



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**DENEYSEL PANKREATİT OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ALFA-TOKOFEROL'ÜN ETKİNLİĞİ VE DOZ DUYARLILIĞININ
İNCELENMESİ**

Dr. Deniz TAZEÖĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2018



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**DENEYSEL PANKREATİT OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ALFA-TOKOFEROL'ÜN ETKİNLİĞİ VE DOZ DUYARLILIĞININ
İNCELENMESİ**

Dr. Deniz TAZEÖĞLU

Tez Danışmanı: Op. Dr. Ayhan ÖZSOY

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi, destek ve anlayış gördüğüm, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam Genel Cerrahi Kliniği Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Servet Rüştü KARAHAN'a

Bilime olan inancı, örnek mesleki duruş ve disiplini ile bana hep ilham veren, hocam Sayın Prof. Dr. Hakan GÜVEN'e,

Deneyimleri ile beni aydınlatan hocalarım Sayın Prof. Dr. Orhan YALÇIN'a ve Sayın Op. Dr. Musa Yavuz ERYAVUZ'a

Tezimin hazırlığında yardımlarını esirgemeyen ve destek olan Sayın Doç. Dr. Sedat KAMALI'ya ve Uz. Dr. Gülçin KAMALI'ya,

Mesleki eğitimim ve klinik becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları olan Sayın Op. Dr. Semra GÜNAY'a, Op. Dr. Orhan YILMAZ'a, Doç. Dr. Arzu AKAN'a, Genel Cerrahi Kliniği idari sorumlusu Sayın Op. Dr. Ayhan ÖZSOY'a ve tüm uzmanlarıma,

Bir ekip ve aile olarak çalıştığımız asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, katkılarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim ve desteklerini benden esirgemeyen annem ve babama,

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim, hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Dyt. Aybala TAZEYOĞLU'na,

Saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Deniz TAZEYOĞLU

İstanbul – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TARİHÇE	4
2.2. PANKREAS EMBRİYOLOJİSİ	5
2.3. PANKREAS HİSTOLOJİSİ.....	5
2.4. PANKREAS ANATOMİSİ.....	5
2.5. PANKREAS FİZYOLOJİSİ.....	8
2.6. PANKREAS HASTALIKLARI	9
2.6.1. PANKREATİT.....	10
2.6.1.1. AKUT PANKREATİT.....	10
2.6.1.1.1. AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRILMALARI	10
2.6.1.1.2. ETYOLOJİ.....	11
2.6.1.1.3. PATOGENEZİ.....	11
2.6.1.1.3. PATOLOJİ.....	12
2.6.1.1.4. KLİNİK BULGULAR.....	12
2.6.1.1.5. TANI.....	14
2.6.1.1.6. PROGNOZ.....	15
2.6.1.1.7. TEDAVİ	16

2.6.1.1.8. KOMPLİKASYONLAR	17
2.6.1.2. KRONİK PANKREATİT	17
2.7. KULLANILAN AJANLAR	17
2.7.1. L-ARGİNİN	17
2.7.2. ALFA-TOKOFEROL	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8. ÖZGEÇMİŞ.....	54
9. EKLER.....	55

KISALTMALAR DİZİNİ

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
BUN	Blood urea nitrogen
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C-reaktif peptit
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERCP	Endoskopik retrograd kolanjio pankreatikografi
HE	Hematoksilen – Eozin
IL	İnterlökin
i.p.	İntraperitoneal
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
LDL	Low density lipoprotein
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NO	Nitrik oksit
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
TNF	Tümör nekrotizan faktör
USG	Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Verilen ilaçlar ve uygulama yöntemi	22
Tablo 2:	Schmidt histopatolojik skorlama kriterleri (1992)	26
Tablo 3:	Grupların ağırlık ortalamaları	28
Tablo 4:	Grupların kan değerleri ortalamaları	28
Tablo 5:	Grupların laboratuvar sonuçlarına göre karşılıklı değerlendirilmesi ...	29
Tablo 6:	Gruplar arası patoloji skoruna göre farklılıklar	34
Tablo 7:	Grupların patoloji skoruna göre karşılıklı değerlendirilmesi	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Pankreas doku örneği alınırken uygulanan basamaklar	27
Şekil 2:	Duodenum mezosuna yerleşim gösteren pankreas	27
Şekil 3:	Düzenli yapıda pankreas asinusleri ve langerhans adacıkları	37
Şekil 4:	İnter ve intralobuler ödem, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ..	37
Şekil 5:	Lobuluslar arası infiltrasyon	38
Şekil 6:	Ödem ve yağ nekrozu.....	38
Şekil 7:	Hemoraji ve konjesyon.....	39
Şekil 8:	Yağ nekrozu.....	39
Şekil 9:	İnflamatuar infiltrasyon	40
Şekil 10:	Damar duvarında izlenen bol miktarda PMNL infiltrasyonu	40

ÖZET

DENEYSEL PANKREATİT OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ALFA-TOKOFEROL'ÜN ETKİNLİĞİ VE DOZ DUYARLILIĞININ İNCELENMESİ

AMAÇ

Akut pankreatit, asiner hücre hasarı ve lökosit infiltrasyonu ile karakterize pankreas inflamasyonunun eşlik ettiği inflamatuvar hastalıktır. Günümüzde pankreatitin mevcut tedavisine rağmen mortalite ve morbidite yüksektir; bu nedenle yeni çalışmalara ve tedavi araştırmalarına ihtiyaç vardır. Bu çalışma, sıçanlarda L-arginin ile indüklenen deneysel akut pankreatit modelinde alfa-tokoferol'ün farklı dozlarda etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Otuz adet yetişkin erkek Sprague Dawley albino sıçan, rastgele dört gruba ayrıldı; kontrol (sham) grubu (n=6), akut pankreatit grubu (n=8), düşük doz alfa-tokoferol (200 mg/kg bir kez i.p.) grubu (n=8) ve yüksek doz alfa-tokoferol (400 mg/kg bir kez i.p.) grubu (n=8). Deneysel akut pankreatit modeli, tek doz i.p. 5 g/kg L-arginin verilmesiyle oluşturuldu. Alfa-tokoferol, Grup 3 ve 4'te L-arginin indüksiyonu ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinden otuz dakika önce intraperitoneal olarak tek dozda uygulandı. L-arginin enjeksiyonundan 72 saat sonra anestezi altında doku ve kan örnekleri alındı; sonrasında sıçanlar dekapitasyon ile sakrifiye edildi. Serum amilaz, lipaz, IL-1 β , IL-6, TNF-alfa, CRP düzeyleri incelendi. Pankreas doku örnekleri histopatolojik inceleme için ışık mikroskop altında incelendi.

BULGULAR

Akut pankreatit grubu (grup 2) ile kontrol grubu (grup 1) karşılaştırıldığında; serum amilaz, lipaz, IL-1 β , IL-6, TNF-alfa, CRP düzeylerinin anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (hepsi için $p<0,05$). Histopatolojik incelemede ödem ($p<0,001$) ve inflamasyon ($p=0,007$) skorlarında anlamlı farklılık saptandı.

Düşük (grup 3) ve yüksek (grup 4) doz alfa-tokoferol grupları ile grup 2 karşılaştırıldığında; amilaz, lipaz, IL-1 β , IL-6, TNF-alfa ve CRP parametreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (hepsi için $p<0,05$). Grup 2, 3 ve 4'ün histopatolojik karşılaştırılmasında; grup 3 ve 4'te grup 2'ye göre ödem ve inflamasyon skorlarında azalma saptandı. Grup 4 ile grup 3 karşılaştırıldığında lipaz ($p<0,01$), IL-6 ($p=0,038$) ve TNF-alfa ($p=0,002$) değerlerinin anlamlı düzeyde düştüğü gözlemlendi; histopatolojik değerlendirmede ise anlamlı fark gözlenmedi.

SONUÇ

Alfa-tokoferol'ün, akut pankreatitte oluşan inflamasyonu ve pankreas hasarını azalttığı ve yüksek dozlarda daha etkili olduğu saptandı.

ANAHTAR KELİME: akut pankreatit, alfa-tokoferol, IL-6, TNF-alfa

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ALPHA-TOCOPHEROL EFFICIENCY AND DOSE SENSITIVITY IN RATS WITH EXPERIMENTAL PANCREATITIS

AIM

Acute pancreatitis is an inflammatory disease accompanied by pancreatic inflammation characterized by acinar cell damage and leukocyte infiltration in tissue. Currently, mortality and morbidity are high despite current treatment of pancreatitis; therefore, new studies and treatment studies are needed. In this study, the effects of alpha-tocopherol on different doses of L-arginine-induced experimental acute pancreatitis model were investigated.

MATERIALS AND METHODS

Thirty adult male Sprague Dawley albino rats were randomly divided into four groups; control (sham) group (n = 6), acute pancreatitis group (n = 8), low-dose alpha-tocopherol (200 mg / kg once ip) group (n = 8) and high dose alpha-tocopherol (400 mg / kg once ip) group (n = 8). Experimental acute pancreatitis model, single dose i.p. 5 g / kg of L-arginine. Alpha-tocopherol was administered intraperitoneally in a single dose thirty minutes before the experimental acute pancreatitis model formed by induction of L-arginine in Group 3 and 4. Tissue and blood samples were taken under anesthesia 72 hours after L-arginine injection; then the rats were sacrificed by decapitation. Serum amylase, lipase, IL-1 β , IL-6, TNF-alpha, CRP levels were examined. Pancreatic tissue samples were examined under a light microscope for histopathological examination.

RESULTS

Acute pancreatitis group (group 2) compared to the control group (group 1); Serum amylase, lipase, IL-1 β , IL-6, TNF-alpha and CRP levels were significantly increased (p<0.05 for all). Histopathological examination showed significant difference in edema (p<0.001) and inflammation (p=0.007) scores.

Low (group 3) and high (group 4) dose alpha-tocopherol groups compared to group 2; amylase, lipase, IL-1 β , IL-6, TNF-alpha and CRP parameters were statistically significantly lower ($p<0.05$ for all). In histopathological comparison of groups 2, 3 and 4; edema and inflammation scores were decreased in group 3 and 4 according to group 2. Comparing group 4 to group 3, lipase ($p<0.01$), IL-6 ($p=0.038$) and TNF-alpha ($p=0.002$) levels were significantly decreased; no significant difference was observed in histopathological evaluation.

CONCLUSION

Alpha-tocopherol was found to reduce inflammation and pancreatic damage in acute pancreatitis and was more effective in high doses.

KEYWORDS: acute pancreatitis, alpha-tocopherol, IL-6, TNF-alpha

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, pankreas dokusunda normal şartlarda aktif halde bulunmayan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle aktifleşerek pankreas dokularını sindirmesi ve buna karşı non-bakteriyel inflamasyonun gelişmesi ile karakterize olup; hafif ödematöz formdan ciddi nekrotizan hale kadar farklı şiddette ortaya çıkabilen klinik bir tablodur (1).

Tanımlanmasından bir yüzyıldan daha fazla süre geçmiş olmasına ve yapılmış oldukça fazla deneysel ve klinik çalışmalara karşın, akut pankreatitin patogenezi, etyolojik faktörler ile patogeneze arasındaki direk ilişkisi ve tedavisi hakkında halen fikir birliği yoktur. Bununla birlikte günümüzde yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkisi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (1).

Akut pankreatitin fizyopatolojisini aydınlatmak ve tedavisini planlamak üzere yapılan deneysel çalışmalar birçok ajanın etkinliğini inceleme fırsatı vermektedir. Deneysel modellerde safra taşları, iskemi, alkol, endotelyel travma ve artmış kapiller permeabilite gösterilmiş mekanizmalar arasındadır. Akut pankreatit patogenezinde rol aldığı gösterilen diğer bir önemli faktör de serbest oksijen radikalleridir (2).

Serbest oksijen radikallerinin çoğu biyomoleküller ile rahatlıkla reaksiyona girerek zincir tepkimeleri başlatır. Serbest oksijen radikali ile tepkimeye giren biyomoleküller bir elektronu kaybettiğinden, etrafındaki diğer biyomoleküllerden bir elektron alacak derecede reaktif hale dönüşür ve böylece oksijen radikalleri zincir tepkimesi şeklinde artarlar.

Zincir tepkimelerini engellemek amacıyla, eşleşmemiş elektronu elimine etmede yeni şekillenen radikal, ya diğer bir serbest radikalle ya da serbest oksijen radikalini ortadan kaldıran zincir kıran bir antioksidan ile tepkimeye girmelidir. Belirli seviyelere kadar yükselen reaktif türler metabolizmada bulunan endojen antioksidan maddeler vasıtasıyla etkisizleştirilir. Sağlıklı bir metabolizmada serbest oksijen radikalleri ile antioksidan maddelerin etkileri arasında bir denge vardır (3).

Serbest oksijen radikal miktarı, endojen hücre düzeyinde toplayıcı sistemin kapasitesini aştığında, hem in vitro hem de in vivo ortamda karbonhidrat, protein ve

lipid yapısını bozduğu, önemli derecede selüler membran ve deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı oluşturduğu, bunların sonucunda apoptozise neden olduğu bildirilmiştir (3).

