaz inhibitörü, çeşitli anti-oksidan maddeler ve platelet aktivatör faktör antagonistleri de tedavide kullanılmış ancak olumlu sonuçlar alınamamıştır.^{21,22,23} Bir TNF- α inhibitörü olan pentoksifilin ile yapılan bir çalışmada ise umut vadeden sonuçlar olsa da tedavi olarak kullanımında üstünlüğü gösterilememiştir.²⁴

Akut Pankreatit Komplikasyonları

AP atağı sırasında hastaların %30-57'sinde peripankreatik sıvı koleksiyonu meydana gelir. Çoğunlukla herhangi bir müdahaleye gerek kalmaz ve bu sıvı koleksiyonu kendiliğinden absorbe olur.¹⁵ Ancak enfekte sıvı koleksiyonunu düşündüren ateş yüksekliği, beyaz kan hücre sayısında artış ve abdominal ağrı bulunması durumunda IV antibiyotik tedavisi ile birlikte perkütan aspirasyon ve drenaj gerekebilir.¹⁵

Peripankreatik sıvı koleksiyonu bulunan hastaların %5-15'inde, 4-8 hafta sonunda koleksiyon çevresinde kollajen ve granülasyon dokusu gelişmesi ile pseudokist ortaya çıkar. Bunların %70'i spontan olarak regrese olurlar.^{10,15} Semptomatik ya da pseudokist-kistik neoplazi ayrımı yapılamayan pseudokistlerde invaziv girişim endikasyonu vardır. Perkütan drenaj, eksternal fistül gelişme riski nedeniyle yalnızca septik hastalarda kullanılır.^{10,15} Tedavisi tamamlanan hastaların %12'sinde yeniden pseudokist gelişme riski mevcuttur. Pseudokiste bağlı olarak hastalarda kanama, pankreatikoplevral fistül, safra yolu ve duodenum obstrüksiyonu/rüptürü ve enfeksiyon görülebilir.^{10,15}

AP atağı geçiren hastaların %20'sinde pankreasta lokal veya diffüz nekroz gelişebilir. Tanısı intravenöz kontrastlı çekilen BT ile konulur. AP'ye bağlı olarak ölen hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında çoklu organ yetmezliği gelişen hastaların yaklaşık %80'inde pankreatik nekroz mevcuttur. Bu yüzden pankreatik nekroz tanısı ve tedavisi önemlidir.¹⁵ Pankreas glandının %30'undan azında nekroz gelişen hastaların %22'sinde, %30-50'si arasında nekroz gelişenlerin %37'sinde ve %70'inden fazla nekroz gelişen hastaların %46'sında enfekte pankreatik nekroz meydana gelir. Bu durum genellikle gram negatif rodların (E. coli, Klebsiella türleri, Pseudomonas türleri) ve Enterokokus türlerinin, bakteriyel translokasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Uzamış ateş, lökositoz ve klinik bozulma, enfekte pankreatik nekroz tanısında uyarıcı olmalıdır.^{10,15} Sıvı koleksiyonun ve enfekte materyalin drenajı için endoskopik olarak katater yerleştirilmesi planlanabilir. Nekroz bulunan hastalarda debridman gerekli ise öncelikli olarak minimal invaziv yöntemler tercih edilir. Açık nekrozektomi yalnızca minimal invaziv yöntemler ile sonuç

alınmadığında ve abdominal kompartman sendromu varlığında tercih edilmelidir. Açık nekrozektomi, %25-30 oranında mortalite ile ilişkilidir.^{10,15} Açık nekrozektomi ve mortalite bağlantısı, cerrahi işlemin yapılma zamanı ile ilişkilidir. Uygulanacak herhangi bir invaziv işlemde, nekroz duvarlarının tam olarak oluşması, kanama riskinin azalması, enfeksiyonun yayılma riskinin azalması ve çevre organ yaralanma riskinin azalması için minimum 3-4 hafta beklenmelidir.^{10,15}

AP'nin şiddetli seyreden formunda SIRS ve çoklu organ yetmezlik sendromu (MODS) gelişebilir. ALI, organ yetmezliğinin en önemli formlarından biridir.²⁵ Pankreatite bağlı ölümlerin %22-29'unda plevra, akciğer, kalp, perikard ve mediasteni içeren intratorasik komplikasyonlar, major faktör olarak rol oynar. Ölümlerin %60'ı hastaneye başvurunun ilk haftası içerisinde gelişir. Bunların ise %94'ünden plevapulmoner komplikasyonlar (arteriyel hipoksi, atelektazi, pnömoni ve ARDS) sorumludur.²⁵ Pankreatik hasarın artmasıyla, ekstra-pankreatik değişiklikler meydana gelir. Pankreatik proteolitik enzimler ile birlikte enflamatuvar mediyatörler, pulmoner komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynar. ALI, üç aşamada meydana gelir. Bunlardan ilki arteriyel hipoksi gelişimi, ikincisi radyolojik bulguların ortaya çıkması ve üçüncüsü ARDS gelişimidir.²⁵

AP'ye bağlı ARDS gelişiminde patofizyoloji tam olarak anlaşılamamıştır ancak alveolar boşluğa proteinden zengin transüda geçişinin ve akciğer kompliyansının azalmasının ARDS'ye neden olduğu düşünülmektedir. Pankreastan salınan aktif tripsin, vasküler geçirgenliği artırarak ve vasküler yatağa zarar vererek, alveolar boşluğa transüda geçişine sebep olur. ARDS gelişiminde esas faktör ise fosfolipaz A2'nin sürfaktanı yıkmasıdır.^{14,26}

ARDS, genellikle pankreatitin 2 ile 7. günleri arasında meydana gelir ve %50 civarında mortalite ile ilişkilidir.^{14,25} ARDS'nin herhangi bir spesifik tedavisi yoktur. Tedavide; destek tedavileri, non-invaziv ventilasyon, düşük tidal volümlü mekanik ventilasyon ve sıvı desteği önemli rol oynar.²⁵

AP’de plevral efüzyon iki yol ile meydana gelebilir. Birincisi, pankreatik kanal harabiyetine bağlı olarak pankreatik enzimlerin ortama salınımı ve sonucunda pankreatikoplevral fistül gelişimi ile birlikte plevral efüzyon oluşumudur. İkincisi ise, pankreatik duktusun posteriordan harabiyetine bağlı olarak sıvının retroperitoneal alana ve oradan da plevral boşluğa geçişidir.^{15,25} Plevral efüzyon, vakaların yaklaşık %50’sinde ve genellikle sol hemitoraksta ortaya çıkar. Efüzyon, çoğunlukla iki hafta içerisinde ortadan kaybolur ancak iki haftadan uzun süren ve sağ taraflı masif efüzyon varlığında pankreatik psudokist ve pankreatikoplevral fistül akla gelmelidir. Vakaların sadece %1’inde görülen bu durumda tüp veya pigtail katater ile drenaj sağlanır.²⁵

1.1.4. İnterferon Alfa/Beta Reseptör Antikoru (IFNAR)

Tip 1 interferonlar, IFN- α ve IFN- β ’nın da içinde bulunduğu 13 farklı subtipi içeren bir anti-viral sitokin ailesidir. Bu ailenin, anti-proliferatif, pro-apoptotik, anti-anjiogenik ve immünmodilatör etkileri mevcuttur.^{8,26} IFN- α , çoğunlukla plazmasitoid dendritik hücreler tarafından üretilirken; IFN- β , fibroblast, epitelial hücreler, dendritik hücreler, fagositler ve sinoviyositlerin de içinde bulunduğu birçok hücre tarafından üretilir. IFN- α ve IFN- β , hücre dışı boşluğa salındıktan sonra etkilerini plateletler hariç tüm hücrelerin yüzeyinde bulunan heterodimerik IFNAR1 ve IFNAR2 üzerinden gösterirler. IFN- α/β ’nin reseptöre bağlanması ile reseptör dimerizasyonu meydana gelir ki bu durum reseptör ile ilişkili Janus protein kinazların (IFNAR 1’de Tyk2 ve IFNAR 2’de Jak1) fosforilizasyonuna neden olur. Janus kinazların fosforilizasyonu, IFNAR’ın intraselüler kısmının fosforilizasyonuna ve sonuç olarak da STAT (signal transducer and activator of transcription) proteinlerinin (IFNAR1’de STAT2, IFNAR2’de STAT1) bağlanma alanlarının oluşmasına yol açar. IFNAR’a bağlanan ve burada fosforile olan STAT1/STAT2 heterodimerleri, reseptörden ayrılarak nükleusa transloke olur. Translokasyon sonrası, nükleusta IFN regülatör faktör 9 ile birlikte ISGF3 (interferon stimulated gene factor 3) kompleksini oluşturur. Sonuç olarak da ISGF3, transkripsiyonu başlatır. Bu şekilde IFN- α/β ’nin, enfeksiyona, otoimmüniteye ve

tümörögeneze karşı immün cevabı başlatıcı etkisi ortaya çıkar.^{8,27} IFN- α/β , bu klasik etkilerinin yanı sıra hasarlanan organlarda çeşitli sitokin ve sitokin reseptörlerinin ekspresiyonunu artırarak makrofaj, lenfosit ve nötrofil aktivasyonunu sağlar ve ileri derecede doku harabiyetine neden olur. Ortaya çıkan bu ileri derecede doku harabiyetini engellemek için IFNAR antikorı, çeşitli hayvan çalışmalarında denenmiş ve IFNAR antikorunun doku hasarının engellenmesinde başarılı olduğu ortaya konmuştur.

1.1.5. Deneysel Pankreatit Modelleri

Laboratuvar hayvanları kullanılarak oluşturulan deneysel modellerde, AP'de ortaya çıkan erken dönemdeki değişikliklerin, atak şiddetinin artmasına neden olan durumların ve potansiyel tedavi yöntemlerinin ortaya konulması amaçlanmaktadır.²⁸ Bu amaçla için tarihte yapılan ilk çalışmalardan biri 1856 yılında Claude Bernard tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, bir köpeğin pankreatik kanalına safra ve zeytin yağı enjekte edilmiş ve kısa zamanda akut pankreatit geliştiği gözlenmiştir. Bu tarihten sonra da pankreatit modelleri ile ilgili olarak invaziv ve non-invaziv yöntemlerle birçok çalışma yapılmıştır (Tablo 2).²⁸

Tablo 2. Deneysel akut pankreatit modelleri

İnvaziv Modeller	İn-vivo Noninvaziv Modeller	Diğer
Retrograd duktal enjeksiyon	Diyet ile indüklenen model	Sekretagog + Retrograd duktal enjeksiyon
Kapalı duodenal loop	Sekretagog ile indüklenen model	İmmün modeller
Prograd duktal perfüzyon	Arjinin ile indüklenen model	İskemi, travma ve enfeksiyon ile indüklenen modeller
Duktus ligasyonu		Ex-vivo modeller

A. İn-vivo Noninvaziv Modeller

AP'de kullanılan üç tip in-vivo noninvaziv model mevcuttur. Bunlar; diyet ile indüklenen model, sekretagog ile indüklenen model ve arjinin ile indüklenen modeldir (Tablo 2). Bu modellerin genel avantajları düşük maliyetlerinin olması, küçük hayvan kullanılabilmesi,

tekrarlanabilir olması ve nekrotizan pankreatit oluşturabilmesidir. Bu sayede yaygın olarak kullanılırlar.²⁸

Sekretagoglar ile indüklenen pankreatit modelleri; ucuz olması, hızlıca oluşturulabilmesi, uygulanması için cerrahi işlem gerektirmemesi, akciğer üzerinde etki oluşturması ve genellikle letal seyretmemesi nedeniyle çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir.²⁸

Pankreastan sindirim enzimlerinin salınımı, sekretagog hormonları tarafından kontrol edilir. Kontrol iki farklı yolak ile sağlanır. Bunlar; sekretin ve vazoaktif intestinal peptitin kullandığı siklik AMP/protein kinaz A yolağı ile kolesistokinin ve asetilkolinin kullandığı fosfolipaz C/kalsiyum/protein kinaz C yolağıdır. Sekretagog ile indüklenen pankreatit modellerinden en bilineni bir kolesistokinin analogu olan cerulein ile oluşturulan pankreatit modelidir.²⁸ Cerulein, enzim sekresyonu için gereken uyarı düzeyinin üzerindeki dozlarda sekresyonu artırırken supramaksimal dozlarda sekresyonu inhibe eder.³⁸ Ratlarda, ceruleinin 2-5 µg/kg/sa hızla infüzyonu sonrasında, birinci saatte ödematöz interstisyel pankreatit oluşumu görülür. İnfüzyondan 3-6 saat sonra etki maksimum düzeye çıkarken, 12. saatte pankreatit çözülmeye başlar. Cerulein alternatif olarak 5 µg/kg dozda, bir saat aralıklar ile 4-12 kez subkutikuler veya intraperitoneal yolla verilebilir. Sekretagoglar ile indüklenen pankreatit, ratlarda belirgin hiperamilazemi, masif pankreatik ödem, pankreas içerisine nötrofil sekestrasyonu, asiner hücre nekrozu ve akciğer hasarı ile karakterizedir.^{39,40,41} Ceruleinin, enzim sekresyonu üzerinde olan etkisi haricinde intrasellüler kalsiyum düzeylerini artırıcı etkisi de mevcuttur. Artan kalsiyum seviyesi ile birlikte enzim sekresyonunun inhibisyonu ve hücre iskeletinde ve intrasellüler proteinlerde yıkım meydana gelir. Bu durum akut pankreatit şiddetinde kümülatif artışa neden olur.⁴²