Serbest radikallerin olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasını engelleyen, denge halinde bulunması gereken antioksidan maddeler önem kazanmaktadır. Serbest oksijen radikallerine karşı etkili başlıca antioksidanlar karotenler, askorbik asit, glutatyon ve alfa-tokoferol'dür.

Alfa-tokoferol anti-oksidatif özelliğinin yanında antiinflamatuvar ve anti-fibrotik etkilerinin olması ile diğer antioksidanlardan üstünlük göstermektedir.

Alfa-tokoferol oksidasyona karşı low density lipoproteins (LDL)'yi koruyarak plak rüptürünü, trombosit adhezyonu ve vasospazmı azaltarak koroner arter hastalığı riskini düşürür, düz kas hücre proliferasyonunu baskılar ve endotelial hücre devamlılığını sağlar, çözünabilir adhezyon moleküllerinin seviyesini azaltır, monositlerden salınan reaktif oksijen türlerinin ve interlökin (IL) -1 β , IL-6, tümör nekrotizan faktör (TNF)-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azalmaktadır. Siklooksijenaz-2 ve 5-lipoksijenaz yoluyla oluşan inflamatuvar belirteçlerin baskılanmasını sağlar (4).

Literatürde serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkilerine karşı koruyucu ve nötralize edici etkinliği olan antioksidan maddelerle yapılmış çalışmalar mevcuttur. Akut pankreatit etiyolojisi ve patogeneğinde serbest radikallerin rol aldığı kabul edilmektedir. Akut pankreatitin ve komplikasyonlarının tedavisi için askorbik asit, selenyum, likopen ve koenzim Q10 gibi antioksidan ajanların etkinliğini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (5).

Pankreatit tedavisinde yetersizliklerin olduğu bilinmektedir; bu nedenle pankreatit tedavisinde etkili ajanlar hakkında halen çalışma yapılmaktadır. Alfa-tokoferol'ün akut pankreatit tedavisine katkısı hakkında literatürde yeterli araştırma olmadığı için bu çalışma planlandı.

Alfa-tokoferol'ün; ucuz, kolay ulaşılabilir, rahat kullanımı ve günlük diyetle alınabilmesi gibi avantajları göz önünde bulundurularak, akut pankreatitin ve

komplasyonlarının tedavisinde etkinliği ve doz duyarlılığının incelenmesi planlandı.

Amaç: Antioksidan özelliği olan alfa-tokoferol'ün akut pankreatit tedavisinde etkinliğinin deneysel hayvan modeli üzerinde araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Tarihte ilk kez Herophilus milattan önce 300'lerde pankreası tanımlamış ve tanımlanmasından Rufus bu tarihten 400 yıl sonra “pankreas” olarak isimlendirilmiştir (6). Pare, 1579 yılında ilk kez akut ve kronik pankreatiti tanımlamıştır (7). 1856 yılına Ancelet pankreas inflamasyonunu; akut, gangrenöz ve pankreatik apse olarak patolojik tanımlamıştır. Nikolas Senn, 1886 yılında pankreas apsesi ve gangreninde cerrahi tedavinin uygulanabileceğinden bahsetmiştir (7).

Friedreich, 1887 yılında akut pankreatit ile alkol arasındaki ilişkinin olduğunu belirtmiştir (8). Reginald fitz, 1889'de akut pankreatit ve komplikasyonlarının fizyopatolojisini yayınlamıştır (9). Opie, 1901'de safra taşları ile akut pankreatit ile safra taşları arasındaki bağlantı olduğunu belirtmiştir. Wirsung, koledok ve ampulla anatomisini ve bu anatomik yapıların tıkanmasının pankreatit kliniğine neden olduğunu yayınlamıştır (8,10).

Elman, ilk defa 1929 yılında akut pankreatit ile serum amilaz düzeyi ile ilişkili olduğunu ve serum amilaz düzeyinin yükseldiğini açıklamıştır. 1940 sonrasında, pankreatit tanısı sırasında laboratuvar parametreleri daha sık kullanılmışlar ve akut pankreatitin karın ağrısının sık görülen nedenlerinden biri olduğu gösterilmiştir (8,11).

20. yüzyılın ilk yarısında akut pankreatit tedavisinde cerrahi yaklaşım önem kazanmıştır; fakat yüksek mortalite ve morbidite gözlenmesi nedeniyle bu yaklaşım terk edilmiştir. 19. ve 20. yüzyılda pankreatit ile alkol ve diğer etkenler arasındaki fizyopatolojik ilişki üzerine çok fazla çalışma yapılmış ve araştırmalar son 20-30 yıl içerisinde pankreas enzimlerin pankreas içersinde aktif hale nasıl geldikleri üzerinedir. Akut pankreatitin tedavisinde pankreas içi enzimlerin aktivasyonun ve oluşan inflamasyonun çeşitli ajanlarla kontrol altına alınması ve destek tedavisi tercih edilmiştir (12).

1992 Atlanta sempozyumu sonrasında pankreas flegmonu, pankreas çevresi sıvı birikimleri, pankreas apsesi, psödokist, pankreas nekrozu, steril ve enfekte

nekroz, pankreatik sepsis özgül ve ayrı kavram olarak açıklanmıştır (6). 2103 yılında revize edilerek Modifiye Marshal organ yetmezliği skorlaması kullanılmıştır.

2.2. PANKREAS EMBRİYOLOJİSİ

İntrauterin dönemde, pankreas dokusu ilk trimesterde (4.-7. hafta) endodermden köken alan 'foregut' in kaudal kısmından, duodenum kavsinden oluşan dorsal ve ventral iki ayrı taslaktan gelişmeye başlar. Her iki kısım sağa rotasyon yapıp ventral pankreasın orijin noktasında birleşirler. Sonra duodenum rotasyonunu tamamladıkça pankreas sola kayar (13).

2.3. PANKREAS HİSTOLOJİSİ

Pankreas yapı ve fonksiyonları birbirinden tamamen farklı iki ayrı tipte dokudan oluşan karmaşık bir yapıya sahip; hormon ve sindirim enzimleri üreten (ekzokrin ve endokrin) bir organdır. Enzimler, ekzokrin sekresyon hücreler tarafından depolanır ve lüzum halinde salınmaktadır. Pankreasın endokrin dokusu içerisinde yerleşim gösteren Langerhans adacıklarının oluşturduğu farklı hücreler vasıtasıyla üretilmekte ve salgılanmaktadır (14).

İnce ve gevşek bir kapsül tarafından kaplanmış olan pankreas dokusunun ekzokrin birimleri, tübüloalveoler yapısında olan pür seröz sekrete eder. Ribozom sayısının fazla olduğu sitoplazma, bazofilik yapıli boyaları tutar. Apikal sitoplazma, pankreas ekzokrin salgısı zimojenik granüllerin toplandığı yerdir. Asidofilik özellikli boyalar ile bu alan boyanabilmektedir. Asinüslerle birlikte seyreden interkalar duktus yapısı tek kat kübik epitelyum ile kaplıdır. Birbirine komşu hücre yüzeylerinin membranları arasında zonula adherens, zonula okludens ve desmozom şeklinde bağlantı yapıları yer alır (15).

Santorini ve Wirsung kanalı yalancı çok katlı veya yüksek prizmatik epitelyum ile döşelidir. Epitelyum hücrelerinin arasında enteroendokrin hücreleri ve goblet hücreleri de yer alabilir (16).

2.4. PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas; 1. ve 2. lomber vertebra seviyesinde, batının arka duvarında, çoğunlukla duvar sabit (hareketsiz), retroperitoneal yerleşim gösteren bir organdır. Yetişkin insanın pankreas bezi; 70-90 gram ağırlığında, 15-20 cm ortalama uzunlukta, 1-1,5 cm kalınlığında ve 3 cm enindedir. Pankreas; solda dalak ve sağda duodenum arasında transvers olarak uzanmaktadır. Bursa omentalis üstte, transvers mezokolon önde ve omentum majus aşağıda yerleşim gösterir (17).

Pankreas bölümleri

Pankreas; unsinat proses, baş, boyun, gövde ve kuyruk kısımlarına ayrılabilir. Baş bölümü 2. lomber vertebra hizasına orta hattadır. Pankreas başının arka yüzü sağ renal damarların ve vena kava inferiorun üzerinde, sağ böbreğin medial kenarının yanında bulunur (17). Unsinat proses, süperior mezenterik damarların ve portal venin arkasında pankreas başının soluna ve posteriora uzanır.

Pankreas başı ile gövdesini birleştiren boyun bölgesi, portal ven ve süperior mezenterik damarların önünde yerleşir. Pankreas boyun posterioru ile portal ven ve süperior mezenterik venin ön yüzü arasında dallar yoktur. Pankreasın gövdesi süperior mezenterik venin sol sınırından başlar ve birinci lomber vertebra seviyesine doğru uzanır. Posterior yüzü aorta, sol adrenal bez ve böbrek, sol renal damarlar ve üst sınırında uzanan splenik arter ve venle temas halindedir. Pankreas arka yüzü sol sürrenal bez, aorta, böbrek, sol renal damarlarla komşu iken; üst sınırda splenik ven ve arterle temas eder. Pankreasın kuyruk kısmı on ikinci torasik vertebra seviyesine uzanır. Kuyruk ucu çoğunlukla dalak hilusuna kadar uzanır (18).

Pankreas arteriyel kanlanması

Pankreasın kanlanması süperior mezenterik arter ve çölyak trunkus ile sağlanır. Pankreas başı çoğunlukla kanlanmanın en fazla olduğu yerdir. Pankreas kuyruk ve korpusta daha azdır; kanlanmanın en az olduğu yer pankreas boyunudur. Pankreatikoduodenal arteriyel arkadın iki dalı (posterior ve anterior) ile pankreas başı ve duodenumun konkav yüzünü besler. Her iki damarın bağlanması duodenum kan

akımı kesilir; duodenal iskemi ve nekroza neden olur. Büyük arterler kanalların arasında yerleşim gösterir (18).

1. Pankreatik arkad: Gastroduodenal arter, posteor süperior ve anterior süperior pankreatikoduodenal artere dallanır. Anterior inferior pankreatikoduodenal arter pankreas boyun kısmının üzerinden veya çoğunlukla alt kenarından süperior mezenterik arterden dallanır. Posterior inferior arterler ana trunkusu meydana getirebilir. Jejunal arterlerin ligasyonu duodenum dördüncü kıtanın beslenmesini bozabilir.

2. Transvers pankreatik arkad: Transvers (inferior) pankreatik arter dorsal pankreatik arterin sol dalıdır. Pankreasın kuyruk ve gövdesini besler.

3. Dorsal pankreatik arkad: Dorsal pankreatik arkad boynun arkasında yer alır, sıklıkla splenik venin arkasındadır.

4. Splenik arterin dalları: Splenik arter pankreas gövdesinin posterior yüzünde ve kuyruğunda yer alır. Transvers pankreatik arter ile splenik arterin 3-10 arası dalları arasında anastomoz vardır. Bunların en büyüğü olan büyük pankreatik arter (Von Haller) pankreas kuyruğunu besleyen ana arterdir (18).

Pankreas venöz drenajı

Venöz sistem çoğunlukla arteriyal sisteme paraleldir; fakat arterlere kıyasla yüzeysel seyredir. Hem venler hem de arterler pankreas kanalların arkasında yerleşir. Venler; inferior mezenterik vene, süperior mezenterik vene, splenik vene ve portal vene dökülür. Portal ven, splenik ve süperior mezenterik venin pankreasın boyununun arkasında birleşmesi ile oluşur. Vena kava inferiorun önünde yerleşim gösteren portal ven hepatik arter ile sola, koledok ise sağa yönelmektedir (18).

Pankreas lenfatik drenaj

Pankreasın zengin lenfatik drenajı venöz sistemi takip eder (18).

Pankreas innervasyonu

Pankreasın vagus aracılığıyla parasempatik ve splanknik sinirlerle sempatik uyarımı vardır. Sinir uzanımı çoğunlukla vasküler yapıları ve asinüs yapılarına uzanım gösteren pankreatik duktus yapılarına eşlik eder. Çölyak gangliyon ve

pleksus yapısına katılan afferent visseral ağrı liflerini splanknik sinir bünyesinde barındırır (18).

Pankreas kanalları

Wirsung pankreasın ana kanalı olarak, pankreasın kauda kısmından başlayarak, sağa doğru baş, boyun ve gövde kısımlarını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşmakadır. Uzunluğu ortalama 15-20 cm ve çapı 3-3.5 mm'dir. 15-20 küçük kanal, Wirsung'a dökülür. Santorini olarak adlandırılan aksesuar kanal ise pankreas'ın baş bölümünün drenajını sağlar ve Wirsung'a göre boyu kısadır. Her iki kanalda, vakaların % 60'ında doğrudan duodenuma dökülür. Vakaların %30'unda Wirsung kanalı, pankreasın tüm sekresyonu toplar ve Santorini kör sonlanmaktadır. Vakaların %10'ün da Santorini tüm sekresyonu toplar, Wirsung yoktur veya küçüktür (19).

2.5. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas hem endokrin, hem de ekzokrin salgı yapan bir organdır. Pankreasın endokrin sekresyonu (glukagon, insülin ve somatostatin) yaşamsal fonksiyonların devamlılığı için elzemdir ve sentezlendikleri yer Langerhans adacıklarıdır.

Langerhans adacıkları boyanma ve morfoloji özellikleri bakımından farklı hücre grubundan oluşur (20).

- BETA hücreleri (%60-80): İnsülin sentezlemektedirler.
- ALFA hücreleri (%10-20): Glukagon sentezlemektedirler.
- DELTA hücreleri(%10): Somatostatin sentezlemektedirler (20).

Asinüs, pankreasın başlıca ekzokrin salgı ünitesidir. Günlük yaklaşık 1500-2000 cc izotonik, berrak ve alkali (pH: 8.2-8.4) ekzokrin salgısı olmaktadır. Bu ekzokrin salgı 20'den fazla sindirim enzimini içinde barındırmaktadır. Ekzokrin salgısındaki temel katyonlar K^+ ve Na^+ olmakla birlikte plazma konsantrasyonları ile aynıdır. Temel anyon ise Cl^- dir. Ekzokrin salgıların salınım hızı artıkça salgı içerisindeki HCO_3^- konsantrasyonu artarken, Cl^- azalır. Pankreas tarafından salınan HCO_3^- , mideden duodenuma geçen asitlik mide içeriğini nötralize ederek; sindirim de düzenleyici rol almaktadır (21).

Pankreasın ekzokrin salgısı normal şartlarda 0,3-0,4 mg/ml protein içeriğine sahiptir. Salgıladığı içerikte proteinin %90'ını proenzimlerden ve enzimlerden oluşmaktadır. Ekzokrin salgısı başlıca 3 besin ögesinin sindiriminden sorumlu enzimleri içerir. Salgı içerisinde yer alan bu enzimler; karbonhidrat (amilaz), protein (kimotripsin, tripsin, karboksipolipeptidaz, deoksiribonükleaz ve ribonükleaz) ve yağ (kolesterol esteraz, lipaz ve fosfolipaz) sindirimlerini sağlamaktadır (21).

Pankreas hücrelerinde salgılanan proteolitik enzimler sentezlendiğinde inaktiftir. Bu enzimler gastrointestinal kanala sekrete edildikten sonra aktif hale geçerler. Proteolitik enzimlerin barsağa geçmeden önce aktif halde gelmemeleri önemlidir. Bu önemin nedeni; kimotripsin, tripsin ve diğer enzimler pankreasın dokusunu sindirebilmektedir (20). Pankreas asinus birimlerine protein sindiriminden sorumlu enzimleri salgılayan hücreler, tripsin inhibitörünü de sentezlemektedir. Diğer proteolitik enzimlerin aktifleşmesi tripsin aracılığıyla olduğundan dolayı, tripsin inhibitörü enzimlerin tamamının aktive olmasını durdurmaktadır (21).

Lökositler tarafında salınan sitokinler ve mediyatörler doku hasarına neden olur. Sitokinler molekül ağırlıklığı düşük protein yapısındadır. Ekzojen etkilerle sitokin üretimini sağlamak için hücreleri uyarır. Akut pankreatit patogeneğinde yer alan sitokinler, TNF-alfa ve IL-1 β 'dır. Ayrıca nitrik oksit (NO), IL-2, IL-6, IL-10, ve serbest oksijen radikalleri, akut pankreatitin prognozunu kötü seyrine neden olmaktadır (20). TNF-alfa ve IL-1 β inflamasyona ve infeksiyon ilk yanıt olarak görülmektedir. Pankreatit kliniğinde ortaya çıkan hipotansiyon, ateş, yaygın intravasküler pıhtılaşma, şok gibi sistemik ve lokal çoğu klinik semptomdan sorumludur. Lökosit tarafından sentezlenen bu ürünler, endoteli direk etkileyerek vasküler permeabilityi arttırarak trombüs ve ödem oluşturur. Bu klinik tablo ise pankreasın doku düzeyindeki dolaşım bozukluklarına neden olur. Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda, akut pankreatit sonrasında salınan sitokinlerin etkinliğinin azaltılması veya üretilmesinin engellenmesinin end-organ hasarını azaltıldığı, survive uzattığı bildirilmiştir (22).

Hormonal ve sinirsel uyarımlarla pankreas fonksiyon ve ekzokrin salgıları kontrol edilebilmektedir. Vagus, sinirsel iletide görevlidir. Vagusun uyarılması ile düşük volümlü enzim açısından zengin pankreas salgının sekresyonunu

uyarmaktadır. Vagus, dolaylı olarak pankreasın ekzokrin salgısına mideden asit salınımı uyarak etki eder. Kolesistokinin ve sekretin hormon kontrolü ile salgının düzenlenmesinde başlıca görev alır. Bunlardan başka; pankreatik polipeptid, gastrin ve glukagon gibi hormonlar az da olsa etki etmektedir (21).

2.6. PANKREAS HASTALIKLARI

Pankreas hastalıkları 5 ana başlıkta incelenir:

- 1- Pankreatit
 - a) Akut Pankreatit
 - b) Kronik Pankreatit
- 2- Pankreasın kistik hastalıkları
- 3- Pankreas travması
- 4- Pankreas kanseri
- 5- Adacık hücre tümörü (21).

2.6.1. PANKREATİT

Pankreatit, pankreasın inflamasyonu olup; akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

2.6.1.1. AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit; pankreas enzimlerinin aktifleşmesiyle interstisyel sızmalara bağlı pankreas enzimleri ile kendisini sindirmesi sonrasında olan (otodigesyon), sık karşılaşılan ve non-bakteriyel; bulantı-kusma ve karın ağrısı gibi klinik bulgularla ortaya çıkan hastalıktır (6).

Hastalık süreci, minimal ödemden hemorajik nekroza, endokrin ve ekzokrin fonksiyonların her ikisinin de önemli oranda azaldığı fibrozise kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterir. Sistemik ve lokal komplikasyonlara neden olarak sepsis ve/veya septik şok sonucunda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (6).

Safra yolu hastalıkları ve alkolizm akut pankreatit olgularının tamamının %80'ini oluşturur. Akut pankreatit etiyolojisindeki en sık neden kolelitiazistir. Cinsiyet hastalığın dağılımını etkilememektedir. Son yıllarda akut pankreatit insidansında artış görülmektedir (23).

2.6.1.1.1. AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRILMASI

Akut pankreatitte eski dönemlerde klinik bulguların şiddetine bağlı (karın ağrısı, bulantı-kusma) karar verilirken sonraları, psödokist, apse ve mortalite gibi komplikasyonlar şiddetin değerlendirilmesinde önemli rol oynamıştır. Şiddetin değerlendirilmesinde sonraları Imrie ve Ranson öncelikli tercih edilmektedir. Bazı prognostik kriterlere ek olarak Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II veya sepsis skorlamaları şiddetin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (24-26).

2.6.1.1.2. ETYOLOJİ

- 1) Safra taşları
- 2) Alkolizm
- 3) Herediter Pankreatit
- 4) Hiperlipidemi
- 5) Hiperparatiroidi / Hiperkalsemi
- 6) Travma: Abdominal künt ve delici travma, Cerrahi girişim
- 7) Mekanik obstrüksiyon: Tümör, Pankreas divisum, Duodenal obstrüksiyon
- 8) Enfeksiyonlar: Bakteriyel, Viral, Paraziter, Fungal
- 9) İlaçlar
 - Steroidler: Östrojen, Glukokortikoid
 - Antibiyotikler: Sulfonamidler, Tetrasiklin
 - Kardiyovasküler: Klonidin, Kinidin, Warfarin
 - Diüretikler: Furosemid, Tiazid grubu, Etakrinik asit, Diazoxid
 - Kalsiyum
 - Diğerleri: Azathioprin, Simetidin, Metildopa, Valproik asit
- 10) Akrep zehiri (Tityus trinitatis)
- 11) Gebelik
- 12) Vasküler Nedenler: Vaskülitler, Arterioembolizm vs.
- 13) İdiopatik (27,28).

2.6.1.1.3. PATOGENEZ

Akut pankreatitin oluşmasından sorumlu farklı teoriler vardır:

1-Obstrüksiyon – sekresyon teorisi: Duktus içi basıncında artış meydana gelir ve bundan dolayı duktal ayrılma sonucunda pankreas enzimleri pankreas parankimi içerisine sızdığı gözlenir.

2- Duodenal içeriğin reflü teorisi: Duodenum içeriği reflüsü sonrasında enterokinaz pankreas kanalına girmektedir. Pankreatik enzimler enterokinaz tarafından aktif hale gelir ve pankreatit kliniği ortaya çıkar.

3- Ortak kanal teorisi: Safranin içerisinde yer alan safra tuzları ve lesitin, safra reflüsü ile pankreas kanalının mukozal bariyerini bozar. Bundan dolayı hem pankreas kanalının epitelyal permeabilitesinde artış gözlenir hem de pankreas enzimleri pankreas içerisinde aktif hale gelir.

4- Enzimin kendi kendine aktifleşmesi: Oluş mekanizması net olarak açıklanmamıştır. Öncesinde belirtilen etiyolojik sebeplerle hücre biyoaktivitesi sırasında oluşan in-aktif haldeki enzimlerin uygun olmayan şekilde aktifleşmesi ile pankreas asinüslerinde zedelenme oluşmaktadır. Tripsin, tripsinojenden asinüsler arasında aktif hale gelerek pankreatit kliniğinde ortaya çıkan çoğu patolojinin oluşmasına neden olur ve pankreas dokusundaki basit ödemden yaygın inflamasyona, nekroza, çoklu organ yetmezliği ile şok kliniğinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

5- Pankreas kanalında geçirgenlik değişikliği: Alkol tüketimi, akut hiperkalsemi, pankreas kanalının safra asitleri ile teması gibi sebepler sonucunda pankreas kanalında geçirgenlik artar (29,30).

2.6.1.1.4. PATOLOJİ

Pankreatit başlangıcı sırasında, pankreasın parankiminde yer alan yağ dokuda nekroz ve çok az polimorfonükleer lenfosit (PMNL) infiltrasyonu ile başlar. Pankreas interstisyumunda hücre infiltrasyonu ve ödem ile kendini gösteren patolojik değişimler olmaktadır. Bu klinik durum, ödematöz pankreatit olarak tanımlanmaktadır. Yağ dokusunda ve glandüler hücrelerde koagülasyon nekrozu

eklendiğinde nekrotizan pankreatit oluşur (31). Pankreas dokusunda nekroz dağılımı çoğunlukla uniform olmakla birlikte farklı dağılımlarda görülebilir. Pankreas dokusunda nekroze alanların arasında sağlam bölgeler bulunur ve bu durum pankreasa benekli görünüm kazandırır. Aktif hale gelmiş elastaz, vasküler yapılarda hasar oluşturması sonrasında hemorajik pankreatit kliniği oluşturur (32).

2.6.1.1.5. KLİNİK BULGULAR

Akut pankreatitte, ilk ve en belirgin yakınma çoğunlukla epigastriumda başlayan, sırtta yayılım gösteren, kuşak tarzında karın ağrısıdır. Devamlı olan ağrı batıcı veya künt tarzdadır. Ağrı çoğunlukla 1 ile 3 gün arasında devam etmektedir. Daha uzun devam eden karın ağrısı akut pankreatitin ciddiyetinin önemli bir habercisidir (33).

Pankreasın retroperitoneal yerleşimi sonucunda ilk olarak ciddi ağrıya karşın, defans ve abdominal bölgede hassasiyet görülmez. Bu nedenle şiddetli karın ağrısı olan fakat fizik muayene bulgularında batının normal olduğu vakalarda akut pankreatit olabileceği kesinlikle göz ardı edilmemelidir. Epigastrik alandaki ağrı, pankreatitin temel bulgusudur (33).

Vakaların %80'inde, bulantı-kusma varken; ateş, vakaların %60-90'ında vardır. Yüksek ateş infeksiyon varlığını ifade etmez. Ateş; enfekte pankreas apsisi, nekroz, kolanjit ve pnömoni gibi septik durumlara bağlı görülebilir.

Göbek çevresinde (Cullen bulgusu), inguinal alanda (Fox bulgusu), Lomber alanlarda (Grey Turner bulgusu), mavimsi mor lekeler, hemorajik pankreatitte görülen fasiya katları boyunca cilt altı dokuya kan-kanlı asitin yayılması sonucunda ortaya çıkan ve ender görülen lezyonlardır (34).

Vakaların %1'inde görülen hipokalsemik tetani, ender karşılaşılan kötü prognoz göstergesidir. Cilt altı yağ dokuda görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar şiddetli pankreatitte görülmektedir. %30 vakada ikter oluşur. Duodenit ve daha sık oranda akut gastrit nedeniyle mukozadan minimal kanama atakları vakaların %15-20'sinde görülmektedir. Psödokist veya apsenin intestinal boşluklara ya da safra yollarına fistülizasyonu ile melena oluşabilir, fakat çok nadir kan replasmanı yapılmasını gerektiren şiddette hemorajiye yol açar (34,35).