Diyet ile indüklenen pankreatit modeli ilk olarak etiyonin kullanılarak 1950 yılında oluşturulmuştur.^{32,33} Bu model ile hafif şiddette pankreatit ortaya çıkar ve modelde kedi, köpek, rat ve maymun gibi birçok hayvan kullanılabilir.³⁴ Lombardi ve arkadaşları tarafından kolinden fakir etiyonin diyeti (CDE) ile oluşturulan modelde ise nekrotizan

hemorajik pankreatit meydana gelir. Bu modelin dezavantajı sadece modelde 10-11 gr ağırlığında genç dişi farelerin kullanılabilmesi ve 3 gr/gün CDE diyeti verilmesi gerekliliğidir. Bu şekilde nekrotizan hemorajik pankreatit meydana gelir ve 5 gün sonunda deneyde kullanılan tüm hayvanlar ölür. Modelin oluşturmada, tüm basamaklar aslına uygun olarak düzenlenmelidir, aksi takdirde modelin oluşturulması başarısızlık ile sonlanır.^{28,35} CDE diyeti ile indüklenen pankreatit modelinin temelinde pankreatik enzimlerin asiner hücre içerisinde aktivasyonu bulunur. CDE diyeti ile beslenen hayvanlarda, enzimlerin sekresyonu engellenir ancak sentez, hücre içi transport ve zimojen granüllerinde depolama devam eder. Asiner hücre içerisinde toplanan zimojen granülleri bir süre sonunda lizozomlar ile birleşir ve içerisinde sindirim enzimleri ile birlikte lizozomal hidrolazların bulunduğu vakuoller meydana gelir. Bu vakuoller içerisinde katepsin B, tripsinojeni aktif hale getirir ve bu şekilde AP meydana gelir.³⁶ Bu modelin diğer bir özelliği ise ALI'ye neden olmasıdır. Oluşturulan bu modelde ortaya çıkan biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikler ile klinik gidişat insanlarda ortaya çıkan AP'yi yansıtır.³⁷

Arjinin ile indüklenen pankreatit modeli 1990 yılında Tani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. CDE diyetine benzer olarak oluşturulan bu modelde 5gr/kg dozda arjinin intraperitoneal olarak uygulanır. Enjeksiyondan 24 saat sonra amilaz ve lipaz düzeylerinde belirgin artış görülür. Bu enzim yüksekliği sonraki 24-48 saat içerisinde geriler. Morfolojik değişimler, 6. saatte asiner hücreler içerisinde vezikül oluşumu ile başlar, 12 saat sonra intersitisyel ödem ve 24 saat sonra asiner hücre nekrozu görülür. Pankreatik enflamasyon ve nekroz, 72. saatte maksimuma ulaşırken, iyileşme 7. günde başlar ve 14. günde pankreatitin etkileri ortadan kaybolur.^{28,43} CDE diyeti ile indüklenen modele göre daha hafif şiddette pankreatit ortaya çıkan bu model, yapılışı iyi tanımlanmadığı için çok fazla kullanılmamaktadır.²⁸

B. İnvaziv Modeller

Deneyisel pankreatit modeli oluştururken kullanılan invaziv modeller; retrograd duktal enjeksiyon, kapalı duodenal loop, prograd duktal perfüzyon ve duktus ligasyonudur. Safra

yolu taşları, biliyopankreatik duktal sistemde pasajı sırasında pankreatik salgı akışını engelleyerek ve safranin ya da duodenal içeriğin pankreatik kanala reflüsüne yol açarak AP gelişimine neden olabilir.²⁸ İnvaziv modeller, safra taşı pankreatitinin bu etkisini taklit etmek için oluşturulmuştur. Bu şekilde oluşturulan modellerde, pankreatit çok hızlı bir şekilde gelişir. Genellikle kontrol edilemeyen, ciddi derecelerde enflamasyon ortaya çıkar. Bu sebeple AP gelişiminde ortaya çıkan erken dönem değişiklikler bu modeller ile ortaya konulamaz. Şiddetli pankreatit sırasında meydana gelen komplikasyonlar ve ekstrapankreatik olaylar için ise kullanılabilirler.²⁸ Operatif prosedür olması, modelde kullanılacak hayvanların küçük olması, anestezinin etkileri, postoperatif nutrisyonun sağlanamaması ve enfeksiyon bu modellerin kötü özellikleridir.²⁸

Retrograd duktal enjeksiyon modeli, pankreatik kanal kanülasyonu sonrası kanal içerisine safra, safra + tripsin, sodyum taurokolat, sodyum taurokolat + tripsin, tripsin, lipaz, elastaz ve fosfolipaz A verilerek oluşturulur. Bu modelde köpek, kedi, domuz ve ratlar gibi büyük hayvanların kullanılması gerekmektedir.^{28,29} Oluşturan pankreatit genellikle şiddetli seyreder ancak pankreatitin derecesi, enjeksiyon basıncı, verilen sıvının konsantrasyonu ve enjeksiyon miktarı ile ilişkilidir. Yüksek basınçla veya yüksek miktarda verilen her türlü sıvı, şiddetli pankreatite neden olabilir. Enjeksiyon basıncı fizyolojik sınırlar içerisinde (20-30 mm H₂O) tutulmalıdır. Aho ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çeşitli konsantrasyonlarda (%3, %4.5, %5) 0,2 ml sodyum taurokolat 1 dakikanın üzerinde uygun basınç ile verilmiş ve 72 saat sonra pankreatit geliştiği görülmüştür.^{28,29}

Kapalı duodenal loop modeli 1957 yılında Pfeffer ve arkadaşları tarafından yaratılmıştır. Daha sonra birçok modifikasyonu tanımlanmıştır. Köpekler kullanılarak oluşturulan bu modelde duodenum, pilor hizasından ve pankreas altından kesilerek 7-10 cm uzunluğunda kapalı loop haline getirilir. Safra kanalı ligate edilerek safra akış kesilir. Aynı zamanda gastrojejunostomi oluşturularak mide çıkışı sağlanır. İşlemden 9-11 saat sonra pankreatik

ödem, enflamasyon ve nekroz ortaya çıkar.^{28,30} Bu modelin esas sorunu hızlı bir şekilde pankreatik nekroz gelişirken, AP’de görülen yağ nekrozunun ve enflamasyonun çok az miktarda ortaya çıkmasıdır. Bu nedenle AP yerine pankreatik nekrozu modelleme de daha başarılıdır.^{28,30}

Prograd duktal perfüzyon modelinde, pankreas kuyruk kısmı kanüle edilir ve buradan pankreas içerisine düşük basınç (<20 mm H₂O) ile safra, safra asidi, aspirin, HCl ve etanol verilir. Bu maddeler pankreas içerisinden perfüze olurken pankreatik kanalın bariyerini yıkar ve permabilitiyi artırır. Daha sonra kanül yardımı ile pankreas kanalı içerisine aktif sindirim enzimleri verilir. Sindirim enzimleri, pankreas içerisine geçerek ödamatöz pankreatit oluşturur.²⁸ Safra reflüsüne bağlı meydana gelen pankreatiti taklit eden bu modelde büyük hayvanlar (kedi, köpek, domuz, primat) kullanılır. Pankreatit şiddeti ayarlanabilir. Yüksek maliyet ve kompleks yapısı nedeniyle kullanımı sınırlıdır.²⁸

Pankreatik dukt ligasyonu, safra yolu taşlarına bağlı gelişen pankreatiti modellemek için yapılır.^{28,31} Bu modelin avantajı, akciğer hasarına neden olmasıdır. Bu sayede uzak organ hasarı (ALI, ARDS) için yapılan çalışmalarda kullanılabilir. Duktus ligasyonundan 12-24 saat sonra erken değişiklikler görülürken, akciğer hasarı 2 gün sonunda ve pankreas nekrozu ise 5-7 gün sonunda ortaya çıkar.^{28,31} Modelin dezavantajı ise çoğu hayvanda duktus ligasyonunun AP’yi indüklemeyen pankreatik apopitoz ve atrofiye yol açmasıdır.^{28,31}

C. Diğer Yöntemler

DeneySEL pankreatit çalışmalarında kullanılan diğer yöntemler ise sekretagog+retrograd duktal enjeksiyon, immun modeller, iskemi/travma/enfeksiyon ile indüklenen modeller, ex-vivo modellerdir. Kombine sekretagog stimülasyonu ve retrograd duktal enjeksiyon modelinde, ratın juguler veni ve biliyopankreatik kanalı kanülide edilir. Safra kanalı hepatik hilus düzeyinde klemplenir ve biliyopankreatik kanala glikodeoksikolik asit verilir. Daha sonra intravenöz cerulein infüzyonu yapılır. Bu şekilde şiddetli düzeyde pankreatit ortaya

çıkarmak ancak glikodeoksikolik asidin miktarı veya konsantrasyonu artırılarak istenilen şiddet düzeyinde artış sağlanabilir. Kombine yöntem ile oluşturulan bu model, sadece sekretagog veya retrograd duktal enjeksiyon uygulanarak yapılan modellere göre daha şiddetli pankreatit oluşturur.^{44,45} Komplike cerrahi işleme ihtiyaç duyması ve retrograd enjeksiyon ile oluşturulan pankreatit modeline çok yakın sonuçlar elde edilmesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır.^{28,29}

İnvaziv ve noninvaziv yöntemler ile oluşturulan birçok immün pankreatit modeli tanımlanmıştır. Bunlardan Schwartzman reaksiyonu modelinde, tavşan ya da keçilerde intravenöz ve intraduktal yoldan bakteriyel toksin verilerek hemorajik nekrotizan pankreatit oluşturulurken, Arthus reaksiyonu modelinde ise tavşanlara intravenöz ya da subkutan yolla ovalbumin uygulanarak ödematöz ve nekrotizan pankreatit oluşturulabilir.^{46,47} Yabancı serum modelinde, yabancı serumun intraduktal ya da intraperitoneal olarak uygulanması ile akut pankreatit oluşturulabilir.^{48,49,50} Son olarak da anti-bazal membran antikorlarının intraduktal olarak uygulanması ile akut pankreatit geliştirilebilir.⁵¹ Tüm bu pankreatit modelleri pankreas parankiminde lokal immün reaksiyon yaratarak etki gösterirken, kompleks yapıları nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadırlar ancak yine de immünite kaynaklı pankreatiti konu alan çalışmalarda tercih edilebilirler.²⁸

Pankreasta iskemi oluşturarak, travma yaratarak ve Cocksackie B virüsü gibi bir enfeksiyon etkeni ile enfekte ederek pankreatit modeli oluşturulabilir. Ancak bu modeller iyi tanımlanabilmiş değildirler.²⁸

Geçmişte ex-vivo olarak ortaya konmuş modeller de mevcuttur. Pankreas bezinin tamamen çıkarılması ile dış ortamda oluşturulan bu modellerin yapım aşaması komplekstir ve ekstra pankreatik faktörleri devre dışı bırakır. Bezin dış ortamda viabilitesini kaybetmesi bu modellerin bir diğer olumsuz özelliğidir. Bu modellerin kullanılabilirliği, fizyolojik açıdan uygun olmamaları ve klinik uyarlanabilirliklerinin düşük olması nedeniyle tartışmalıdır.²⁸

1.1.6. Cerulein

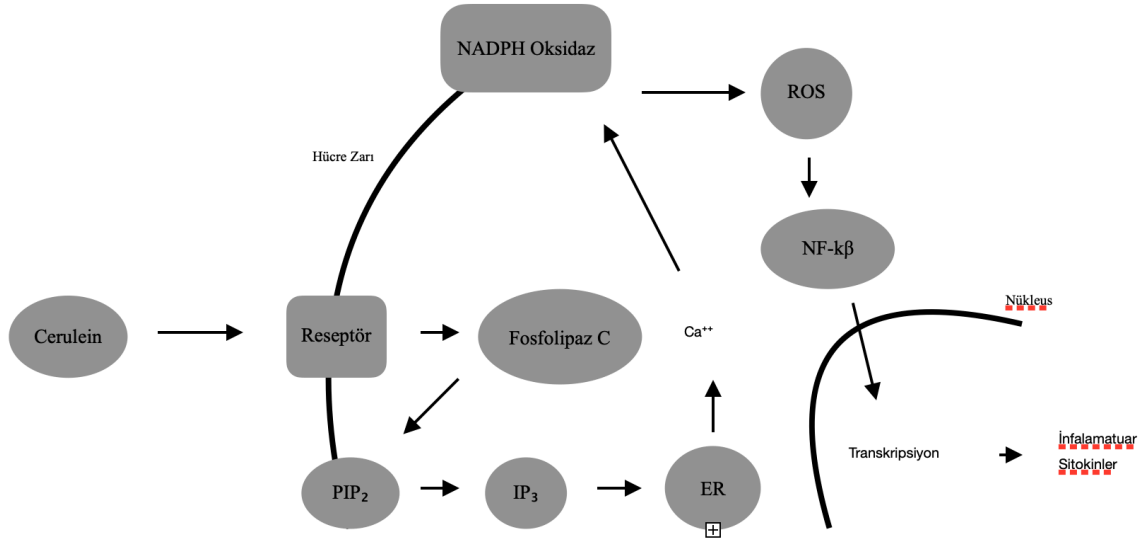
Cerulein; pankreatik enzimlerin salınımında disregülasyona, sitoplazmik vakuolizasyona, asiner hücre ölümüne, ödeme ve enflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açarak insandaki ödematöz pankreatite benzer şekilde pankreatit oluşumuna yol açar.^{1,39,40}

Ceruleinin, CCK₁ ve CCK₂ olarak iki adet G protein ile ilişkili reseptörü mevcuttur. Reseptör etkisini fosfolipaz C yolağı üzerinden gösterir. CCK₁ reseptörü, yüksek afiniteye sahiptir ve enzim sekresyonunu, doyumluğu ve yeme davranışını düzenler. CCK₂ ise düşük afiniteye sahiptir, gastrik asit salınımını artırır ve mitojenik ve anti-pitotik etkilere sahiptir.¹

Cerulein, sitoplazmik membranda bulunan reseptörüne bağlandıktan sonra fosfolipaz C yoluyla hücre içinde kalsiyum salınımına neden olur. Kalsiyum, NADPH oksidazı aktive ederek ROS (Reactive oxygen species) üretimini sağlar. ROS, akut pankreatit gelişiminde moleküler bir tetik olarak rol oynar. ROS'un etkisi ile NF- κ B aktivasyonu ve buna bağlı olarak sitokin ekspresyonu meydana gelir.¹ Aynı zamanda ROS, hücre iskeletinin yapısını bozar ve mitokondriyal disfonksiyona neden olur. Yine cerulein, CCK reseptörleri üzerinden Jak2/STAT3 aktivasyonunu sağlayarak IL-1 β salınımına neden olur. Sonuç olarak ROS, pankreatik enflamasyonun ve ekstrapankreatik komplikasyonların gelişiminde kilit rol oynar.¹

Cerulein, AIF'yi (apoptosis-inducing factor), DNA fragmantasyonunu, TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick-End Labeling) boyanmasını ve caspaz-3 aktivitesini artırır. Cerulein, suprafizyolojik konsantrasyonlarda pankreatik asiner hücrelerde apoptoza neden olmaktadır. Bu etkisini pro-apoptotik bax ve p53 ekspresyonunu sağlayarak ve DNA fregmantasyonu yaparak gösterir.¹ Hasarlanan mitokondrilerden salınan sitokrom C ve diğer apoptotik faktörler apoptotik sürecin işleyişinden sorumludurlar. Bu apoptotik

faktörlerden olan AIF, insan ve kemirgen hücrelerinde apoptotik uyarı sırasında, kromatin yoğunlaşmasına ve DNA fragmentasyonuna neden olur.¹



Şekil 1.9. Cerulein etki mekanizması

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Modelinin Standardı

Çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü'nün 02.09.2020 tarihli, 2020/04 toplantı sayılı ve 20 numaralı etik kurul onayı alınarak yapıldı (Ek 1). Deney, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde gerçekleştirildi.

Deney modelinde 48 adet 220-280 gram Wistar albino cinsi erkek rat kullanıldı. Aynı laboratuvarda üretilmiş denekler, çalışma öncesinde 14 günden çalışma sonuna kadar $21\pm3^{\circ}$ C oda ısısında, %60 ideal nem oranında 12 saatlik gece-gündüz döngüsüne tabi tutuldu. Çalışma süresince ratlar, üstü metal paslanmaz parmaklıklı yan yüzeyleri plastik standart kafeslerde dörderli gruplar halinde yaşatıldılar. Ratların beslenmesi için kullanılan su ve yem kapları plastik standart içerikli olup beslenme, laboratuvar hayvanları için özel olarak üretilmiş standart pellet yem ile yapıldı. Kafeslerin tabanında bulunan odun talaşı günlük olarak değiştirildi. Deney gerçekleştirildikten sonra ratlar yüksek doz anestezi madde verildi. Ratlar intrakardiyak ponksiyon ile kurban edilip kan ve doku örnekleri alındı. Deney boyu sağkalım oranı %100'dü.

2.1.1. Deney Grupları

Deneyde basit rastgele örnekleme yöntemiyle, eşit sayıda denek içeren sham grubu, akut pankreatit grubu (kontrol) ve IFNAR Ab grubu (tedavi) olmak üzere üç ana ve altı alt grup oluşturuldu.

Grup 1 (Sham Grubu, n=16): 2 ml intraperitoneal olarak %0.9 NaCl solüsyonu verildi (Tablo 3).

Grup 1A (n=8): 24 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alındı (Tablo 3).

Grup 1B (n=8): 48 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alındı (Tablo 3).

Grup 2 (Akut Pankreatit Grubu - Kontrol, n=16): 50 µg/kg cerulein birer saat arayla 4 kez subkutan olarak enjekte edilerek akut pankreatit oluşturuldu ve son cerulein enjeksiyonundan sonra sıçanlara 2 mL %0.9 intraperitoneal salin verildi (Tablo 3).

Grup 2A (n=8): 24 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alındı (Tablo 3).

Grup 2B (n=8): 48 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alındı (Tablo 3).

Grup 3 (IFNAR Ab Grubu - Tedavi, n=16): 50 µg/kg cerulein birer saat arayla 4 kez subkutan olarak enjekte edilerek akut pankreatit oluşturuldu ve son cerulein enjeksiyonundan sonra 2 mL intraperitoneal olarak % 0.9 NaCl solüsyonu ve 1 mg/kg intravenöz IFNAR Ab ile tedavi uygulandı (Tablo 3).

Grup 3A (n=8): 24 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alındı (Tablo 3).

Grup 3B (n=8): 48 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alındı (Tablo 3).

Tablo 3. Deney gruplarının oluşturulması

Gruplar	Alt gruplar
Grup 1 (Sham Grubu, n=16) İntraperitoneal 2ml %0.9 NaCl solüsyonu verilen grup	Grup 1A: 24 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alınan grup
	Grup 1B: 48 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alınan grup
Grup 2 (n=16) 50 µg/kg cerulein birer saat arayla 4 kez subkutan olarak enjekte edilerek akut pankreatit oluşturulan ve son cerulein enjeksiyonundan sonra 2 mL %0.9 intraperitoneal salin verilen grup	Grup 2A: 24 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alınan grup
	Grup 2B: 48 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alınan grup
Grup 3 (n=16) 50 µg/kg cerulein birer saat arayla 4 kez subkutan olarak enjekte edilerek akut pankreatit oluşturulan ve son cerulein enjeksiyonundan sonra 2 mL intraperitoneal olarak % 0.9 NaCl solüsyonu ve 1 mg/kg intravenöz IFNAR Ab uygulanan grup	Grup 3A: 24 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alınan grup
	Grup 3B: 48 saat sonra sakrifiye edilerek kan, akciğer doku örneği ve pankreas doku örneği alınan grup

2.1.2. Deneyin Yapılışı ve Sakrifikasyon

Sham grubu olarak belirlenen grup 1'deki ratlara yalnızca 2 ml intraperitoneal olarak %0.9 NaCl solüsyonu verildi. Grup 2 ve 3'te bulunan ratlara ise 50 µg/kg subkutan cerulein birer saat arayla 4 kez enjekte edildi ve akut pankreatit oluşturuldu. Her iki gruba son cerulein dozundan hemen sonra %0.9 NaCl solüsyonu intraperitoneal olarak uygulanırken tedavi grubu olan grup 3'e (IFNAR Ab grubu) ek olarak intravenöz 1 mg/kg dozda IFNAR Ab (Cayman Chemical, A.B.D.) kuyruk veninden uygulandı. Yapılan işlemler sonrasında ratlar, alt gruplarına göre 24 ve 48 saat süresince standart diyet ile izlendi. İzlem süresi sonunda ratlara 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer İlaç Ltd Şirketi, İstanbul, Türkiye) intramusküler olarak verilip dissosiyatif anestezi sağlandı. Ratların toraks ve batin bölgeleri tıraş edildi (Şekil 1.11).

Supin pozisyonda %10 povidon iyot (Dermosept Baticonol, Aktaş Sağlık Kozmetik, İstanbul, Türkiye) ile antisepsi sağlandı (Şekil 1.12). Sterilite koşullarına dikkat edilerek orta hat kesi yapıldı (Şekil 1.13). Toraks ve batin içerisine girildi. İntrakardiyak ponksiyon ile sakrifikasyon sağlanıp kan, akciğer doku ve pankreas doku örnekleri alındı (Şekil 1.14).



Şekil 1.10. Deneyde kullanılan malzemeler.



Şekil 1.11. Sakrifikasyon öncesi ratların hazırlanması.



Şekil 1.12. Sakrifikasyon öncesi ratların hazırlanması.



Şekil 1.13. Laparotomi görüntüsü.



Şekil 1.14. Sakrifikasyon sonrası akciğer ve pankreas dokularının çıkarılması

2.1.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal değerlendirmeler Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. Kan örnekleri, intrakardiyak ponksiyon ile elde edildikten sonra kırmızı kapaklı tüplere alındı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serum kısımları, çalışma yapılincaya kadar ependorf tüplerde -80 C°'de saklandı. Serum örneklerinde amilaz, lipaz, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α , NF- κ β ve CRP düzeylerine bakıldı.

2.1.3.1. Amilaz Test Protokolü

Serum örnekleri enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri ve kit oda ısısına getirildi. 4,6-etiliden-(G7)-p-nitrofenil-(G1)- α -D-maltoheptaosid (etiliden-G7PNP)^{a)} gibi tanımlanmış oligosakkaridler, α -amilazların katalitik etkisi altında ayrıldı. Oluşan G2PNP, G3PNP ve G4PNP fragmanları, α -glikozidaz ile tamamen p-nitrofenol ve glikoza hidrolize edildi. Oluşan p-nitrofenolün renk şiddeti, absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir. Absorbans değeri, 415 nm absorbansta Roche/Hitachi cobas c 702 (USA) cihaz ile okundu.

2.1.3.2. Lipaz Test Protokolü

Serum örnekleri enzimatik kolorimetrik yöntem ile çalışıldı. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri ve kit oda ısısına getirildi. Kromojenik lipaz substratı olan 1,2-O-dilauril-rak-gliserol-3-glutarik asit-(6-metilresorufin) ester, alkalın lipaz solüsyonunun katalitik etkisi ile bölünerek 1,2-O-dilauril-rak-gliserolü ve stabil olmayan bir ara ürün olan glutarik asit-(6-metilresorufin) esterini oluşturuldu. Glutarik asit-(6-metilresorufin) ester , alkalın solüsyon içinde spontan olarak bozunarak glutarik asit ile metilresorufini dönüştü.

Oluşan kırmızı boyanın renk şiddeti lipaz aktivitesi ile doğru orantılı olduğu için ve fotometrik olarak ölçülebilir. Sonuçlar 570 nm absorbansta Roche/Hitachi cobas c 702 (USA) cihaz ile okundu.

2.1.3.3. CRP Test Protokolü

Serum örnekleri partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Çalışmada, Roche/Hitachi cobas c 702 (USA) cihaz ile kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri ve kit oda ısısına getirildi. CRP, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütine edildi. Agregatlar türbidimetrik olarak tayin edildi.

2.1.3.4. ELİSA Test Protokolü

Çalışmada sandviç EIA (sandwich enzyme immunoassay) yöntemi ile serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α ve NF-kB tayini yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri ve kit (Cloud-Clone Corp, Çin Cumhuriyeti) oda ısısına getirildi.

Standartın hazırlanması; Standart 1.0 mL Standart seyreltici ile sulandırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Hafifçe sallanarak karışması sağlandı. Stok solüsyondaki standardın konsantrasyonu bu aşamada 2.000pg/mL'dir. Stok solüsyon, 1.000pg/mL'ye seyreltildi ve seyreltilmiş standart en yüksek standart (1.000pg/mL) olarak belirlendi. Ardından 0,5 mL Standart Seyreltici içeren 7 tüp hazırlandı ve en yüksek standart altı defa seyreltildi. 1000pg/mL, 500pg/mL, 250pg/mL, 125pg/mL, 62.5pg/mL, 31.2pg/mL, 15.6pg/mL gibi 7 nokta seyreltilmiş standart ayarlandı. Standart seyrelticili son tüp 0pg/mL olarak ayarlandı.

Tespit Reaktifi A ve Tespit Reaktifi B'nin hazırlanması; Stok Tespit A ve Tespit B kullanmadan önce hafifçe döndürüldü veya santrifüjlendi. Sonrasında Assay Diluent A ve B ile çalışma konsantrasyonuna kadar 100 kat seyreltildi.