Akut pankreatit vakalarında, inflamasyonun diafragmada yerleşim gösteren lenfatik kanallar vasıtasıyla toraksa yayılması ve dolaşımdaki toksik maddelerin alveollerdeki hasarına bağlı pulmoner bulgular ve semptom vakaların %20-40'ında gözlenir.

Vakaların %30'unda sol tarafta sıklıkla, her iki diafragmada yükselme, sol hemitoraksta daha sık infiltrasyon, plevral effüzyon ve atelektazi, akut pankreatite görülebilen klinik bulgulardır. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) vakaların %20'sinde gelişir ve pankreatitin şiddeti ile korelasyon gösterip kötü prognoz göstergesidir (35).

Taşikardi ve hipotansiyondan ciddi şok kliniği kadar farklı derecelerde kardiyovasküler depresyon gelişebilir. Vakaların %30-40'unda karşılaşılan bu durum; kusma, intralüminal sıvı kaybı, retroperitoneal boşluklara sıvı kaybı ve kanama gibi sıvı kayıpları sonrasında oluşur (36).

Psödokist, ağır pankreatitte %50-55 oranında ortaya çıkar ve bu vakaların %30'unda batın muayenesinde palpable kitle olarak kendini gösterir. Vakaların %2,5-7,5'unda pankreas dokusu içerisinde apse oluşur. Pankreas apsesi %25-35 oranında fatal seyreder; nekroze alanların enfekte olması veya psödokist oluşması sonrasında görülmektedir. Pankreas parankiminde oluşan nekroz, yaygın veya bölgesel, derin veya yüzeysel olabilmektedir (35).

Akut pankreatit atağından yaklaşık 7-9 gün sonra nekrotik doku ortalama %60 steril haldedir. Pankreas parankiminde oluşan pankreas apsesi, ataktan 1-4 hafta sonra ortaya çıkan geç komplikasyondur. Vakaların %75-80'inde lökositüri, proteinüri ve oligüri izlenebilir. Vakaların %20-25'inde akut böbrek yetmezliği oluşabilir; bu vakaların yarısı mortal seyreder. Nekrotizan pankreatitin ölümcül komplikasyon olarak renal kortikal nekroz ve renal ven trombozuna sebep olabileceği bilinmelidir(36).

2.6.1.1.6. TANI

Tanı aşamasında hastanın mevcut şikayetleri ve klinik bulgular ön planda tutulmalıdır. Laboratuvar tetkikleri ve radyolojik incelemeler ile tanı teyit edilir.

Laboratuvar yöntemleri

Amilaz: Basit, hızlı, ucuz ve rahatlıkla bir çok laboratuvar da çalışılabilen serum amilaz incelenmesini önemli hale getirmektedir. Hastaların başlangıçta %75'inde yükselir ve 7-10 günlük zamanda diliminde yüksek kalmaya devam eder. 12-72 saat arasında pik noktasına ulaşır. Amilazın sensitivitesi %76-94 ve spesivitesi %20-60'dır (37). Akut pankreatit atağından on gün sonra amilaz düzeyi yüksek seyrettiğinde pankreatik apse veya psödokist oluşabileceğini düşündürmektedir. Hastalığın prognozu ve amilaz değeri arasında ilişki bulunmamaktadır (37,38).

Lipaz: Serum lipaz değerinin akut pankreatit tanısı konulan vakaların %87'sinde yükseldiği görülmüştür. Amilaz ile karşılaştırıldığında akut pankreatitte özgünlüğü yüksektir. Tanı konulması zor olan vakalarda amilaz değerine göre lipaz değerinin yüksekliği uzun süre yüksek kaldığı için daha duyarlı bir tetkiktir (34).

Diğer parametreler: Kan şekeri, lökosit, karaciğer transaminazlar, alkali fosfataz, total ve direk bilirübin, hematokrit, blood urea nitrogen (BUN), kreatinin düzeyi, C-reaktif peptit (CRP), pankreastan köken alan elastaz, immünoreaktif tripsin, fosfolipaz A₂ ve pankreatik spesifik protein düzeyi yükselir. Akut atağın ilk gününden itibaren akut faz proteinlerinde artış saptanabilir. Prognoz tayininde CRP düzeyi, önemli bir testtir (38).

Radyolojik yöntemler

Pankreatit kliniğinde radyoloji tetkikleri öncelikle tanı konulması, hastalığın şiddeti, komplikasyonlar ve klinik seyrinin tespit edilmesinde kullanılır.

Direkt Grafi: Son zamanlarda güncel tanı yöntemlerine (ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi) rağmen klasik radyoloji tetkiklerinin de akut pankreatitin takindeki rolü oldukça önemlidir (39).

Ultrasonografi (USG): Non-invazif ve ucuz olması, hasta yatağında her zaman yapılması ve gereğinde istenilen sıklıkta tekrarlanabilmesi nedeni ile öncelikle takip için çok avantajlıdır. Pankreas dokusunda büyüme ve ödem, Wirsung kanalında genişleme, ekojenitede azalma, Wirsung kanalında genişleme, psödokist ve apse USG ile tespit edilebilir. Akut pankreatit kliniğinde USG'nin tanı avantajı %70-80 arasındadır (40).

Bilgisayarlı tomografi (BT): Pankreatit tanı aşamasında ve şiddetin derecesinin belirlenmesinde önemli radyolojik tetkiktir. BT; pankreas dokusunu, pankreastaki ödem, pankreas ve etrafındaki inflamasyonu, peripankreatik veya pankreatik sıvı koleksiyonunu, psödokistini ve apseyi kesitsel incelemede rahatlıkla gösterebilir. Komplikasyonların olduğu vakalarda morbidite ve mortalitenin çok fazla olmasından dolayı BT ile komplikasyonların erken saptanması ve evrelendirilmesi, tedavinin belirlenebilmesi için gerekli hale gelmiştir. BT'nin incelenmesi ve sınıflandırmada Balthazar'ın yapmış olduğu radyolojik sınıflandırma vardır (41).

Manyetik rezonans (MR): Non-invazif ve diğer görüntüleme tekniklerine alternatif bir yöntem olarak MR, akut pankreatit tanı ve evreleme aşamasında etkinliği gösterilmiştir. Öncelikle kontrast maddelere (iyotlu) karşı böbrek yetmezliği veya alerji hallerinde tercih edilebilir (42).

Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatikografi (ERCP): Etiyolojisi belirlenmemiş olgularda ERCP ile %30-50 arasında etiyoloji belirlenmektedir. Kolanjit ile aynı zamanda pankreatit kliniği olan vakalarda tedavi için sfinkterotomi yapılması tercih edilebilir (42).

2.6.1.1.7. PROGNOZ

Hastaların büyük bir kısmı (%70-80) ılımlı seyreden ve ilerlemeyen bir klinik gösterirken, az bir kısmında ise (% 20-30) şiddetli ve ölümcül olabilecek bir klinik tablo göstermektedir.

Ranson kriterleri; hastalığın klinik takibini değerlendirmede pratik, bilinen ve en sık tercih edilendir (25). Ranson kriterlerinden başka İmrie (Glasgow) ve APACHE II skorlaması da kullanılmaktadır. Skorum sistemi birbirine göre avantajları olmasına rağmen, hastaneye başvurulmasından itibaren 48. saatte takip değerleri analiz edildiğinde hastalık şiddeti Ranson, İmrie ve APACHE II skorlarında benzer sonuçlar vermiştir (43).

2.6.1.1.8. TEDAVİ

Cerrahi Dışı Tedaviler

Laboratuvar ve klinik değerlendirme sonrasında, uygulanabilecek en etkili tedavi şekli, medikal destek tedavisidir. Destek tedavisinde temel hedef, pankreasın dinlendirilmesi yani pankreasın ekzokrin salgısının durdurulmasıdır (44).

Pankreatitte intravasküler volum kaybı sonrasında sıvı replasmanı-resüsitasyonu önerilmekle birlikte, diüretiklerin tedaviye eklenmemesine dikkat edilmelidir. Pankreatitin klinik takibinde hipokalemi, hipokloremi ve hipokalsemi gibi acilen yerine konulması gerekli elektrolit düzensizlikleri çok sık gözlenebilir, replasmanları uygun şekilde yapılmalıdır (44).

Akut pankreatitte şiddetli ağrı olabilir, narkotik analjezik ihtiyacı olabilir. Steatore oluşmuşsa, ekzokrin salgısında %90 azalma olduğunu işaret eder. Pankreas ekzokrin enzim replasmanı yapılabilir (44).

Pankreatit tedavisinde kullanılan antibiyotikler tedavi amacıyla değil, profilaktik etkisinin olması nedeniyle istenmektedir. Bu sebeple seçilen antibiyotığın profilaktik antibiyoterapi ile uygun olması önerilmektedir. E. Coli, Klebsiella ve Enterobactere enfeksiyonda başlıca ajanlardır. Yapılan çalışmalarda sefuroksim, amfoterisin-B, kolistine sulfat, kinolon grubu ve imipenemin etkin olduğu gösterilmiştir (44-46).

Medikal destek tedavisinin bir amacı da pankreas ekzokrin salgısını azaltmaktır. Pankreasın ekzokrin salgısının baskılanmasında somatostatin, glukagon, kalsitonin, antikolinerjikler, peptid YY ve kolesistokinin reseptör antagonistleri etkilidir (47).

Akut pankreatitin ve komplikasyonlarının tedavisi için askorbik asit, selenyum, likopen ve koenzim Q10 gibi antioksidan ajanların etkinliğini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Katalaz ve süperoksit dismutaz gibi serbest oksijen radikal tutucuları ile allopürinol gibi ksantin oksidaz inhibitörlerinin, deneysel çalışmalarda pankreatit prognozu ve klinik takibi sırasında etkin olduğu açıklanmıştır (48,49).

Cerrahi Tedavi

Pankreatit tedavisi sırasında (komplikasyon haricinde) kabul gören cerrahi endikasyon enfekte nekroz varlığıdır (prognostik değeri en fazla olan faktör).

Şiddetli akut pankreatit olgularının %50'si enfekte olmaktadır. Enfekte alanlar, enfekte nekroz ve/veya pankreatik apse olmaktadır. Nekrotik pankreas dokusunun yaygınlığı ile bağlantılı pankreas dışı yağ dokusunda nekroz ve asit meydana gelmektedir (50).

Ciddi akut pankreatit kliniğinde cerrahi müdahalenin iki hedefi vardır:

- Nekrotik pankreas dokusunun debride edilmesi
- Pankreas ekzokrin sekresyonunun external drenajını sağlamaktır (50).

2.6.1.1.9. KOMPLİKASYONLAR

Komplikasyonları sistemik ve lokal olarak iki başlık altında değerlendirebiliriz. Sistemik komplikasyonlar; sıvı-elektrolit bozukluğu, akut böbrek yetmezliği, hipokalsemi, retinopati, ensefalopati, pulmoner hasar (ARDS), karbonhidrat metabolizma bozuklukları, hematolojik değişiklikler, kardiyovasküler komplikasyonlardır. Lokal komplikasyonlar; akut sıvı koleksiyonu, pankreas nekrozu, akut psödokist ve pankreatik apsedir (51).

2.6.1.2. KRONİK PANKREATİT

Pankreas parankiminde fibrozise ve doku kaybına neden olan, yineleyici özellikte, farklı şiddetlerde kendini gösteren pankreasta inflamasyon odaklarıyla karakterize olan klinik tablodur. Hastalığın ilerleyen aşamalarında pankreas dokusunda fibrozis ve beraberinde pankreas endokrin - ekzokrin yetmezliği meydana gelmektedir (52).

2.7. KULLANILAN AJANLAR

2.7.1. L-ARGINİN

Arginin pozitif yüklü (bazik) R gruplu bir amino asittir. Nötral pH'ta guanidinyum grubu içeren bir proton alıcısı olup, polar özellik taşımakta, proteinlerin

yüzeyinde yerleşmektedir. D ve L arginin olarak var olan iki formundan, proteinlerde bulunana L- arginindir (53).

Noninvaziv akut pankreatit sıçan modeli olan L-Arginin modeli Mizunuma ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Bu modelde yüksek dozda L-Arginin verilerek akut pankreatit oluşturulur. Mortalite oranı %2.5'dir. Arginin'nin akut pankreatite yol açma mekanizması henüz bilinmemektedir (54). Arginin uyarımlı modelin avantajları tekrarlanabilirliği ve selektif doz bağımlı pankreatik asiner hücre nekrozu yapabilmesidir. Arginin'nin etkilerinin doz ve zaman bağımlılığı nedeniyle bu model akut pankreatitin erken ve geç fazlarını araştırmak için çok kullanışlıdır. Daha küçük dozlardaki Arginin'nin akut pankreatitin rejeneratif sürecini karakterize etmekte elverişlidir. Bu model aynı zamanda insülo-asiner aksını değerlendirmede kullanışlıdır. Klinik bir durumda dolaşımsal, pulmoner, renal ve hepatik gibi çoklu organ yetmezliği akut pankreatitin mortalitesini ve morbiditesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle bu model ekstra-pankreatik organ hasarını ve bunun mekanizmalarını araştırmak için de uygun olabilir (55).