Yıkama Çözeltisi'nin hazırlanması; 600mL yıkama çözeltisi hazırlamak için 20mL yıkama çözeltisi konsantresi 580mL deiyonize su ile seyreltildi.

Tetramethylbenzidine (TMB) substratı; Çözeltinin gerekli dozajı sterilize edilmiş uçlarla aspire edildi.

Test Prosedürü; Microelisa şerit plakasında standartlar için sekiz kuyu ayarlandı. Standart için yedi kuyu, kontrol için bir boş kuyu belirlendi. Uygun kuyucuklara standart dilüsyonlarının ve numunelerin her birinden 100µL eklendi. Plaka kapatıcı ile örtüldü. 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Her kuyudaki sıvı çıkarıldı. Her kuyucuğa 100µL Tespit Reaktifi A çalışma solüsyonu eklendi. Plaka kapatıcı ile örtüldü. 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Solüsyonu aspire edildi ve her kuyu 350µL yıkama çözeltisi ile yıkandı. 2 dakika beklendi. Plaka emici kağıda yaslanarak tüm kuyucuklardan kalan sıvı tamamen çıkarıldı. Bu işlem toplam üç kez tekrar edildi. Her kuyucuğa 100µL Tespit Reaktifi B çalışma solüsyonu eklendi. Kuyular plaka kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Aspirasyon/yıkama işlemi toplam 5 kez tekrarlandı. Her kuyucuğa 90µL Substrat Solüsyonu eklendi. Plaka kapatıcı ile örtüldü. 10 - 20 dakika 37°C'de inkübe edildi. Bu aşamada Substrat Solüsyonunun eklenmesiyle sıvı maviye döndü. Her kuyucuğa 50µL Durdurma Solüsyonu eklendi. Durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sıvının rengi sarıya döndü. Örneklerin hazırlanmasının hemen ardından, örnekler mikropilaka okuyucuda (µQuant Plate Reader, BioTek Instruments Inc) 450 nm altında okutuldu.

2.1.4. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tek taraflı kör olarak yapıldı. Sakrifikasyon sonrası alınan pankreas ve akciğer dokuları %10' luk formaldehite koyuldu. Fiksasyon işlemi sonrasında dokular makroskopik olarak işleme alındı ve parafin kesitler hazırlandı. Hematoksilen Eosin boyama işlemi sonrasında mikroskop altında değerlendirme yapıldı. Akciğer doku örneklerinin değerlendirilmesi ATS 'nin (American Thoracic Society) akciğer hasarı skorlama sistemine göre yapılırken pankreas doku örneklerinin değerlendirilmesinde ise Schoenberg skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 4-5). Schoenberg skorlama sistemi kullanılırken hazırlanan örnekler ödem ve nötrofil infiltrasyon parametrelerine göre değerlendirildi. Ödem dört düzeye ayrıldı; düzey 0'da ödem yoktu, düzey 1'de intralobuler ödem mevcuttu, düzey 2'de orta şiddette interlobuler ödem ve intraasiner ödem mevcuttu ve düzey 3'de şiddetli interlobuler ödem ve intraasiner ödem mevcuttu. Nötrofil infiltrasyon düzeyi de aynı şekilde dörde ayrıldı; düzey 0'da nötrofil infiltrasyonu yoktu, düzey 1'de intravasküler granülositlerin kapiller ve postkapiller venüllere marjinasyonu mevcuttu, düzey 2'de granülositler perivasküler alanda bulunmaktaydı ve düzey 3'de pankreatik bezin yaygın infiltrasyonu mevcuttu.⁵² Akciğer hasarı skorlama sisteminde ise alveolar boşlukta bulunan nötrofil sayısı, interstisyel alanda bulunan nötrofil sayısı, hyalin membran sayısı, hava boşluklarını dolduran proteinöz debris sayısı ve alveolar septal kalınlaşma durumu parametreleri kullanıldı. Bu skorlama sisteminde alveolar boşlukta ve interstisyel alanda bulunan nötrofiller sayıldı. Eğer alanda nötrofil gözlenmedi ise 0 puan verildi, 1-5 arasında nötrofil görüldüyse 1 puan verildi ve 5'in üzerinde nötrofil görüldüyse 2 puan verildi. Hyalen membranlar ALI'nin önemli bir göstergesidir. Bu skorlama sisteminde tek bir hyalen membran görülmesi durumunda 1 puan verilirken birden fazla hyalen membran varlığında 2 puan verildi. Yine tek bir alveolar boşluğu dolduran proteinöz debris varlığında 1 puan verilirken birden fazla olması durumunda 2 puan verildi. Son olarak iki kattan daha az

septal kalınlık artışı normal olarak değeriendirilirken, 2 ile 4 kat arası kalınlık artışına 1 puan verildi ve 4 kattan daha fazla kalınlık artışına ise 2 puan verildi.⁵³

Tablo 4. Akciğer hasarı skortlama sistemi (American Thoracic Society)

Skor			
Parametreler	0	1	2
Alveolar boşlukta bulunan nötrofil sayısı	Yok	1-5	>5
İnterstisyel alanda bulunan nötrofil sayısı	Yok	1-5	>5
Hyalen membranlar	Yok	1	>1
Hava boşluklarının dolduran proteinöz debris	Yok	1	>1
Alveolar septal kalınlaşma	≤2x	2x-4x	>4x

Tablo 5. Schoenberg skortlama sistemi

Etki	Düzeş	Skor
Ödem	Yok	0
	İnterlobuler ödem	1
	Orta şiddette interlobuler ödem + intraasiner ödem	2
	Şiddetli interlobuler ödem + intraasiner ödem	3
Nötrofil İnfiltrasyonu	Yok	0
	İntravasküler granüositlerin kapiller ve postkapiller venüllere marjınasyonu	1
	Granüositlerin perivasküler alanda bulunması	2
	Pankreatik bezin yaygın infiltrasyonu	3

2.1.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences for windows (IBM SPSS version 25.0, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edildi. Normallik varsayımının sağlanma durumuna göre değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler Mean $\pm$ standart deviation ve Median (25th~75 th percentiles) şeklinde verilmiştir. Çalışmada yer alan değişkenlerin tek değişkenli analizleri için değişken tipine ve varsayımların sağlanma durumuna göre Independent t test, ANOVA, Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda aralarında anlamlı farklılık bulunan grupların ikişerli karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi (0.05/grup sayısı) uygulanarak değerlendirilmiştir. ANOVA sonucunda aralarında anlamlı farklılık tespit edilen grupların karşılaştırılması DUNCAN çoklu karşılaştırma testi ile gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmadaki veriler, Tablo 6 ve Tablo 7’da sunulmuştur.

Tablo 6. Çalışmanın 24. saat verileri

Grup	Denek no	Amilaz	Lipaz	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN- α	NF- $\kappa\beta$	CRP	Akciğer Hasar Skoru	Pankreas Hasar Skoru
Sham	1	1448	7	21.33	8.96	25.57	231.4	2.52	0.1	0	0
Sham	2	1796	8	15.16	21.49	21.7	170.3	0.82	0	0	0
Sham	3	1877	13	41.28	20.36	20.16	346.2	2.58	0.1	0	0
Sham	4	1819	7	15.16	13.92	25.02	98.4	0.93	0.1	0	0
Sham	5	1821	7	11.18	12.1	22.33	144.2	0.95	0.1	0	0
Sham	6	1728	7	15.16	14.89	35.57	221.4	0.78	0.1	0	0
Sham	7	1787	8	28.84	23.86	27.83	445	1.94	0.1	0	0
Sham	8	1411	6	29.93	18.84	30.55	151.1	1.24	0.1	0	0
Kontrol	9	3815	22	35.58	20.41	42.64	330.4	1.51	0.1	0.59	2
Kontrol	10	2772	13	32.39	17.01	32.79	276.8	1.39	0.1	0.5	2
Kontrol	11	2232	9	23.44	24.02	29.85	391.2	1.24	0.1	0.5	2
Kontrol	12	1973	8	22.39	22.43	30.87	137.8	1.16	0.1	0.59	3
Kontrol	13	2632	9	54.52	40.54	20.59	397.2	1.82	0.1	0.59	3
Kontrol	14	2208	9	22.39	22.19	36.13	151.1	1.89	0.1	0.38	3
Kontrol	15	2417	15	26.17	20.41	35.02	79.3	1.16	0.1	0.3	2
Kontrol	16	2281	9	40.29	17.01	21.46	165.2	1.95	0.1	0.59	2
Tedavi	17	2817	15	36.66	8.14	16.26	536.1	0.72	0	0.53	3
Tedavi	18	3329	17	22.39	38.3	26.47	519	1.43	0.1	0.66	4
Tedavi	19	2322	9	26.66	29.84	31.16	332.3	1.39	0.1	0.59	3
Tedavi	20	2763	12	20.29	24.02	35.04	347.5	2.2	0.1	0.54	2
Tedavi	21	2289	11	15.16	17.01	30.66	228	1.55	0.1	0.57	4
Tedavi	22	2190	10	27.74	29.84	26.13	293.5	1.24	0.1	0.59	3
Tedavi	23	2547	11	18.22	33.97	39.6	140.3	0.66	0.1	0.45	3
Tedavi	24	2239	8	16.17	12.32	29.24	418.8	1.99	0.1	0.43	4

Tablo 7. Çalışmanın 48. saat verileri

Grup	Denek no	Amilaz	Lipaz	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN- α	NF- $\kappa\beta$	CRP	Akciğer Hasar Skoru	Pankreas Hasar Skoru
1	Sham	2260	7	26.66	11.19	25.57	220.8	2.06	0.1	0	0
2	Sham	2550	8	25.58	12.37	25.85	237.6	0.89	0	0	0
3	Sham	1898	7	27.74	11.19	23.22	405.7	0.95	0.1	0	0
4	Sham	1718	7	22.39	12.99	21.46	167.7	1.93	0.1	0	0
5	Sham	1534	6	26.66	16.31	20.59	106.6	1.14	0.1	0	0
6	Sham	1260	6	18.22	10.89	13.01	177	1.26	0.1	0	0
7	Sham	1388	5	20.29	17.47	37.92	154.1	1.49	0	0	0
8	Sham	1213	6	26.66	32	22.33	493.4	0.72	0	0	0
9	Kontrol	2467	7	25.58	15.39	26.13	138.3	1.61	0.1	0.5	3
10	Kontrol	2004	7	52.39	24.02	32.12	233.2	2.37	0.1	0.5	2
11	Kontrol	1725	7	23.44	23.36	23.02	194.8	0.84	0.1	0.5	2
12	Kontrol	2061	7	22.39	23.23	22.34	145.9	1.14	0.1	0.64	2
13	Kontrol	1858	7	54.52	24.02	23.02	161	1.64	0.1	0.25	3
14	Kontrol	1891	8	22.39	15.07	44.5	191.2	0.84	0.1	0.43	3
15	Kontrol	1634	8	46.17	15.39	34.76	242.1	1.11	0.1	0.57	2
16	Kontrol	1766	7	30.29	23.32	23.74	474.6	1.94	0.1	0.57	2
17	Tedavi	1827	7	22.45	17.01	26.13	359.7	1.24	0.1	0.64	3
18	Tedavi	2015	8	33.27	10.87	22.48	219.7	1.18	0	0.39	2
19	Tedavi	1678	7	23.44	27.85	22.48	184.1	1.02	0	0.39	2
20	Tedavi	1699	8	28.84	33.97	33.56	156.9	1.82	0	0.66	3
21	Tedavi	1652	8	20.83	40.54	23.02	231.9	1.94	0.1	0.59	3
22	Tedavi	1845	6	22.39	29.84	15.08	259.3	1.3	0.1	0.5	2
23	Tedavi	1968	7	19.22	29.54	28.68	105.7	1.07	0.1	0.43	3
24	Tedavi	1509	7	22.39	24.02	29.54	99.8	1.24	0.1	0.72	4

Tüm gruplarda parametrelerin karşılaştırılması

Biyokimya parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve uygulama gruplarının karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 8’de verilmiştir.

Amilaz: Amilaz değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmaktadır ($p=0.000$). Ortalama amilaz değerleri sham grubunda diğer gruplara göre daha düşük iken, kontrol grubunun amilaz değerleri ise diğer gruplardan daha yüksektir. Amilaz değerleri kontrol grubunda ve tedavi grubunda, sham grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.006$). Tedavi grubunda amilaz değeri düşmek ile birlikte kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.723$).

Lipaz: Lipaz değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte p değeri 0.05'e yakındır ($p=0.067$). Alt gruplar değerlendirildiğinde, kontrol ve tedavi gruplarında lipaz değeri sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ykseklilik göstermektedir (sırasıyla $p=0.044$ ve $p=0.017$). Kontrol ve tedavi gruplarının lipaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.961$).

IL-1 β : IL-1 β açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.003$). Sham grubunun IL-1 β ortalama değeri en dşktir. IL-1 β değeri kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yüksektir. Tedavi grubunda IL-1 β düzeyi sham grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.920$). IL-1 β değeri kontrol grubunda sham grubuna göre daha yüksektir ($p=0.009$). IL-1 β düzeyi, tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.007$).

IL-6: IL-6 açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.004$). Sham grubunun ortalama IL-6 değeri kontrol ve tedavi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.014$ ve $p=0.003$). Kontrol grubunun IL-6 değerleri ile tedavi grubunun IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.209$).

TNF- α : TNF- α açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.016$). TNF- α değeri sham grubunda en dşktir. Kontrol grubunda ise TNF- α değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. TNF- α düzeyi sham grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p=0.045$). Tedavi grubundaki TNF- α düzeyi kontrol grubundan düşük olmakla birlikte, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.281$).

IFN- α : IFN- α değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

NF- $\kappa\beta$: NF- $\kappa\beta$ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

CRP: CRP değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 8. Biyokimya parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler

Grup	Amilaz	Lipaz	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN- α	NF- $\kappa\beta$	CRP
Sham	1719.25 $\pm$ 351.25a	7.18 $\pm$ 1.75	23.26 $\pm$ 7.49b	16.17 $\pm$ 6.00a	24.91 $\pm$ 6.03a	230.68 $\pm$ 115.65	1.38 $\pm$ 0.62	0.07 $\pm$ 0.04
Kontrol	2233.50 $\pm$ 534.54b	9.50 $\pm$ 4.03	33.39 $\pm$ 12.31a	21.73 $\pm$ 6.05b	29.93 $\pm$ 7.48c	231.88 $\pm$ 112.77	1.47 $\pm$ 0.43	0.10 $\pm$ 0.00
Tedavi	2168.06 $\pm$ 500.35b	9.43 $\pm$ 3.09	23.50 $\pm$ 5.86b	25.44 $\pm$ 9.83b	27.22 $\pm$ 6.46b	277.03 $\pm$ 134.52	1.37 $\pm$ 0.43	0.07 $\pm$ 0.04
<i>p</i>	0.000	0.067	0.003	0.004	0.016	0.474	0.829	0.093
<i>Ps-k</i>	0.003	0.044	0.009	0.014	0.045	0.976	0.647	-
<i>Ps-t</i>	0.006	0.017	0.920	0.003	0.306	0.304	0.946	-
<i>Pk-t</i>	0.723	0.961	0.007	0.209	0.281	0.312	0.518	-

*Aynı grup içerisinde aynı harfle gösterilen grup ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak önemsizdir($p>0.05$).

Tüm gruplarda zamana göre parametrelerin karşılaştırılması;

Biyokimya değerlerine ait grup x periyot interaksiyon etkileri Tablo 9’de özetlenmiştir.

Amilaz: Kontrol grubunda 48. saatteki amilaz değeri 24. saate göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p=0.015$). Tedavi grubunda da 48. saatte amilaz değeri önemli derecede düşmektedir ($p=0.000$). Sham grubunun 24 ve 48. saatteki amilaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.928$).

Lipaz: Kontrol grubu ve tedavi grubunun lipaz değerleri 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaktadır (sırasıyla $p=0.019$ ve $p=0.001$). Lipaz değerleri, tedavi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

IL-1 β : IL-1 β değerleri tüm gruplarda 48. saatte yükselmektedir. IL-1 β düzeyindeki artış en fazla kontrol grubundadır. Tedavi grubunda bu değer sham grubu düzeyine inmiştir.

IL-6: Üç grupta da 24 ve 48. saatteki IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

TNF- α : Üç grupta da 24 ve 48. saatteki TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

IFN- α : Tedavi grubunda IFN- α değeri 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($p=0.020$).

NF- $\kappa\beta$: Her üç grupta da 24 ve 48. saatteki NF- $\kappa\beta$ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$).

CRP: Her üç grupta da 24 ve 48. saatteki CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$).

Tablo 9. Biyokimya değerleri bakımından Grup x Periyot interaksyon tablosu

		Amilaz	Lipaz	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN- α	NF- $\kappa\beta$	CRP
Sham	24	1710.87 $\pm$ 178.79	7.87 $\pm$ 2.16	22.25 $\pm$ 10.27	16.80 $\pm$ 5.12	26.09 $\pm$ 5.10	226.00 $\pm$ 115.97	1.47 $\pm$ 0.76	0.08 $\pm$ 0.03
	48	1727.62 $\pm$ 481.84	6.50 $\pm$ 0.92	24.27 $\pm$ 3.52	15.55 $\pm$ 7.08	23.74 $\pm$ 6.98	235.36 $\pm$ 123.13	1.30 $\pm$ 0.48	0.06 $\pm$ 0.05
<i>P</i>		0.928	0.121	0.607	0.692	0.456	0.878	0.614	0.278
Kontrol	24	2541.25 $\pm$ 572.79	11.75 $\pm$ 4.80	32.14 $\pm$ 11.21	23.00 $\pm$ 7.51	31.16 $\pm$ 7.38	241.12 $\pm$ 123.55	1.51 $\pm$ 0.33	-
	48	1925.75 $\pm$ 260.24	7.25 $\pm$ 0.46	34.64 $\pm$ 13.98	20.47 $\pm$ 4.31	28.70 $\pm$ 7.87	222.63 $\pm$ 108.58	1.43 $\pm$ 0.54	-
<i>P</i>		0.015	0.019	0.699	0.423	0.529	0.755	0.733	-
Tedavi	24	2562.00 $\pm$ 390.74	11.62 $\pm$ 3.02	22.91 $\pm$ 7.18	24.18 $\pm$ 10.74	29.32 $\pm$ 6.89	351.93 $\pm$ 136.41	1.39 $\pm$ 0.54	0.08 $\pm$ 0.03
	48	1774.12 $\pm$ 170.51	7.25 $\pm$ 0.70	24.10 $\pm$ 4.63	26.70 $\pm$ 9.37	25.12 $\pm$ 5.65	202.13 $\pm$ 85.71	1.35 $\pm$ 0.34	0.06 $\pm$ 0.05
<i>P</i>		0.000	0.001	0.699	0.624	0.204	0.020	0.841	0.278

Akciğer hasar skorları: Akciğer hasar skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0.000$). Sham grubunun akciğer hasar skoru (0.00(0.00-0.00)) diğer gruplardan küçüktür. Tedavi grubuna ait akciğer hasar skorları (0.55(0.43~0.62)) kontrol grubundan (0.50(0.44~0.59)) yüksektir (Tablo 10).

Pankreas hasar skorları: Pankreas hasar skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0.000$). Sham grubunun pankreas hasar skoru (0.00(0.00-0.00)) diğer gruplardan küçüktür. Tedavi grubuna ait pankreas hasar skorları (3.00(2.25~3.75)) kontrol grubundan (2.00(2.00~3.00)) yüksektir (Tablo 10).

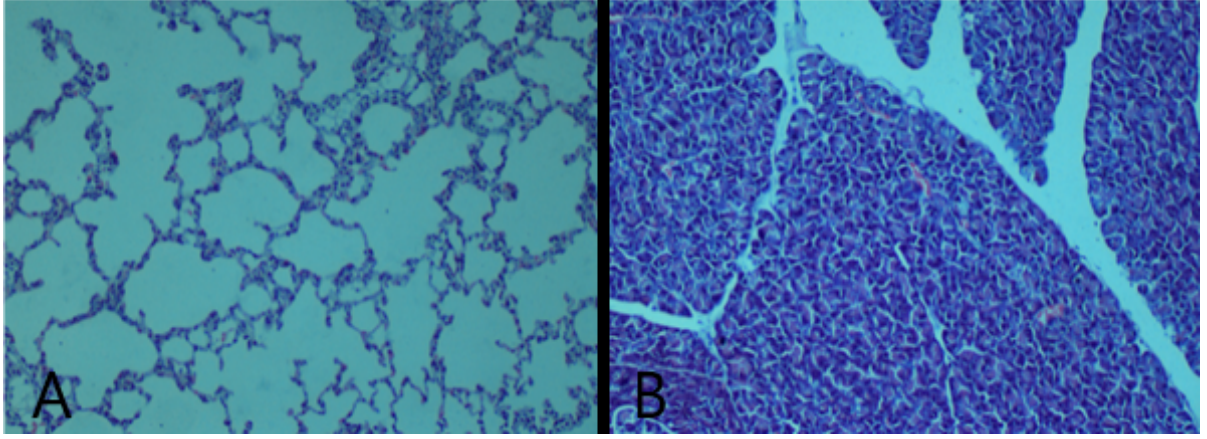
Tablo 10: Akciğer ve pankreas hasar skorlarına ait tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları

Gruplar	Akciğer	Pankreas
Sham	0.00(0.00-0.00)	0.00(0.00-0.00)
Kontrol	0.50(0.44~0.59)	2.00(2.00~3.00)
Tedavi	0.55(0.43~0.62)	3.00(2.25~3.75)
<i>P</i>	0.000	0.000

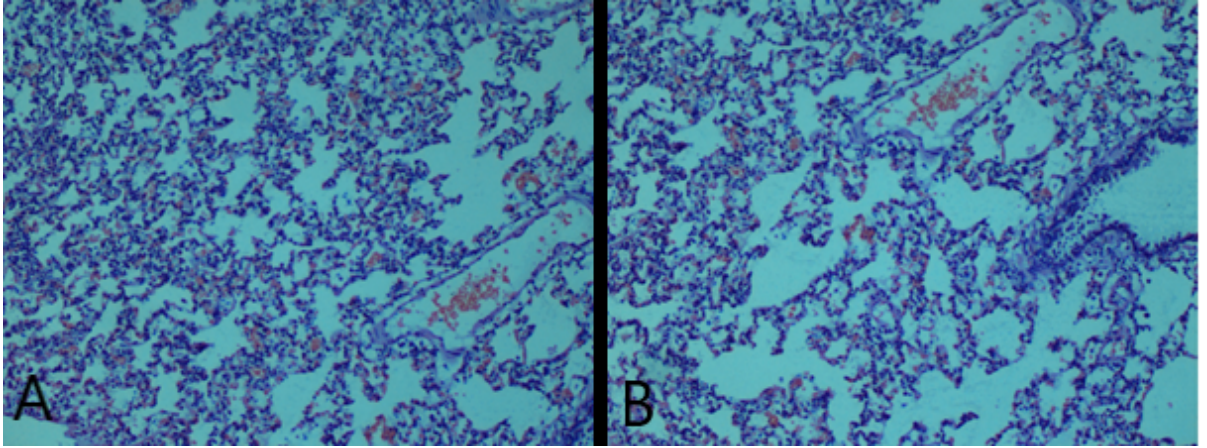
Akciğer ve pankreas skorlarının grup x periyot interaksiyon tablosu aşağıda verilmiştir (Tablo 11). Tablo 11'e göre her üç grupta da 24. ve 48 saat akciğer ve pankreas hasar skorları arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli değildir ($p>0.05$).

Tablo 11. Akciğer ve pankreas hasar skorlarının grup x periyot interaksiyon tablosu

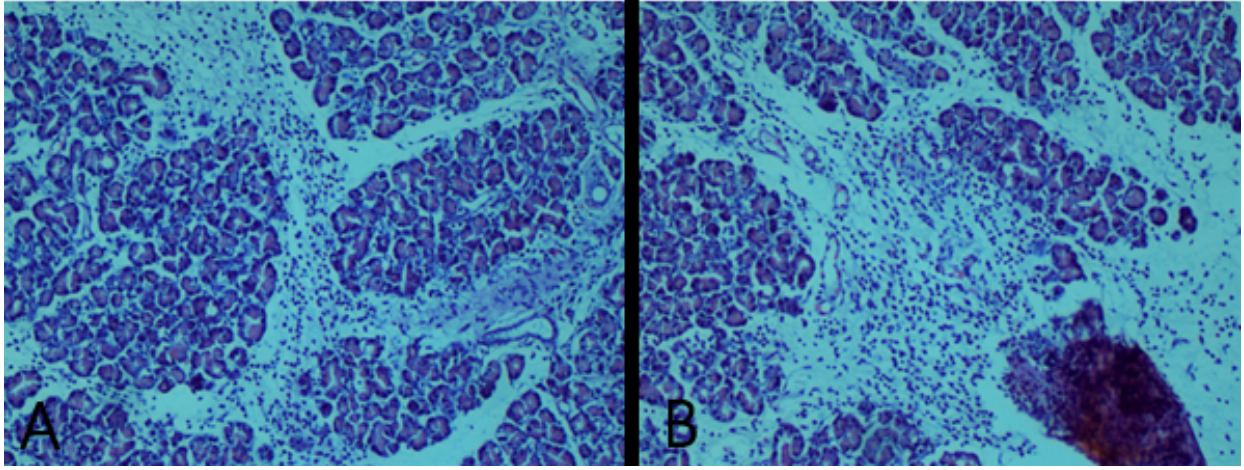
Gruplar	Periyotlar	Akciğer	Pankreas
Sham	24	0.00(0.00~0.00)	0.00(0.00~0.00)
	48	0.00(0.00~0.00)	0.00(0.00~0.00)
<i>P</i>		1.000	1.000
Kontrol	24	0.54(0.41~0.59)	2.00(0.00~3.00)
	48	0.50(0.44~0.57)	2.00(0.00~2.00)
<i>P</i>		0.645	1.000
Tedavi	24	0.55(0.47~0.59)	3.00(3.00~4.00)
	48	0.54(0.40~0.65)	3.00(2.00~3.00)
<i>P</i>		0.959	0.234