2.8. ALFA-TOKOFEROL

Tokoferol, E vitamininin metabolizmadaki aktif formudur. Doğada 8 adet tokoferol bulunmaktadır ve alfa-tokoferol en aktif formudur. Alfa-tokoferol'ün metabolizmada iki önemli görevi bulunur; biri en kuvvetli lipofilik özellikli antioksidan görevi görmek ve diğeriye selenyum metabolizması sırasında önemli rol almaktır. Alfa-tokoferol suda çözünmez, yağ, aseton, etanol, eter ve diğer organik çözücülerde çözünür. Diğer vitaminlerde olduğu gibi yüksek dozda alfa-tokoferol alımı kolaylıkla toksik etkiye neden olmamaktadır (56).

Hücrelerde doymamış yağ asitleri kendiliğinden veya serbest radikallerin etkisiyle rahatlıkla oksitlenmektedir. Böylelikle lipid peroksidasyonuna veya yağ ve proteinlerle kovalent bağ kurarak membran zedelenmesini oluşturur. Antioksidan ajanlar, serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkilerini engellemektedir (57).

Antioksidan ajanlar çeşitli yollardan etki eder. Bu mekanizmalar; ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini bağlayarak nötralize etmek, zincir tepkimelerini engelleyici etkileriyle serbest oksijen radikal salınımına neden olan tepkimeleri

durdurmak, baskılayıcı yollarla protein, lipit ve DNA gibi antioksidan ajanlarla enzimatik olmayan antioksidan maddelerin üretimini sağlamaktır (58).

Alfa-tokoferol'ün rahatlıkla oksitlenme özelliği vardır ve metabolizmadaki görevi çoğunlukla bu özelliğinden dolayıdır. Alfa-tokoferol antioksidan etkinliği ile peroksitleri ve oksijen radikallerini bağlar. Alfa-tokoferol hücrelerin ve organel membranlarının yapısında yer alan lipitlerdeki bu etkisinden dolayı membranları oksidatif hasardan korumaktadır. Bununla birlikte membran stabilitesinin oluşmasını düzenler (59).

Alfa-tokoferol'ün antioksidan etkisi; fenol yapısındaki hidrojen molekülünü, peroksidasyona maruz kalmış çoklu doymamış yağ asitindeki serbest oksijen radikallerine iletebilmesinin sonucunda serbest oksijen radikallerinin zincir tepkimlerini engellemesi şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Alfa-tokoferol'ün antioksidan aktivitesi, birçok antioksidan savunma elemanının yetersiz kaldığı oksijenin yüksek konsantrasyonlara ulaştığı zamanlarda bile etkilidir (60).

Alfa-tokoferol oksidasyona karşı LDL'yi koruyarak plak rüptürünü, trombosit adhezyonu ve vasospazmı azaltır, düz kas hücre proliferasyonunu baskılar ve endotelial hücre devamlılığını sağlar, çözünebilir adhezyon moleküllerinin seviyesini azaltır, monositlerden salınan reaktif oksijen türlerinin ve IL-1 β , IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır (61,62). Siklooksijenaz-2 ve 5-lipoksijenaz yoluyla oluşan inflamatuvar belirteçlerin baskılanmasını sağlar. Hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak yapılan çalışmalar alfa-tokoferol'ün enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında kollajen yıkımını engelleyebileceğini göstermektedir (61). Alfa-tokoferol'ün enfeksiyon, fibrozis, yaşlanma gibi durumlarda dokuda ve serumda proinflamatuvar sitokin düzeyleri üzerine etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (62). Alfa-tokoferol'ün beyin, mide mukozası gibi periodontal doku dışında diğer yapılardaki indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) pozitif hücre sayısını baskılayıcı yönde etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

Çalışma İçin Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (Sayı:2018/78. HADYEK/2018-29 nolu proje) onay alındı. Çalışmamız deney hayvanları etik kurulu kurallarına uygun olarak yapıldı (EK-1).

Çalışma Yapıldığı Yer

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Sürekli Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde yer alan Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi'nde gerçekleştirildi. Laboratuvar ve histopatolojik inceleme deney hayvanları üzerine inceleme yapan özel bir laboratuvarında çalışıldı. Deney maliyeti araştırmacı tarafından karşılandı.

Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Bu çalışmada 12 haftalık, 285-320 gram ağırlığında, 30 adet Sprague Dawley albino erkek sıçan kullanıldı. Çalışma boyunca hayvanlar standart nem, ısı koşullarında (22°C) ve ışık (12 saat gün ışığı / 12 saat karanlık) altında tutuldu. Beslenmede herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın standart rat yemi ve su kullanıldı. Deneye başlamadan önce tüm ratların ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Tüm sıçanlar gruplar halinde ayrı kafeslerde tutuldu.

Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Sıçanlar rastgele seçimle 4 gruba ayrıldı.

- Grup 1 (n=6) Kontrol grubu (Sham grubu)
- Grup 2 (n=8) Akut pankreatit grubu
- Grup 3 (n=8) Düşük doz alfa-tokoferol grubu
- Grup 4 (n=8) Yüksek doz alfa-tokoferol grubu

Deney gruplarındaki sıçan sayısı belirlenirken kontrol grubundaki sıçan sayısı etik kurulu tarafından 6 olarak belirlendi.

Deney modeli ve uygulanması

Bu çalışmada, Mizunuma ve ark. tarafından geliştirilen yüksek miktarda amino asidinin (arginin) intraperitoneal (i.p.) olarak verilmesi sonrasında oluşan akut pankreatit modeli kullanıldı (54). Deneysel pankreatit modelinde yüksek miktarda amino asit enjeksiyonundan sonra 24 saat içerisinde pankreas dokusunda ve laboratuvar değerlerinde değişiklikler olduğu; 72 saat sonra laboratuvar ve histopatolojik değişikliklerin pankreatit kliniğini yansıttığı belirlenmiştir. Bu çalışmada da deneysel pankreatit modeli oluşturulduktan 72 saat sonra laboratuvar ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Gruplar rastgele ayrıldı. Aynı gruptaki sıçanlar aynı kafeste tutuldu. Tüm sıçanların istenen yaş ve ağırlıkta olduğu kontrol edildi, kayıt altına alındı.

Grup 1 (kontrol grubu)'e 5 cc serum fizyolojik batin sağ alt kadrardan i.p. verildi.

Grup 2 yani akut pankreatit grubuna; 5 g/kg L-Arginin batin sağ alt kadrardan i.p. verilerek deneysel pankreatit modeli oluşturuldu.

Grup 3 yani düşük doz alfa-tokoferol grubuna, L-arginin ile deneysel pankreatit modeli oluşturmada otuz (30) dakika önce 200 mg/kg alfa-tokoferol batin sol alt kadrardan i.p. verildi. Alfa-tokoferol enjeksiyonundan otuz (30) dakika sonra 5 g/kg L-Arginin batin sağ alt kadrardan i.p. verilerek deneysel pankreatit modeli oluşturuldu.

Grup 4 yani yüksek doz alfa-tokoferol grubuna, L-arginin ile deneysel pankreatit modeli oluşturmada otuz (30) dakika önce 400 mg/kg alfa-tokoferol batin sol alt kadrardan i.p. verildi. Alfa-tokoferol enjeksiyonundan otuz (30) dakika sonra 5 g/kg L-Arginin batin sağ alt kadrardan i.p. verilerek deneysel pankreatit modeli oluşturuldu.

Deney takip süresi boyunca hayvanlarda anormal davranış görülmedi ve ölen hayvan olmadı. Tüm sıçanlara i.p. verilen sıvı miktarını sabit tutmak amacıyla her sıçana 5 cc sıvı verilmiştir. Grup 2, 3 ve 4'te toplam verilen i.p. ajan (L-arginin ve

alfa-tokoferol) miktarı (cc) hesaplandı; 5 cc'den az olduğu görüldü ve serum fizyolojik ekleyerek 5 cc'ye tamamlandı.

Grup 2, 3 ve 4'te L-arginin ile deneysel pankreatit modeli oluşturulduktan 72 saat sonra deney sonlandırıldı. Yetmiş ikinci (72.) saatin sonunda sıçanlar gruplar halinde deney hayvanları laboratuvarının içindeki ameliyat odasına alındı.

Anestezi amaçlı 90 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazin i.p. verildi. Anestezi kontrolü yapıldıktan sonra sıçanların batin bölgesi tıraş edildi. Ameliyat masasına yapıştırıcı bantlar ile tespit edildikten batin bölgesi antiseptik solusyon ile silindi. Ameliyat örtüsü ile batin sahası kapatıldı. Batin orta hattın yapılan kesi ile açıldı. Duodenum ve komşuluğundaki pankreas dokusu bulundu. Keskin diseksiyon ile pankreas dokusunun tamamı çıkarıldı. Histopatolojik inceleme için alınan pankreas dokusu, 10 katından fazla olacak %10'luk formaldehit içerisinde konuldu. Batin orta hat kesisi 2.0 prolene ile kapatıldı.

Sıçan ameliyat masasında iken intrakardiyak yöntemle 10 cc kan alındı. Kan örneği inceleme için jelli tüpe alındı ve 20-30 dakika bekletildikten sonra 4000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Dekapitasyon ile sıçan kurban edildi ve tıbbi atık olarak paketlenildi. Bu işlemler sırayla tüm sıçanlara uygulandı. Sıçanlardan alınan numuneler aynı gün çalışılmak üzere gerekli laboratuvarlara uygun şartlar altında taşındı (Şekil 1, 2).

Gruplara Verilen İlaçlar ve Veriliş Yolu

	Serum Fizyolojik	L-Arginin	Alfa-tokoferol	Veriliş yolu
Grup I	5 cc	-	-	i.p.
Grup II	-	5 g/kg	-	i.p.
Grup III	-	5 g/kg	200 mg/kg	i.p.
Grup IV	-	5 g/kg	400 mg/kg	i.p.

Tablo 1. Gruplara verilen ilaçlar ve veriliş yolu (i.p.: intraperitoneal)

Deney Protokolü

Grup I: İ.p. 5 cc serum fizyolojik (%0,9 NaCl) verildi.

Grup II: Akut pankreatit modeli oluşturmak üzere i.p. olarak 5 g/kg L-Arginin enjekte edildi.

Grup III: Düşük doz alfa-tokoferol grubuna, deneysel pankreatit modeli oluşturmada 30 dk önce 200 mg/kg alfa-tokoferol i.p. enjekte edildi, sonrasında akut pankreatit modeli oluşturmak için 5 g/kg L-Arginin i.p. enjeksiyonu yapıldı.

Grup IV: Yüksek doz alfa-tokoferol grubuna, deneysel pankreatit modeli oluşturmada 30 dk önce 400 mg/kg alfa-tokoferol i.p. enjekte edildi, sonrasında akut pankreatit modeli oluşturmak için 5 g/kg L-Arginin i.p. enjeksiyonu yapıldı.

Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

L-arginin Sigma–Aldrich, St. Louis, ABD firmasından ve Alfa-tokoferol Farmalas İlaç Sanayi Ltd. Şti. İstanbul, Türkiye firmasından temin edildi. Anestezi vermek amacıyla kullanılan Xylazin Alfasan International B.V. Woerden, Hollanda firmasından ve Ketamin Pfizer İlaçları Ltd. Şti. İstanbul, Türkiye firmasından temin edildi. Serum fizyolojik (%0.9 NaCl) Incpharma İlaç Sanayi Ltd. Şti İstanbul, Türkiye firmasından temin edildi.

Doku ve Kan Örneklerinin Alınması

Tüm sıçanlar, grup 2, 3 ve 4'teki sıçanlara L-arginin indüksiyonu ile deneysel pankreatit oluşturulmasından itibaren 72 saat sonra deney hayvanları laboratuvarının içerisindeki ameliyat odasına alındı. 90 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazin i.p. verilerek anestezi sağlandı. Uygun koşullar altında laparotomi sonrası pankreas doku örneği alındı. İntrakardiyak yöntemle 10 cc kan alındı. Kan ve doku örneği alındıktan sonra sıçanlar dekapitasyon ile kurban edildi.

Alınan kan örnekleri jelli tüplere alındıktan sonra 18 – 22 °C'de saklanarak, ideal şartlar altında laboratuara taşındı. Histopatolojik inceleme için her bir sıçandan alınan pankreas doku örnekleri patoloji laboratuvarına gönderildi (Şekil 1,2).

Labarotuar İnceleme

Alınan kan örnekleri 20-30 dakika bekletildikten sonra 10 dakika - 4000 devirde santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum elde edildi ve ayrıldı. Serum örnekleri +2 ile +8 derece ortamda olacak şekilde transportu sağlanıp aynı gün çalışıldı.

Pankreas inflamasyonu sırasında ve sonrasında biyokimyasal parametrelerden amilaz, lipaz, CRP'nin yükseldiğini; serum sitokinlerinden IL-1 β , IL-6 ve TNF-alfa yükseldiğini gösterilmiştir (28, 51, 54). Bu çalışmada da bu bilgiler ışığında bu parametrelerle çalışılması tercih edildi.

Amilaz ölçümü: Reaktif olarak hazır olan amilaz rat Enzyme Immunoassay (ELISA) kiti kullanıldı. Ölçüm için kantitatif sandviç enzim immünoassay yöntemi kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda biotek marka ELX800 cihazında ölçüldü.