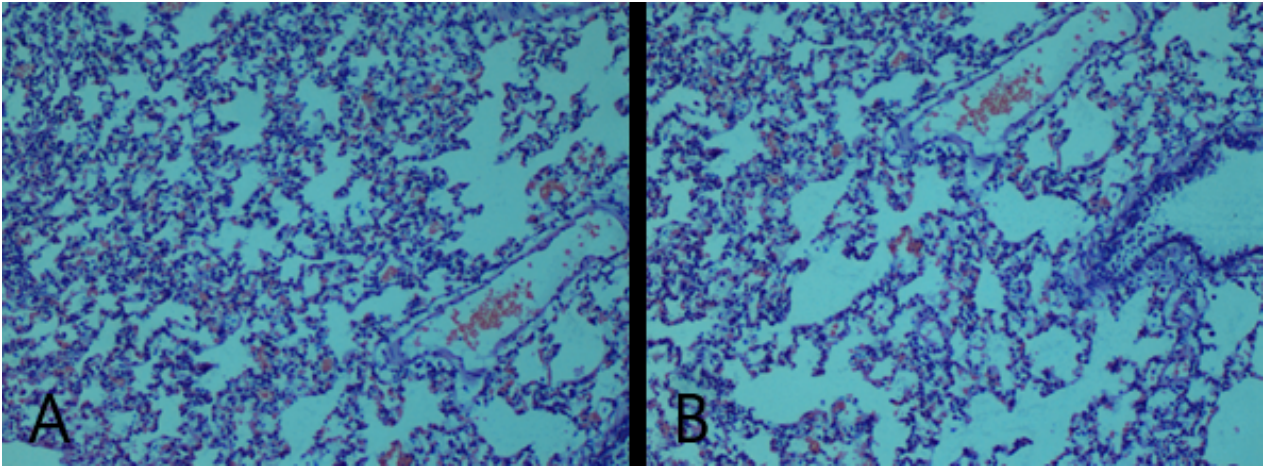
Şekil 1.15. Sham grubu akciğer (A) ve pankreas (B) dokularının mikroskopik görünümü.



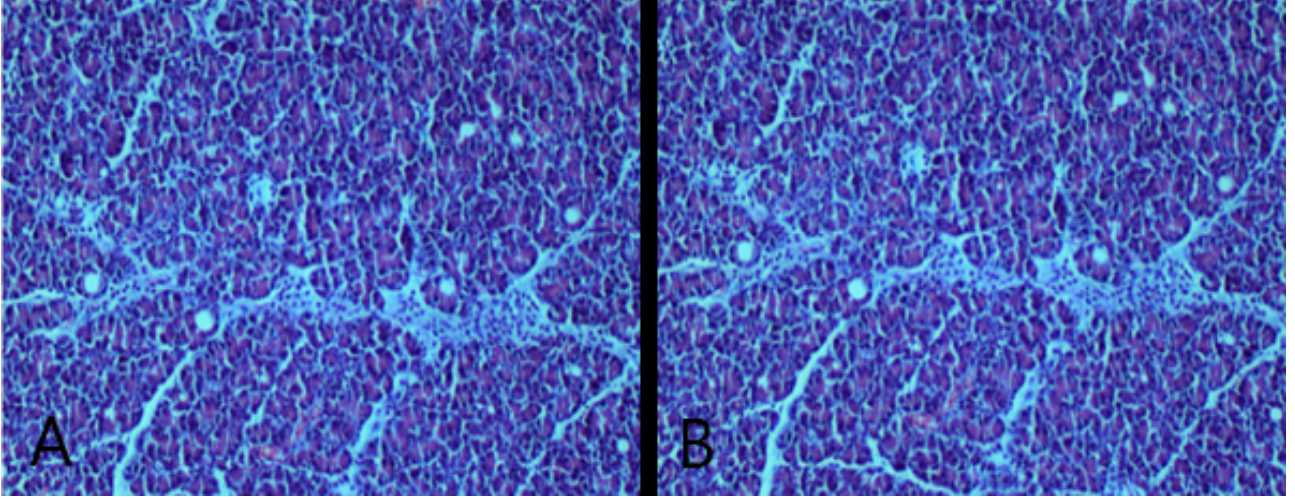
Şekil 1.16. Kontrol grubu 24. (A) ve 48. (B) saat akciğer dokularının mikroskopik görünümü.



Şekil 1.17. Kontrol grubu 24. (A) ve 48. (B) saat pankreas dokularının mikroskopik görünümü.



Şekil 1.18. Tedavi grubu 24. (A) ve 48. (B) saat akciğer dokularının mikroskopik görünümü.



Şekil 1.19. Tedavi grubu 24. (A) ve 48. (B) saat pankreas dokularının mikroskopik görünümü.

4. TARTIŞMA

Akut pankreatit (AP), sık karşılaşılan, lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır.¹⁴ Çoğu hasta, hastalığı kendini sınırlayan hafif bir klinik tablo ile atlatırken yaklaşık %30 hastada yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan şiddetli enflamatuvar yanıt gelişir.⁵⁷ Ölümünün en sık nedeni çoklu organ yetmezliği sendromudur.¹⁵ Yapılan çalışmalar, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin, oksidatif stresin ve mikrovasküler iskeminin AP'in gelişiminde ve şiddetinde önemli faktörler olduğunu ortaya koymuştur.^{6,57}

AP'in spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesi akut pankreatitin tedavisi ve prognozu için çok önemlidir.⁴ İntravenöz sıvı tedavisi, medikal tedavinin önemli bir kısmını oluşturur. Akut pankreatit tedavisi için, pankreasta gelişen enflamasyonu erken dönemde zayıflatacak pek çok anti-enflamatuvar ilaç denenmiştir. Bu çalışmalarda amaç, kontrolsüz enflamatuvar sürecin vücuttaki pro-enflamatuvar sistemi tetikleyip çoklu organ yetmezliğine doğru gitmesini engellemek, dolayısıyla da yüksek morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.^{5,6,58,59,60,61}

Yeni terapötiklerin akut pankreatitte etkili olup olmadığını anlamak için öncelikle deneysel çalışmalar yapılmıştır. Laboratuvar hayvanları kullanılarak oluşturulan deneysel modellerde, AP'de ortaya çıkan erken dönem değişikliklerin, atak şiddetinin artmasına neden olan durumların ve potansiyel tedavi yöntemlerinin ortaya konması amaçlanmaktadır. Sekretagoglar ile indüklenen pankreatit modelleri; ucuz olması, hızlı bir şekilde oluşturulabilmesi, uygulanması için cerrahi işlem gerektirmemesi, akciğer üzerinde etki oluşturması ve genellikle letal seyretmemesi nedeniyle çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir.²⁸ Bu modellerde kullanılan sekretagoglardan biri olan cerulein; pankreatik enzimlerin salınımında disregülasyona, sitoplazmik vakuolizasyona, asiner hücre ölümüne, ödeme ve enflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açarak insandaki ödematöz pankreatite

benzer şekilde pankreatit oluşumuna yol açar.^{1,39,40}

Bu deneysel çalışmada, cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde anti-enflamatuvar etkili IFNAR Ab'nin, AP üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı. Denekler sham, kontrol ve tedavi olmak üzere üç gruba ve 24-48. saat olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deneyde IFNAR Ab'nin etkisi biyokimyasal olarak amilaz, lipaz, IL-1 β , IL-6, IFN- α , TNF- α , NF- $\kappa\beta$ ve CRP ile birlikte akciğer ve pankreas doku örneklerinde histopatolojik olarak değerlendirildi.

İnterferon, pro-enflamatuvar sürecin önemli bir komponentidir. Tip 1 interferon'un (interferon alfa ve beta), enfeksiyon, otoimmünite ve tümörögeneze karşı immün cevabın başlatılmasında önemli etkileri vardır. Tip 1 IFN, hasarlı dokuda makrofaj ve nötrofil toplanmasını ve aktivasyonunu artırır.^{4,7,8} Tip 1 interferonlar, IFN- α ve IFN- β 'nın da içinde bulunduğu 13 farklı alt tipi içeren bir anti-viral sitokin ailesidir. Bu sitokinlerin, anti-proliferatif, pro-apoptotik, anti-anjiogenik ve immünmodilatör etkileri mevcuttur.^{8,26} IFN- α / β , bu klasik etkilerinin yanı sıra hasarlanan organlarda çeşitli sitokin ve sitokin reseptörlerinin ekspresyonunu arttırarak makrofaj, lenfosit ve nötrofil aktivasyonunu sağlar ve ileri derecede doku harabiyetine neden olur.⁸

2000 yılında Tannir ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir olgu serisinde, kronik miyelositer lösemi tedavisi için IFN- α tedavisi gören iki hastada akut pankreatit gelişmesi ile IFN- α 'nın patogeneizde rolü olabileceği öne sürülmüştür. Tip 1 interferonların sadece akut pankreatitte değil sistemik enflamasyon ile giden diğer hastalıklarda da rolü olduğu farklı çalışmalarda da gösterilmiştir.^{57,62}

Miller ve arkadaşları farelerde cerulein ile oluşturulan akut pankreatitte, pankreasa spesifik IFN- α ve IFN- β ablasyonunun doku hasarını azaltarak pankreası kısmen koruduğunu ortaya koymuşlardır.⁶³ IFNAR Ab, interferonun enflamasyon üzerindeki etkisini reseptörü

üzerinden engeller. Doku harabiyetini engellemek için IFNAR antikoru kullanılması, çeşitli hayvan çalışmalarında denenmiş ve IFNAR Ab'nin doku hasarının engellenmesinde başarılı olduğu görülmüştür.^{8,69} Bu çalışmalardan birinde, Cagliani ve arkadaşları hemorajik şok modelinde IFNAR Ab tedavisi denemiş ve çalışma sonunda IFNAR Ab'nin enflamasyonu ve doku hasarını azalttığını ortaya koymuşlardır.⁸ Diğer bir çalışmada ise, Barrett ve arkadaşları travmatik beyin hasarı modelinde IFNAR Ab tedavisinin posttravmatik nöroinflamasyonu ve nörodejenerasyonu azalttığını ortaya koymuşlardır.⁶⁹

Ratlarda, ceruleinin 2-5 µg/kg/sa hızla infüzyonu sonrasında, birinci saatte ödematöz interstisyel pankreatit oluşumu görülür. İnfüzyondan 3-6 saat sonra etki maksimum düzeye çıkarken, 12. saatte pankreatit çözülmeye başlar.^{39,40} Büyükberber ve arkadaşlarının yaptığı cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit çalışmasında, amilaz ve lipaz düzeylerine bakılmış ve her iki biyomarker da akut pankreatit grubunda sham ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁶ Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak amilaz ve lipaz düzeyleri 24. saatte yüksek olarak ölçülmüş ve 48. saatte her ikisinin de düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Kontrol ve tedavi gruplarında, amilaz ve lipazın sham grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olması kullanılan deneysel model ile AP tablosunun başarılı şekilde oluşturulduğunu göstermektedir.

Koyu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, AP oluşturulan ratlarda 24. saatte amilaz düzeyleri ölçülmüş, ortaya çıkan sonuçlarda kontrol ve tedavi gruplarında anlamlı farklılık bulunmuştur.⁵ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde amilaz değeri 24. ve 48. saat kontrol grubunda en yüksek ve sham grubunda en düşük bulunmuştur. Tedavi grubunda ise hem 24. hem de 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı şekilde amilaz değerinde gerileme mevcuttur. Bu durum IFNAR antikoru uygulamasının cerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde amilaz değerlerini azalttığını dolayısı ile etkili olduğunu göstermektedir.

AP'de lipaz ilk gün yükselmeye başlar ve amilazdan daha uzun süre yüksek kalır.^{10,14,15} Koyu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AP oluşturulan ratlarda 24. saatte lipaz düzeyleri ölçülmüş, çıkan sonuçlarda kontrol ve tedavi grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.⁵ Bizim çalışmamızda ise kontrol ve sham grupları arasında lipaz değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilirken kontrol ve tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum IFNAR antikorunun lipaz değerleri üzerinde çok etki göstermediği şeklinde yorumlanabilirse de lipaz değerlerinin çalışıldığı 24. ve 48. saatlerde lipazın henüz tam anlamıyla yükselmediği dolayısı ile de IFNAR antikorunun etkisinin tam anlamı ile gözlenemediği şeklinde de düşünülmüştür.