Lipaz ölçümü: Reaktif olarak hazır olan Pancreatic lipase rat ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm için kantitatif sandviç enzim immünoassay yöntemi kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda biotek marka ELX800 cihazında ölçüldü.

CRP ölçümü: Reaktif olarak hazır olan CRP rat ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm için kantitatif sandviç enzim immünoassay yöntemi kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda biotek marka ELX800 cihazında ölçüldü.

IL-1 β ölçümü: Reaktif olarak hazır olan IL-1 β rat ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm için kantitatif enzim immünoassay yöntemi kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda biotek marka ELX800 cihazında ölçüldü.

IL-6 ölçümü: Reaktif olarak hazır olan IL-6 rat ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm için kantitatif enzim immünoassay yöntemi kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda biotek marka ELX800 cihazında ölçüldü.

TNF-alfa Ölçümü: Reaktif olarak hazır olan TNF alpha rat ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm için kantitatif enzim immünoassay yöntemi kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda biotek marka ELX800 cihazında ölçüldü.

Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik değerlendirmeler patoloji laboratuvarında tek taraflı körleme yöntemine göre tek patoloji uzmanı tarafından incelendi. Pankreas doku örnekleri formaldehit (%10 konsantrasyonda) solüsyonunda fiksasyon sağlandıktan sonra sonra parafin kesitler alındı. Parafin bloklara gömülen pankreas doku örneklerinden 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen Eozin (HE) ile boyanan örnekler, ışık mikroskobu altında incelendi. Pankreas dokusu için ödem, asiner nekroz, hemoraji, peripankreatik yağ nekrozu, fibrozis, vakuolizasyon ve inflamatuvar hücre oranı Schimidet ve ark. tanımladığı skorlamaya göre değerlendirildi (64) (tablo 2). Ödem ve hemoraji yerleşimine göre, inflamatuvar hücre (lökosit infiltrasyonu), asiner nekroz, peripankreatik yağ nekrozu, asiner vakuolizasyon ve fibrozis etkilenen lobül sayısına göre derecelendirildi. Kriterler 0 – 4 arasında derecelendirildi.

Hazırlanan preparatlar Olympus BX50 tipi binoküler ışık mikroskobu ile incelendi ve farklı büyütmelelerde fotoğrafları çekildi.

Biyoistatistiksel değerlendirme

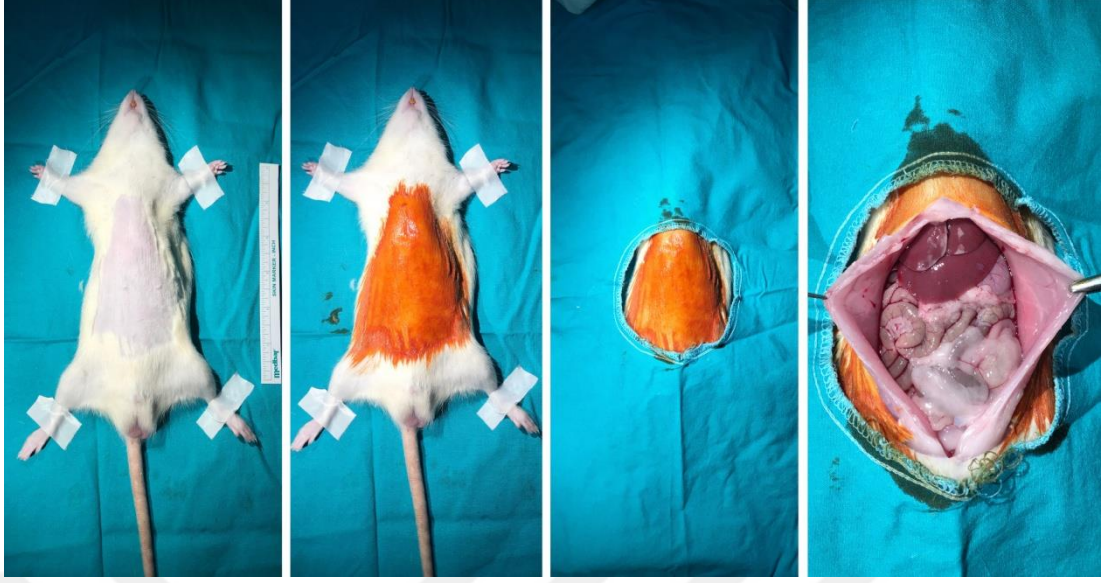
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistik analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis ve Chi Square testi kullanıldı. Analiz sonrası sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Schmidt Histopatolojik Skorlama Kriterleri

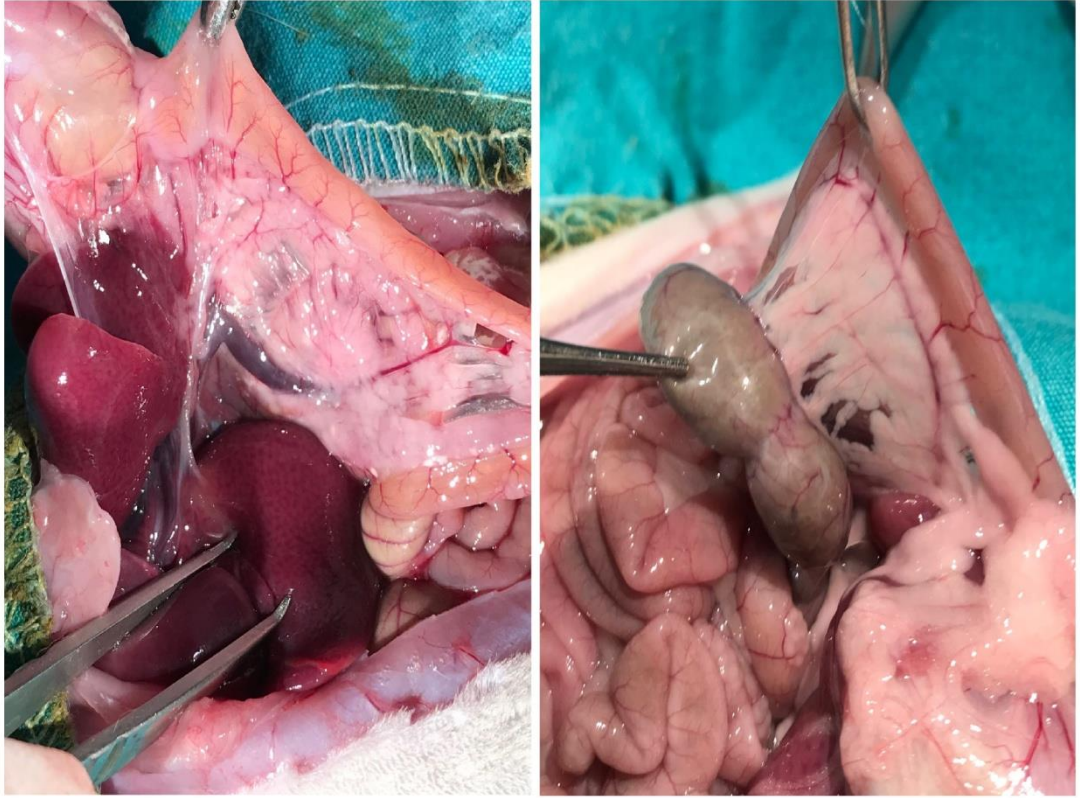
Ödem		Hemoraji ve yağ nekrozu	
0	Yok	0	Yok
0,5	İnterlobuler alanda fokal genişleme	0,5	1 odak
1	İnterlobuler alanda diffüz genişleme	1	2 odak
1,5	1 ile aynı + interlobuler alanda fokal genişleme	1,5	3 odak
2	1 ile aynı + interlobuler alanda diffüz genişleme	2	4 odak
2,5	2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında fokal genişleme	2,5	5 odak
3	2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında diffüz genişleme	3	6 odak
3,5	3 ile aynı + interselüler boşlukta fokal genişleme	3,5	7 odak
4	3 ile aynı + interselüler boşlukta diffüz genişleme	4	>7 odak

Asiner Nekroz		İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon	
0	Yok	0	0-1 intralobuler veya perivasküler lökosit
0,5	1-4 nekrotik hücrede fokal tutulum	0,5	2-5 intralobuler veya perivasküler lökosit
1	1-4 nekrotik hücrede diffüz tutulum	1	6-10 intralobuler veya perivasküler lökosit
1,5	1 ile aynı + 5-10 nekrotik hücrede fokal tutulum	1,5	11-15 intralobuler veya perivasküler lökosit
2	5-10 nekrotik hücrede diffüz tutulum	2	16-20 intralobuler veya perivasküler lökosit
2,5	2 ile aynı + 11-16 nekrotik hücrede fokal tutulum	2,5	21-25 intralobuler veya perivasküler lökosit
3	11-16 nekrotik hücrede diffüz tutulum (birleşik nekroz odağı)	3	26-30 intralobuler veya perivasküler lökosit
3,5	3 ile aynı + >16 nekrotik hücrede fokal tutulum	3,5	>30 lökosit ya da fokal apseleşme
4	>16 nekrotik hücrede diffüz tutulum (yaygın birleşik nekroz)	4	>35 lökosit ya da fokal apseleşme

Tablo 2. Schmidt Histopatolojik Skorlama Kriterleri (1992) (64).



Şekil 1: Pankreas doku örneği alınırken uygulanan basamaklar



Şekil 2: Duodenum mezosunda yerleşim gösteren pankreas (Üstten ve alttan görüntüsü)

4. BULGULAR

Çalışmada deney hayvanları ile ilgili standart şartlara ideal düzeyde uyuldu. Öngörülen standart şartlardan sapma olmadı. Deney hayvanları gruplara rastgele olarak dağıtıldı. Deney sırasında ölen hayvan olmadı.

Bu çalışmada L-arginin 5 gr/kg i.p. tek doz enjeksiyonu ile pankreatit oluşturulması planlanan 24 sıçanın (Grup 2, 3 ve 4) tümünde pankreatit oluşturulduğu histopatolojik ve laboratuvar parametreleri ile olarak ortaya konuldu.

Grupların ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,241$) (tablo 3).

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Ağırlık (gr)	297,67 ± 13,64	293,88 ± 17,57	300,63 ± 11,78	304 ± 12,32	0,241

Tablo 3. Grupların ağırlık ortalamaları (p değeri, Kruskal-Wallis testi)

Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları

Amilaz, lipaz, IL-1 β , IL-6, TNF-alfa ve CRP parametreleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (tablo 4).

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Amilaz	349,65 ± 30,90	2620,58 ± 102,11	2005,62 ± 77,51	2007,9 ± 59,62	0,01
Lipaz	6,85 ± 1,80	192,38 ± 17,11	119,16 ± 13,51	88,79 ± 9,17	0,001
IL-1 β	16,5067 ± 1,65	47,28 ± 4,03	41,18 ± 2,45	40,42 ± 2,22	0,001
IL-6	12,15 ± 1,99	54,79 ± 6,31	36,09 ± 6,35	28,29 ± 7,06	0,001
TNF-alfa	6,51 ± 0,72	36,83 ± 3,31	23,20 ± 1,61	19,71 ± 1,49	0,001
CRP	73,23 ± 13,62	451,98 ± 61,10	311,81 ± 18,29	289,17 ± 31,02	0,001

Tablo 4. Grupların kan değerleri ortalamaları (p değeri, Kruskal-Wallis testi)

	Amilaz	Lipaz	IL-1β	IL-6	TNF-alfa	CRP
Grup 1 / Grup 2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Grup 1 / Grup 3	0,001	0,001	0,01	0,001	0,001	0,01
Grup 1 / Grup 4	0,001	0,001	0,01	0,01	0,001	0,01
Grup 2 / Grup 3	0,001	0,001	0,007	0,001	0,001	0,001
Grup 2 / Grup 4	0,001	0,001	0,002	0,001	0,001	0,001
Grup 3 / Grup 4	0,93	0,01	0,798	0,038	0,002	0,161

Tablo 5. Grupların kendi arasında laboratuvar sonuçlarının karşılıklı değerlendirilmesi
(p değeri, Mann-Whitney U testi)

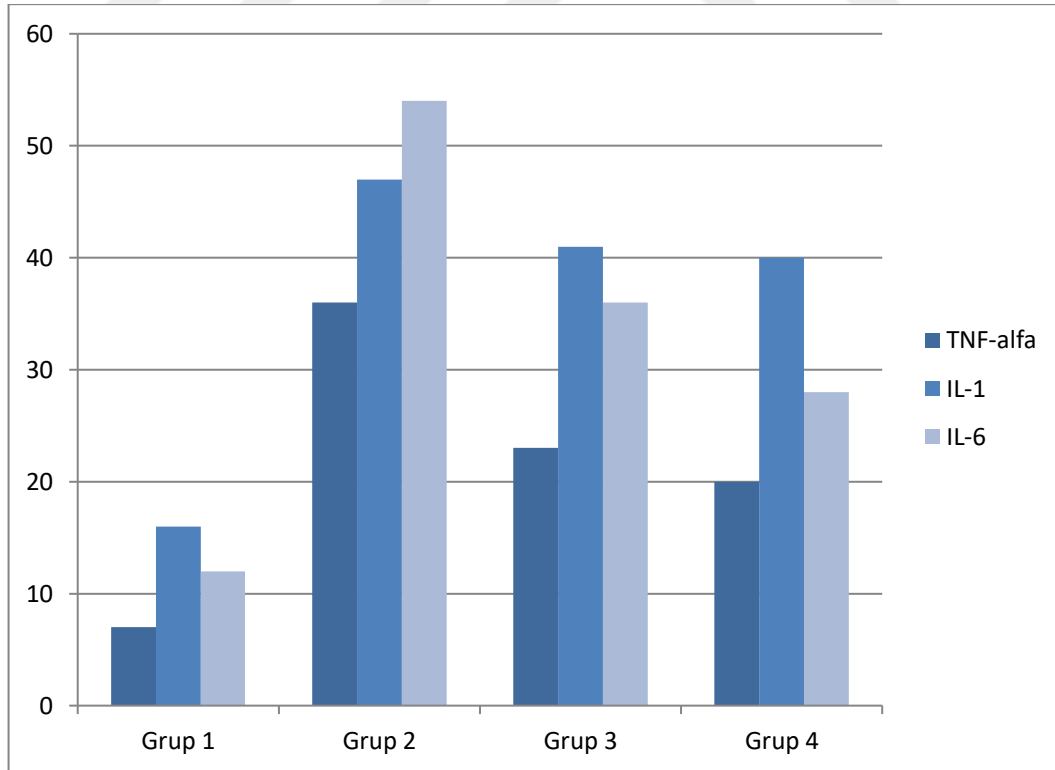
Grupların amilaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,01$) (tablo 4). Grup 1'in amilaz ortalaması grup 2, grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) (tablo 5). Grup 2'nin amilaz ortalaması grup 3 ve grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$) (tablo 5). Grup 3 ile Grup 4 arasında amilaz ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi ($p=0,93$) (tablo 5, grafik 2).