TNF- α , IL-1 β ve IL-6, AP patogenezinde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Sternby ve arkadaşlarının AP tanısı almış 115 hastada IL1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ ve TNF- α düzeylerinin AP'nin ciddiyeti ile ilgisini araştırdığı klinik çalışmada, AP'nin ortaya çıkmasından 0-24. saat ile 25-48 saat sonraki değerler ölçülmüş ve IL-1 β ve IL-6'nın ciddi AP olgularında daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁵⁷

Yapılan çalışmalarda IL-1 β ve TNF- α 'nın, AP'deki pro-enflamatuvar yanıtta anahtar görevi gördüğü belirtilmiştir. Her iki mediyatör de IL-6 üretimi ve salınımına neden olmaktadır. Özellikle IL-1 β düzeyinde, AP'nin ilk saatlerinde görülen artış IL-6, IL-8 ve IL-10 salınımına neden olmaktadır ancak AP başlangıcından sonra 48 içinde görülen bu sitokin salınımları kısıtlı sayıda çalışmada ortaya konulabilmiştir.⁵⁷ Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde, IL-1 β reseptör antagonistinin (Anakinra) akut pankreatit modelinde etkisi incelenmiş ve çalışmada tedavi gruplarında IL-1 β seviyelerinde gerileme tespit edilmiştir.⁶⁴ Bizim çalışmamızda benzer şekilde, uygulanan tedavi sonrasında IL-1 β seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı gerileme tespit edilmiştir. Sham ve tedavi grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edilmemiştir. Bu durum uygulanan tedavinin IL-1 β düzeyini azaltmada başarılı olduğunu, IFNAR Ab uygulaması ile IL-1 β 'nin sham grubu düzeyine gerilediğini göstermiştir.

IL-6, yapılan çalışmalarda diğer enflamatuvar sitokinlerden farklı olarak özellikle ciddi pankreatitin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.^{54,55,57,64} Özellikle ilk 48 saatte, Ranson skorlamasına göre daha yüksek negatif prediktif değere sahiptir.⁶⁵ Norman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde, IL-1 β reseptör antagonistinin etkisi incelenmiş ve çalışmada tedavi gruplarında IL-6 seviyelerinde gerileme tespit edilmiştir.⁵⁴ Bizim çalışmamızda ise benzer bir sonuç elde edilememiş, AP oluşturulan kontrol grubunda, sham grubuna göre IL-6 seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunsa da tedavi grubunda uygulanan IFNAR Ab'nin IL-6 üzerinde etkisi gösterilememiştir. Bu durum, IL-6 yüksekliğinin söz konusu zaman aralığında yakalanamamış olması ile açıklanmıştır.

TNF- α , AP'de anahtar düzenleyici olarak görülmektedir. TNF- α , IL-1 β ile birlikte IL-6 üretimi ve salınımına neden olarak AP'de enflamatuvar sürece katkı sağlamaktadır.⁵⁷ TNF- α 'nın plazma yarı ömrü 14-18 dakikadır.⁶ Çalışmamızda sham ve kontrol grupları arasında TNF- α düzeyleri için istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcut olup bu durum enflamatuvar sürecin bir göstergesidir. Uygulanan tedavi ile birlikte TNF- α düzeyleri kısmen gerilemiş ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu durum TNF- α 'nın kısa yarılanma ömrü ile ilişkilendirilmiştir. Bu konuda farklı sonuç gösteren çalışmalar mevcuttur. Büyükberber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, deney grupları arasında TNF- α düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.⁶ Miller ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise IFNAR delesyonu olan denekler kullanılmış ve akut pankreatit modelinde enflamatuvar markerlar RNA düzeyinde ölçülmüştür. Bu çalışmada IFNAR gen delesyonu olan farelerde AP'nin lokal olarak sınırlı kaldığı tespit edilmiştir. TNF- α düzeyi ise IFNAR delesyonlu deneklerde akut pankreatit gelişimi ile artış göstermiştir.⁶³ Bizim çalışmamızda, mRNA düzeyinde değişiklikler değerlendirilmemiştir.

AP patogenezinde, cerulein kaynaklı reaktif oksijen radikalleri NF- κ B aktivasyonuna neden olur. NF- κ B aktivasyonu ise enflamatuvar sitokin salınımı ve apoptotik gen ekspresyonuna yol açar. Bu şekilde doku hasarı meydana gelir.¹ Yapılan çalışmalarda NF- κ B düzeyi ile

ortaya çıkan AP şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir. Ödematöz pankreatitler, hafif şiddette seyretmektedirler.^{66,67} Bizim çalışmamızda da oluşan pankreatitin ödematöz hafif düzeyde bir pankreatit olması nedeniyle NF- κ B düzeyleri için deney grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Literatürde CRP, IL-6 ile birlikte akut pankreatitin erken döneminde pankreatit şiddeti için prediktör olarak gösterilmiştir.^{65,68} Duarte-Rojo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AP ile hastaneye başvuran 71 hastanın serum CRP, IL-6, IL-10 ve PAP düzeyleri ölçülmüş ve hastalarda CRP'nin hastalık başlangıcından 48 saat sonra yükselmeye başladığı ve anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise serum CRP değeri, AP oluşumundan 24 ve 48. saatlerde çalışıldığı için gruplar arasında CRP değeri için anlamlı farklılık tespit edilemediği düşünülmüştür.

AP'de pankreatik enzimlerin pankreas hücresi içerisinde aktivasyonu ortama pro-enflamatuvar sitokinlerin salımına yol açar.^{2,15} Hastaların %80 ile %90'ında enflamatuvar kaskad kendini sınırlar ancak %10-20 hastada ileri derecede pankreatik hasar ile birlikte lokal ve sistemik enflamatuvar yanıt gelişir. Az sayıda hastada ise enflamatuvar mediyatörlerin masif salınımı söz konusudur. Bu hastalarda aktif nötrofiller ALI ve ARDS gelişimine neden olur. AP'de erken dönemde görülen ölümler, bu persistan enflamatuvar cevaba bağlıdır.¹⁵ Akut pankreatitin, lokal ve sistemik etkilerini incelemek için yapılan çalışmalarda pankreas ve akciğer dokuları histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve uygulanan çeşitli tedavilerle doku hasarının azaltıldığı gösterilmiştir.^{5,6,56} Bizim çalışmamızda ise IFNAR Ab uygulaması sonrasında pankreas ve akciğer doku örneklerinde hasar skorlaması yapılmış ve IFNAR Ab'nin AP'de oluşan lokal ve uzak organ hasarını azaltmada etkili olmadığı izlenmiştir. Kullandığımız deney modelinin ödematöz pankreatit oluşturması nedeniyle bu durumun ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Bu deneysel çalışmada bir takım kısıtlamalar mevcuttur. Enflamatuvar yanıt her birey için farklı olduğu gibi her denek için de farklıdır. Dolayısıyla deney gruplarında bulunan kısıtlı denek sayısı nedeniyle denekler arasında oluşan enflamatuvar yanıt varyasyonları sonuçları etkilemiştir.

Çalışmada deney grupların parametrelerin zamana göre değişimi için 24 ve 48. saat gruplarının oluşturulması verilerde fragmentasyona sebep olmuştur. Bunun yanısıra, bu çalışmada periferik kandaki mediyatörler çalışılmış olup RNA bazındaki olası değişiklikler ortaya konamamıştır. Çalışılan sitokinler pankreatitin farklı aşamalarında yükseldiğinden bu yükselmenin olduğu zaman aralığının her parametre için yakalanamamış olması da söz konusudur. Bu nedenlerle uygun zaman aralıklarının belirlenmesinin ve değişikliklerin RNA bazında araştırılmasının daha uygun olacağı dşnlmştir.

5. SONUÇ

Bu deneysel çalışmada, cerulein ile akut pankreatit modeli oluşturularak IFNAR Ab tedavisinin pankreas ve akciğer üzerindeki etkileri ile biyokimyasal parametreler ve histopatolojik incelemeler ile değerlendirilmiştir. Akut pankreatitin oluşturulması, amilaz ve lipazın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmesiyle ortaya konulmuştur. Uygulanan tedavi sonrasında deney grupları arasında amilaz ve IL-1 β düzeylerinde anlamlı değişim saptanmıştır. IL-1 β , akut pankreatit patogenezinde bir anahtardır. Dolayısıyla IL-1 β düzeyinde ortaya çıkan bu azalma daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

Bu çalışmada elde edilen verilerdeki farklılıklar klinik çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. AP ile ilgili hastalığın şiddeti ve sitokinlerin durumu ile ilgili çalışmalarda da benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Burada enflamatuvar parametrelerin kendi içerisindeki değişimlerinden daha çok birbirleri ile olan korelasyonu önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kim H. Cerulein pancreatitis: oxidative stress, inflammation, and apoptosis. Gut Liver. 2008 Sep;2(2):74-80. doi: 10.5009/gnl.2008.2.2.74. Epub 2008 Sep 30. PMID: 20485614; PMCID: PMC2871591.
2. Berkowitz R, Rose G. Pancreas. Walls MR (editor). Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practise, 9th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018: 1104-12.
3. Abbas K, Mitchell F. Robbins Temel Patoloji (Çev. Elpek Ö, Gelen TA), 8. basım. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 675-685.
4. Huang C, Chen S, Zhang T, et al. TLR3 Ligand PolyI:C Prevents Acute Pancreatitis Through the Interferon- β /Interferon- α/β Receptor Signaling Pathway in a Caerulein-Induced Pancreatitis Mouse Model. Front Immunol. 2019;10:980. Published 2019 May 3. doi:10.3389/fimmu.2019.00980.
5. Koyu A, Gokalp O, Gumral N, Oktem F, Karahan N, Yilmaz N, Saygin M. Impact of caffeic acid phenethyl ester treatment on vancomycin-induced pancreatic damage in rats. Toxicol Ind Health. 2016 Feb;32(2):306-12. doi: 10.1177/0748233713501708. Epub 2013 Oct 4. PMID: 24097368.
6. Buyukberber M, Savaş MC, Bagci C, et al. Therapeutic effect of caffeic acid phenethyl ester on cerulein-induced acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2009;15(41):5181-5185. doi:10.3748/wjg.15.5181.
7. Watanabe T, Sadakane Y, Yagama N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, Chiba T, Strober W. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. Mucosal Immunol. 2016 Sep;9(5):1234-49. doi: 10.1038/mi.2015.144. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26813347.

- 8.** Cagliani J, Yang WL, McGinn JT, Wang Z, Wang P. Anti-interferon- α receptor 1 antibodies attenuate inflammation and organ injury following hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(5):881-890. doi:10.1097/TA.0000000000002214.
- 9.** Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 265-268.
- 10.** Fisher WE, Andersen DK, Windsor JA, Saluja AK, Brunicardi FC. Pancreas. Brunicardi FC (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th edition. McGraw-Hill Education; 2015: 1341-1422.
- 11.** Mirilas P, Loukas M, Skandalakis LJ. Surgical Anatomy of the Pancreas. Fischer JE (editor). *Fischer's Mastery of Surgery*, 7th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019: 1471-1491.
- 12.** Kierszenbaum AL. Sindirim Bezleri (Çev. Arbak S). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Palme Yayınları; 2006: 453-458.
- 13.** Guyton AC, Hall JE. Sindirim Kanalının Salgı İşlevi (Çev. Alican İ). *Guyton&Hall Tıbbi Fizyoloji*, 11. basım. Nobel Tıp Kitabevleri; 2007: 799-802.
- 14.** Vege SS. Acute pancreatitis. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th edition. Philadelphia: Elsevier; 2020: 893-916.
- 15.** Dudeja V, Christein JD, Jensen EH, Vickers SM. Exocrine Pancreas. Townsend CM, Evers BM, Beauchamp RD, Mattox KL (eds). *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practise*, 20th editon. Philadelphia: Elsevier; 2017: 1520-55.
- 16.** Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Inflammation and Repair. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 10th edition. Philadelphia: Elsevier; 2021: 71-113.
- 17.** Balthazar EJ, Lutzker S. Radiological signs of acute pancreatitis. *CRC Crit Rev Clin Radiol Nucl Med.* 1976 Feb;7(3):199-242. PMID: 767054.

- 18.** Xue P, Deng LH, Xia Q, Zhang ZD, Hu WM, Yang XN, Song B, Huang ZW. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 21;14(3):474-8. doi: 10.3748/wjg.14.474. PMID: 18200673; PMCID: PMC2679139.
- 19.** Huang Z, Ma X, Jia X, Wang R, Liu L, Zhang M, Wan X, Tang C, Huang L. Prevention of Severe Acute Pancreatitis With Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*. 2020 Mar;115(3):473-480. doi: 10.14309/ajg.0000000000000529. PMID: 32142484; PMCID: PMC7060052.
- 20.** Wu W, Guo J, Yang XN, Lin ZQ, Huang zZ, Xia Q, Xue P. Effect of Chaiqinchengqi decoction on serum amyloid A in severe acute pancreatitis patients. *Asian Pac J Trop Med*. 2012 Nov;5(11):901-5. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60168-0. PMID: 23146806.
- 21.** Machicado, Jorge & Papachristou, Georgios. (2019). Pharmacologic management and prevention of acute pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*. 35. 1. 10.1097/MOG.0000000000000563.
- 22.** Seta T, Noguchi Y, Shikata S, Nakayama T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors administered through intravenous infusion: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2014 May 30;14:102. doi: 10.1186/1471-230X-14-102. PMID: 24886242; PMCID: PMC4061927.
- 23.** Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. Epub 2008 Feb 14. Erratum in: *Lancet*. 2008 Apr 12;371(9620):1246. PMID: 18279948.