Grupların lipaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 4). Grup 1'in lipaz ortalaması grup 2, grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) (tablo 5). Grup 2'nin lipaz ortalaması grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$) (tablo 5). Grup 3'ün lipaz ortalaması grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu ($p<0,01$) (tablo 5, grafik 2).

Grupların IL-1 β ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 4). Grup 1'in IL-1 β ortalaması grup 2, grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,01$) (tablo 5). Grup 2'nin IL-1 β ortalaması grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$; $p=0,002$) (tablo 5). Grup 3 ile Grup 4 arasında IL-1 β ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi ($p=0,798$) (tablo 5, grafik 4).

Grupların IL-6 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 4). Grup 1'in IL-6 ortalaması grup 2, grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,01$) (tablo 5). Grup 2'nin IL-6 ortalaması grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$) (tablo 5). Grup 3'ün IL-6 ortalaması grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu ($p=0,038$) (tablo 5, grafik 5).

Grupların TNF-alfa ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 4). Grup 1'in TNF-alfa ortalaması grup 2, grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) (tablo 5). Grup 2'nin TNF-alfa ortalaması grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$) (tablo 5). Grup 3'ün TNF-alfa ortalaması grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu ($p=0,002$) (tablo 5, grafik 1,6).



Grafik 1. Gruplara göre IL-1 β , IL-6 ve TNF-alfa dağılımı.

Grupların CRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 4). Grup 1'in CRP ortalaması grup 2, grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,01$) (tablo 5). Grup 2'nin CRP ortalaması grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$) (tablo 5). Grup 3 ile Grup 4 arasında CRP ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,161$) (tablo 5, grafik 3).

Histopatolojik Bulguların Dağılımı

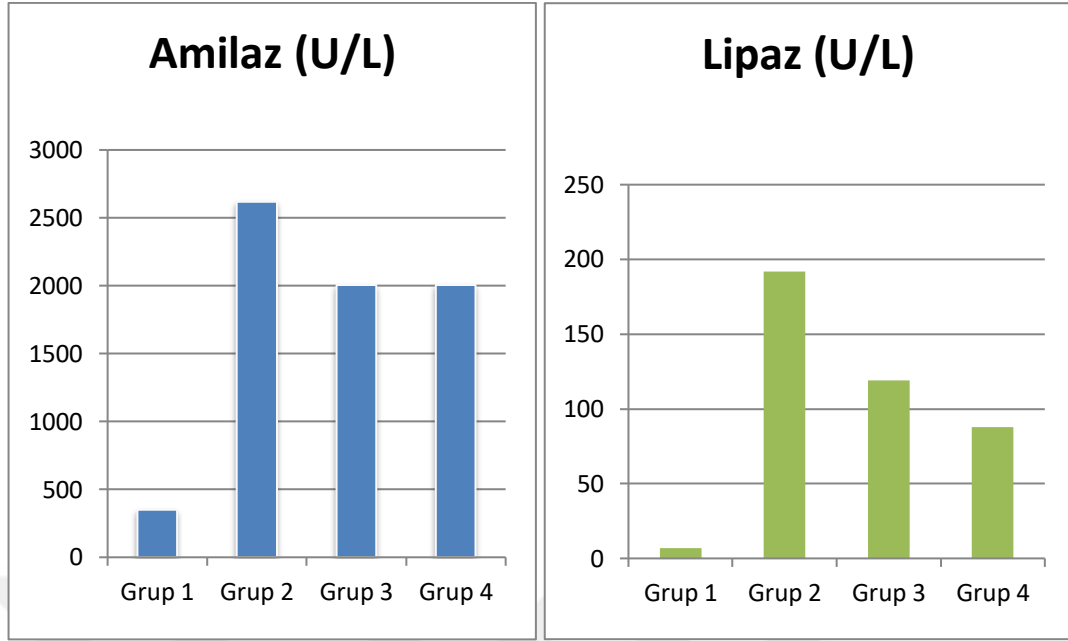
Histopatolojik inceleme sırasında grup 1'de ödem görülmedi. Grup 2'de ödem skoru bir sıçanda 0, üç sıçanda 1 ve dört sıçanda 4 olarak saptandı. Grup 3'te ödem skoru iki sıçanda 0, dört sıçanda 0,5 ve iki sıçanda 3,5 olarak saptandı. Grup 4'te ödem skoru dört sıçanda 0 ve dört sıçanda 4 olarak saptandı (grafik 7).

Grup 1, 3 ve 4'te asiner nekroz görülmedi. Grup 2'de dört sıçanda asiner nekroz görülmez iken asiner nekroz skoru 0,5 – 2,5 – 3 – 3,5 olan birer sıçan saptandı (grafik 7).

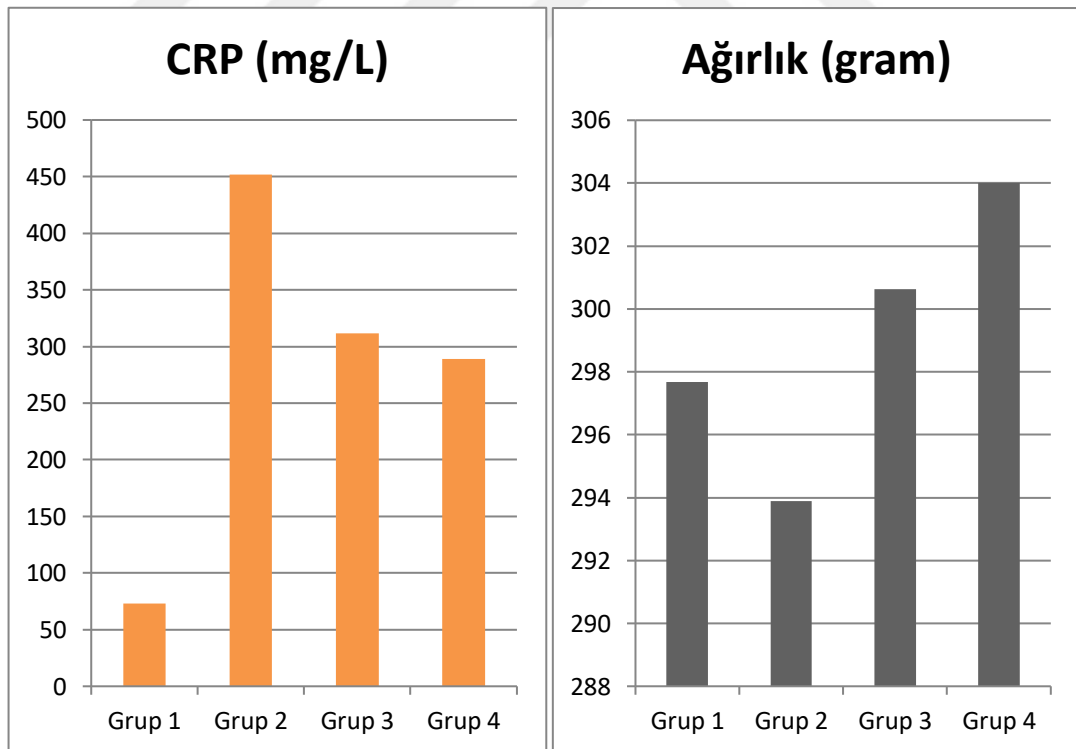
Grup 1'de hemoraji görülmedi. Grup 2'de hemoraji skoru 0 olan beş sıçan ve 1, 2 ve 3 olan birer sıçan saptandı. Grup 3'te hemoraji skoru iki sıçanda 0, üç sıçanda 1, bir sıçanda 2 ve iki sıçanda 3 olarak saptandı. Grup 4'te hemoraji skoru beş sıçanda 0, bir sıçanda 0,5 ve iki sıçanda 1 olarak saptandı (grafik 8).

Grup 1, 3 ve 4'te yağ nekrozu görülmedi. Grup 2'de altı sıçanda yağ nekrozu görülmez iken iki sıçanda yağ nekroz skoru 0,5 olarak saptandı.

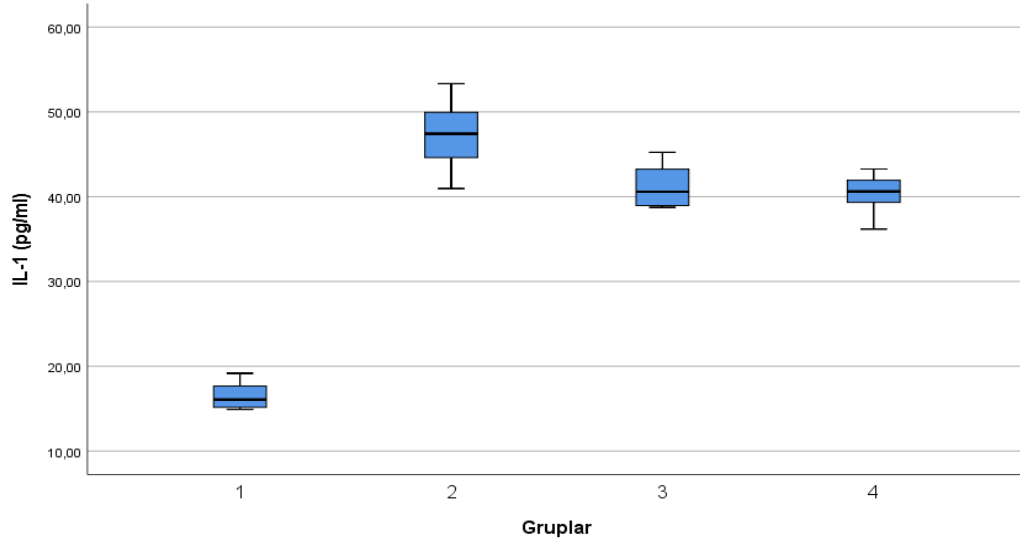
Grup 1'de inflamatuvar infiltrasyon ve perivasküler inflamasyon görülmemiştir. Grup 2'de inflamasyon skoru bir sıçanda 0, üç sıçanda 0,5 ve dört sıçanda 4 olarak saptandı. Grup 3'te inflamasyon skoru dört sıçanda 0, bir sıçanda 1,5, bir sıçanda 2 ve iki sıçanda 2,5 saptandı. Grup 4'te inflamasyon skoru altı sıçanda 0, bir sıçanda 0,5 ve bir sıçanda da 1,5 olarak saptandı (grafik 8).