- 24.** Vege SS, Horibe M, Chari ST, Clemens MA, Loftus CG, Enders FT. A single center randomized double blind controlled trial of pentoxifylline in acute pancreatitis: Challenges and opportunities. *Pancreatology*. 2020 Dec;20(8):1592-1597. doi: 10.1016/j.pan.2020.09.023. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33036921; PMCID: PMC7704646.
- 25.** Kumar P, Gupta P, Rana S. Thoracic complications of pancreatitis. *JGH Open*. 2018 Oct 22;3(1):71-79. doi: 10.1002/jgh3.12099. PMID: 30834344; PMCID: PMC6386740.
- 26.** Zhang KJ, Yin XF, Yang YQ, Li HL, Xu YN, Chen LY, Liu XJ, Yuan SJ, Fang XL, Xiao J, Wu S, Xu HN, Chu L, Katlinski KV, Katlinskaya YV, Guo RB, Wei GW, Wang DC, Liu XY, Fuchs SY. A Potent In Vivo Antitumor Efficacy of Novel Recombinant Type I Interferon. *Clin Cancer Res*. 2017 Apr 15;23(8):2038-2049. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1386. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27683179; PMCID: PMC5373932.
- 27.** Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:307-36. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115843. PMID: 15771573.
- 28.** Steer ML. Models for the study of pancreatitis. Souba WW, Wilmore DW (eds). *Surgical Research*. Florida: Academic Press; 2001: 733-46.
- 29.** Aho HJ, Koskensalo SM, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat. Sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1980;15(4):411-6. doi: 10.3109/00365528009181493. PMID: 7433903.
- 30.** 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. PMID: 13529599.
- 31.** Hofbauer B, Saluja AK, Bhatia M, Frossard JL, Lee HS, Bhagat L, Steer ML. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998 Nov;115(5):1238-47. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70096-4. PMID: 9797380.

- 32.** Farber E, Popper H. Production of acute pancreatitis with ethionine and its prevention by methionine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1950 Aug;74(4):838-40. doi: 10.3181/00379727-74-18062. PMID: 14781196.
- 33.** Goldberg RC, Chaikoff IL, Dodge AH. Destruction of pancreatic acinar tissue by DL-ethionine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1950 Aug;74(4):869-72. doi: 10.3181/00379727-74-18073. PMID: 14781207.
- 34.** De Almeida AL, Grossman MI. Experimental production of pancreatitis with ethionine. *Gastroenterology.* 1952 Apr;20(4):554-77. PMID: 14917176.
- 35.** 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 Jun;79(3):465-80. PMID: 1094837; PMCID: PMC1913015.
- 36.** Powers RE, Saluja AK, Houlihan MJ, Steer ML. Diminished agonist-stimulated inositol trisphosphate generation blocks stimulus-secretion coupling in mouse pancreatic acini during diet-induced experimental pancreatitis. *J. Clin. Invest.* 1986;77:1668-74.
- 37.** Koike H, Steer ML, Meldolesi J. Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis. *Am J Physiol.* 1982 Apr;242(4):G297-307. doi: 10.1152/ajpgi.1982.242.4.G297. PMID: 7065251.
- 38.** Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1977 Mar 11;373(2):97-117. doi: 10.1007/BF00432156. PMID: 139754.
- 39.** Grady T, Saluja A, Kaiser A, Steer M. Edema and intrapancreatic trypsinogen activation precede glutathione depletion during caerulein pancreatitis. *Am J Physiol.* 1996 Jul;271(1 Pt 1):G20-6. doi: 10.1152/ajpgi.1996.271.1.G20. PMID: 8760102.
- 40.** Yamanaka K, Saluja AK, Brown GE, Yamaguchi Y, Hofbauer B, Steer ML. Protective effects of prostoglandine E1 on acute lung injury of caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Am. J. Physiol.* 1997 272:1, G23-G30

41. Gerard C, Frossard JL, Bhatia M, Saluja A, Gerard NP, Lu B, Steer M. Targeted disruption of the beta-chemokine receptor CCR1 protects against pancreatitis-associated lung injury. *J Clin Invest.* 1997 Oct 15;100(8):2022-7. doi: 10.1172/JCI119734. PMID: 9329966; PMCID: PMC508392.
42. Saluja AK, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Frossard JL, Steer ML. Secretagogue-induced digestive enzyme activation and cell injury in pancreatic acini. *Am. J. Physiol.* 1998;276:G836-G842.
43. Tani S, Itoh H, Okabayashi Y, Nakamura T, Fujii M, Fujisawa T, Koide M, Otsuki M. New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats. *Dig Dis Sci.* 1990 Mar;35(3):367-74. doi: 10.1007/BF01537416. PMID: 2307082.
44. Schmidt J, Lewandrowsi K, Warshaw AL, Compton CC, Rattner DW. Morphometric characteristics and homogeneity of a new model of acute pancreatitis in the rat. *Int J Pancreatol.* 1992 Aug;12(1):41-51. doi: 10.1007/BF02927069. PMID: 1527449.
45. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, Warshaw AL. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg.* 1992 Jan;215(1):44-56. doi: 10.1097/00000658-199201000-00007. PMID: 1731649; PMCID: PMC1242369.
46. Thal A, Brackney E. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Schwartzman reaction. *JAMA.* 1954;155:569-74.
47. Thal A. Studies on pancreatitis. II. Acute pancreatic necrosis produced experimentally by the Arthus sensitization reaction. *Surgery.* 1955;37:911-17.
48. Janigan DT, Nevalainen TJ, MacAulay MA, Vethamany VG. Foreign serum-induced pancreatitis in mice. I. A new model of pancreatitis. *Lab. Invest.* 1975;33:591-607.
49. Nevalainen TJ, Fowle Fe, Janigan DT. Foreign serum-induced pancreatitis in mice. II. Secretory disturbances of acinar cells. *Lab. Invest.* 1977;36:469-73.
50. Nevalainen TJ. Pancreatic injury caused by intraductal injection of foreign serum in rat. *Virchows Arch. B. Cell. Pathol.* 1978;27:89-98.

- 51.** Seelig R, Seelig HP. Complement mediated aciner cell necrosis in pancreatitis induced by basement membrane antibodies. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histol.* 1976;374:69-77.
- 52.** Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M, Melzner I, Bültmann B, Beger HG. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut.* 1990 Oct;31(10):1138-43. doi: 10.1136/gut.31.10.1138. PMID: 1707389; PMCID: PMC1378739.
- 53.** Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, Kuebler WM; Acute Lung Injury in Animals Study Group. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 May;44(5):725-38. doi: 10.1165/rcmb.2009-0210ST. PMID: 21531958; PMCID: PMC7328339.
- 54.** Norman J, Franz M, Messina J, Riker A, Fabri PJ, Rosemurgy AS, Gower WR Jr. Interleukin-1 receptor antagonist decreases severity of experimental acute pancreatitis. *Surgery.* 1995 Jun;117(6):648-55. doi: 10.1016/s0039-6060(95)80008-5. PMID: 7539942.
- 55.** Rao SA, Kunte AR. Interleukin-6: An Early Predictive Marker for Severity of Acute Pancreatitis. *Indian J Crit Care Med.* 2017 Jul;21(7):424-428. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_478_16. PMID: 28808361; PMCID: PMC5538089.
- 56.** Turkyilmaz S, Alhan E, Ercin C, Kural Vanizor B, Kaklikkaya N, Ates B, Erdogan S, Topaloglu S. Turkyilmaz S, Alhan E, Ercin C, Kural Vanizor B, Kaklikkaya N, Ates B, Erdogan S, Topaloglu S. Effects of caffeic acid phenethyl ester on pancreatitis in rats. *J Surg Res.* 2008 Mar;145(1):19-24. doi: 10.1016/j.jss.2007.04.019. Epub 2007 Oct 29. PMID: 18028950.
- 57.** Sternby H, Hartman H, Thorlacius H, Regnér S. The Initial Course of IL1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ and TNF- α with Regard to Severity Grade in Acute Pancreatitis. *Biomolecules.* 2021 Apr 17;11(4):591. doi: 10.3390/biom11040591. PMID: 33920566; PMCID: PMC8073083.

- 58.** Zhou Z, Choi JW, Shin JY, Kim DU, Kweon B, Oh H, Kim YC, Song HJ, Bae GS, Park SJ. Betulinic Acid Ameliorates the Severity of Acute Pancreatitis via Inhibition of the NF- κ B Signaling Pathway in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 26;22(13):6871. doi: 10.3390/ijms22136871. PMID: 34206763; PMCID: PMC8268208.
- 59.** Bansod S, Godugu C. Nimbolide ameliorates pancreatic inflammation and apoptosis by modulating NF- κ B/SIRT1 and apoptosis signaling in acute pancreatitis model. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jan;90:107246. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107246. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33310297.
- 60.** Chen L, Chen Y, Yun H, Jianli Z. Tetramethylpyrazine (TMP) protects rats against acute pancreatitis through NF- κ B pathway. *Bioengineered.* 2019 Dec;10(1):172-181. doi: 10.1080/21655979.2019.1613103. PMID: 31034353; PMCID: PMC6527080.
- 61.** Mota R, Sánchez-Bueno F, Berenguer-Pina JJ, Hernández-Espinosa D, Parrilla P, Yélamos J. Therapeutic treatment with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors attenuates the severity of acute pancreatitis and associated liver and lung injury. *Br J Pharmacol.* 2007;151(7):998-1005. doi:10.1038/sj.bjp.0707310
- 62.** Tannir NM, Talpaz M, Ghazal H, Proothi S, Kantarjian HM. Acute pancreatitis associated with interferon alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2000 Nov;39(5-6):647-50. doi: 10.3109/10428190009113396. PMID: 11342349.
- 63.** Miller KJ, Raulefs S, Kong B, Steiger K, Regel I, Gewies A, Kleeff J, Michalski CW. Loss of Ifnar1 in Pancreatic Acinar Cells Ameliorates the Disease Course of Acute Pancreatitis. *PLoS One.* 2015 Nov 30;10(11):e0143735. doi: 10.1371/journal.pone.0143735. PMID: 26618925; PMCID: PMC4664425.
- 64.** Kaplan M, Yazgan Y, Tanoglu A, Berber U, Oncu K, Kara M, Demirel D, Kucuk I, Ozari HO, Ipcioglu OM. Effectiveness of interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra) on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Sep;49(9):1124-30. doi: 10.3109/00365521.2014.926983. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912987.

- 65.** Duarte-Rojo A, Suazo-Barahona J, Ramírez-Iglesias MT, Uscanga LF, Robles-Díaz G. Time frames for analysis of inflammatory mediators in acute pancreatitis: improving admission triage. *Dig Dis Sci*. 2009 Oct;54(10):2282-7. doi: 10.1007/s10620-008-0615-1. Epub 2008 Dec 11. PMID: 19082718.
- 66.** Rakonczay Z Jr, Jármay K, Kaszaki J, Mándi Y, Duda E, Hegyi P, Boros I, Lonovics J, Takács T. NF-kappaB activation is detrimental in arginine-induced acute pancreatitis. *Free Radic Biol Med*. 2003 Mar 15;34(6):696-709. doi: 10.1016/s0891-5849(02)01373-4. PMID: 12633747.
- 67.** O'Reilly DA, Roberts JR, Cartmell MT, Demaine AG, Kingsnorth AN. Heat shock factor-1 and nuclear factor-kappaB are systemically activated in human acute pancreatitis. *JOP*. 2006 Mar 9;7(2):174-84. PMID: 16525201.
- 68.** Withcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:2142–2150. doi:10.1056/NEJMcp054958.
- 69.** Barrett JP, Henry RJ, Shirey KA, Doran SJ, Makarevich OD, Ritzel RM, Meadows VA, Vogel SN, Faden AI, Stoica BA, Loane DJ. Interferon- β Plays a Detrimental Role in Experimental Traumatic Brain Injury by Enhancing Neuroinflammation That Drives Chronic Neurodegeneration. *J Neurosci*. 2020 Mar 11;40(11):2357-2370. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2516-19.2020. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32029532; PMCID: PMC7083281.

EKLER

Ek-1

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANNAMESİ

Bu çalışma yapılır iken, yapılan araştırma konusu ile ilgili direk bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, siyasi oluşumdan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır; ayrıca bu çalışma ile ilgili olarak herhangi bir aile bireyinin veya yazarların çıkar çatışması potansiyeli olabilecek, bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık bağlantıları bulunmamaktadır.

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı **YOKTUR**.

KARAR: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD Öğretim üyesi Prof. Dr. Kuzey AYDINURAZ'ın ''
Deneyel olarak cerulein ile akut pankreatit oluşturulan ratlarda intravenöz interferon alfa reseptör antikoru
(IFNAR Ab) uygulanmasının pankreas ve akciğer üzerine etkisi '' isimli projesi, Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin
Aytemiz Deney Hayvanları Araştırma Ünitesinde yapılması şartı ile, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu
Yönergesinde belirtilmiş olan Etik ilkelere uygun olduğuna karar verilmiştir.