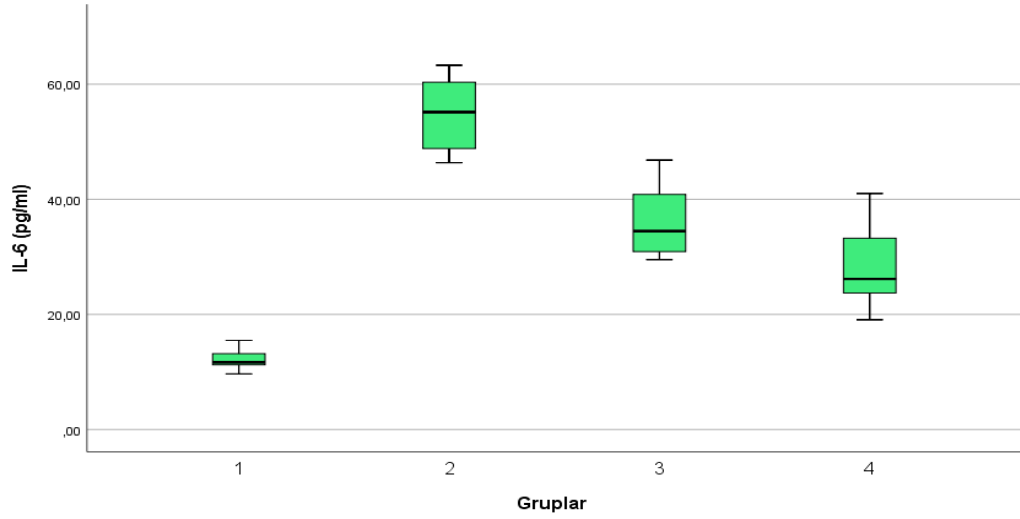
Grafik 2. Gruplara göre amilaz ve lipaz dağılımı



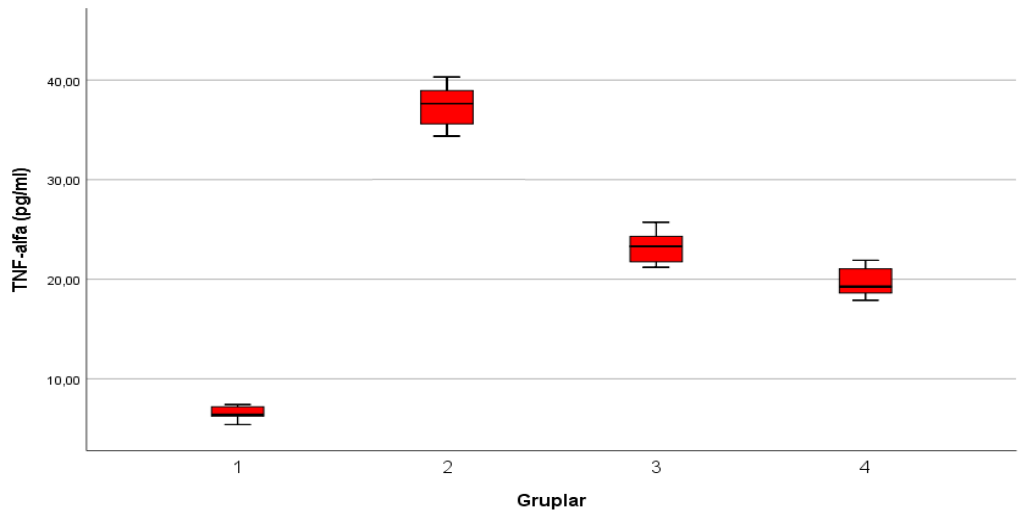
Grafik 3. Gruplara göre CRP ve ağırlık dağılımı



Grafik 4. Grupların IL-1 β dağılımı ($p<0,001$ Kruskal-Wallis testi)



Grafik 5. Grupların IL-6 dağılımı ($p<0,001$ Kruskal-Wallis testi)



Grafik 6. Grupların TNF-alfa dağılımı ($p<0,001$ Kruskal-Wallis testi)

Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Histopatolojik inceleme sırasında Schmidt kriterlerinde yer alan asiner nekrozu, ödem, hemoraji, yağ nekrozu, inflamatuvar infiltrasyon ve perivasküler inflamasyon değerlendirildiğinde; ödem ($p<0,001$) ve inflamasyon ($p=0,007$) skorunda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (tablo 6).

	P değeri
Ödem	0,001
Asiner nekroz	0,392
Hemoraji	0,317
Yağ Nekrozu	0,117
İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon	0,007

Tablo 6. Gruplar arası patoloji skoruna göre farklar (p değeri, Chi-Square testi)

	Ödem	Asiner Nekroz	Hemoraji	Yağ Nekrozu	İnflamasyon
Grup 1 / Grup 2	0,005	0,38	0,413	0,186	0,005
Grup 1 / Grup 3	0,019	a	0,049	B	0,241
Grup 1 / Grup 4	0,04	a	0,239	B	0,417
Grup 2 / Grup 3	0,01	0,255	0,454	0,131	0,025
Grup 2 / Grup 4	0,005	0,255	0,504	0,131	0,023
Grup 3 / Grup 4	0,264	a	0,241	B	0,355

a Asiner nekroz değeri sabit olduğu için hiçbir istatistik hesaplanmamıştır.

b Yağ nekroz değeri sabit olduğu için hiçbir istatistik hesaplanmamıştır.

Tablo 7. Grupların patoloji skoruna göre karşılıklı değerlendirilmesi (p değeri, Chi-Square testi)

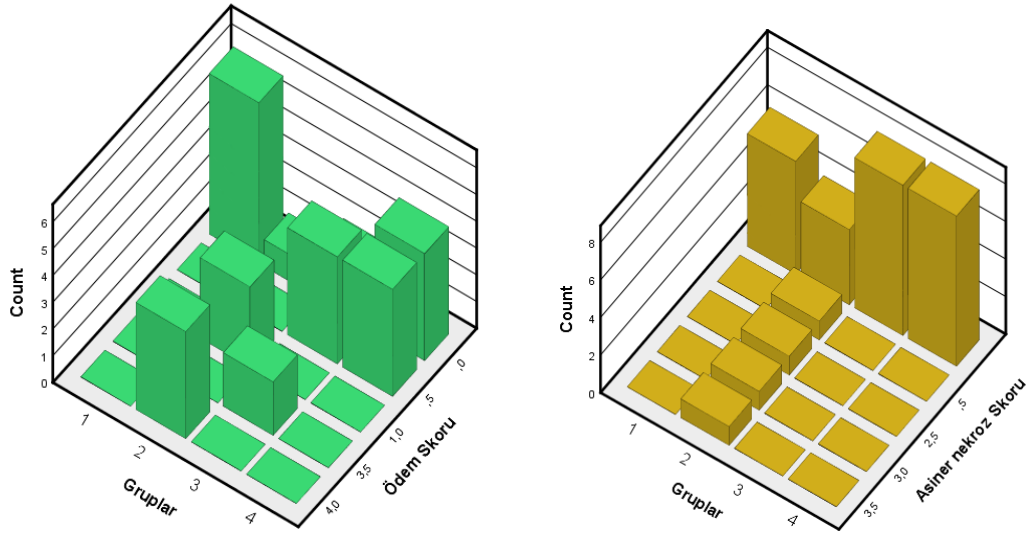
Grupların ödem skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) (tablo 6). Grup 1'in ödem skoru ortalaması grup 2, grup 3 ve grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,005$; $p=0,019$; $p=0,04$) (tablo 7). Grup 2'nin ödem skoru ortalaması grup 3 ve grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,01$, $p=0,005$); diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,264$) (tablo 7, grafik 7, şekil 3,4,6).

Grupların asiner nekroz skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,392$) (tablo 6). Grup 1'in asiner nekroz skoru ortalaması grup 2'den istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($p=0,38$) (tablo 7). Grup 1, grup 3 ve grup 4 asiner nekroz değeri sabit olduğu için hiçbir istatistik hesaplanmadı (gruplarda asiner nekroz: 0) (tablo 7). Grup 2'nin asiner nekroz skoru ortalaması grup 3 ve grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,255$; $p=0,255$) (tablo 7). Grup 3 ve grup 4'de asiner nekroz değeri sabit olduğu için hiçbir istatistik hesaplanmadı (gruplarda asiner nekroz: 0) (tablo 7, grafik 7).

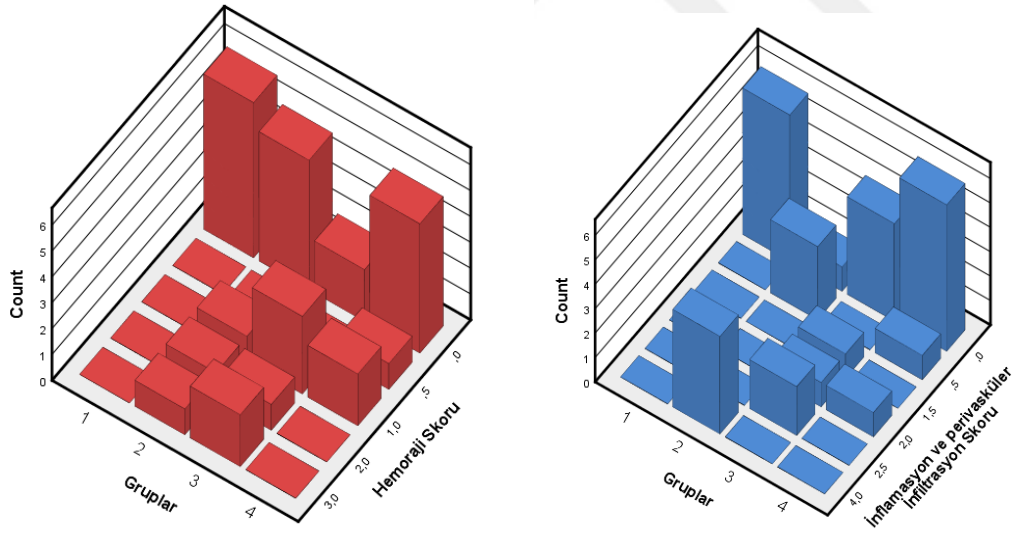
Grupların hemoraji skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p=0,317$) (tablo 6). Grup 1'in hemoraji skoru ortalaması grup 2 ve grup 4'den istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,413$, $p=0,239$); grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,049$) (tablo 7). Grup 2'in hemoraji skoru ortalaması grup 3 ve grup 4'den istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,454$, $p=0,504$) (tablo 7). Grup 3 ve 4 arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0,241$) (tablo 7, grafik 8, şekil 7).

Grupların yağ nekroz skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,117$) (tablo 6). Grup 1'in yağ nekroz skoru ortalaması grup 2'den istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p=0,186$) (tablo 7). Grup 1, grup 3 ve grup 4 yağ nekrozu değeri sabit olduğu için hiçbir istatistik hesaplanmadı (gruplarda yağ nekrozu: 0) (tablo 7). Grup 2'nin yağ nekroz skoru ortalaması grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,131$; $p=0,131$) (tablo 7). Grup 3 ve grup 4'te yağ nekrozu değeri sabit olduğu için hiçbir istatistik hesaplanmadı (gruplarda yağ nekrozu: 0) (tablo 7, şekil 6,8).

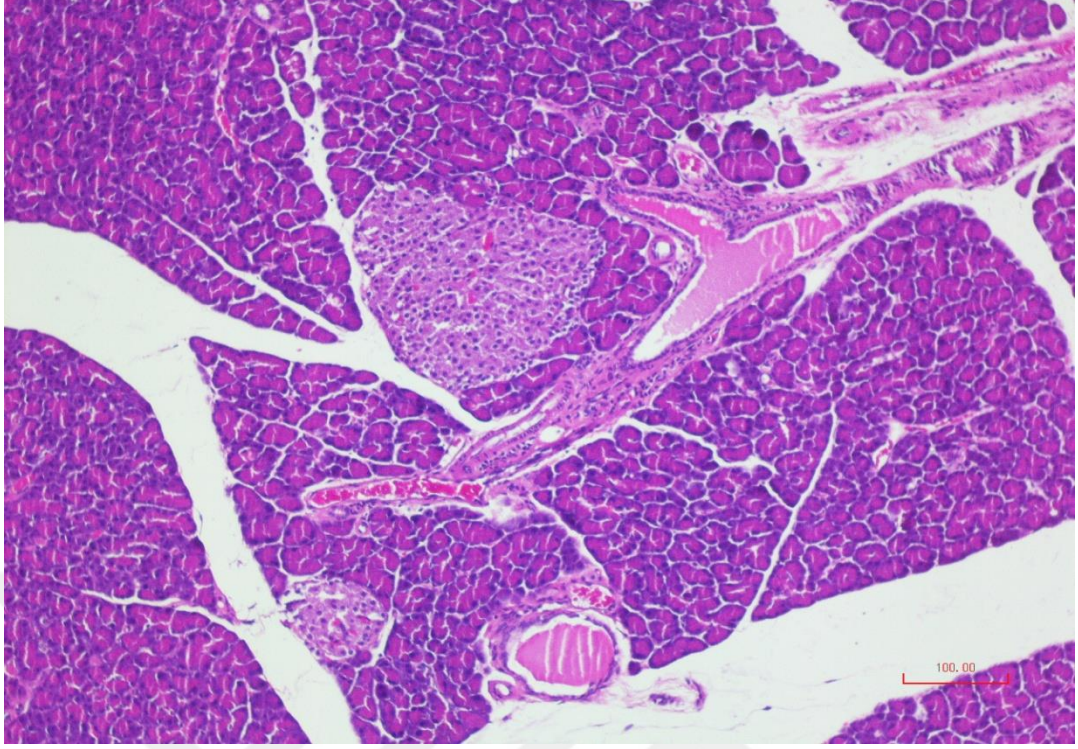
Grupların inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,007$) (tablo 6). Grup 1'in inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skoru ortalaması grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,005$), grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,241$ $p=0,417$) (tablo 7). Grup 2'nin inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skoru ortalaması grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,025$; $p=0,023$), diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,355$) (tablo 7, grafik 8, şekil 5,9,10).



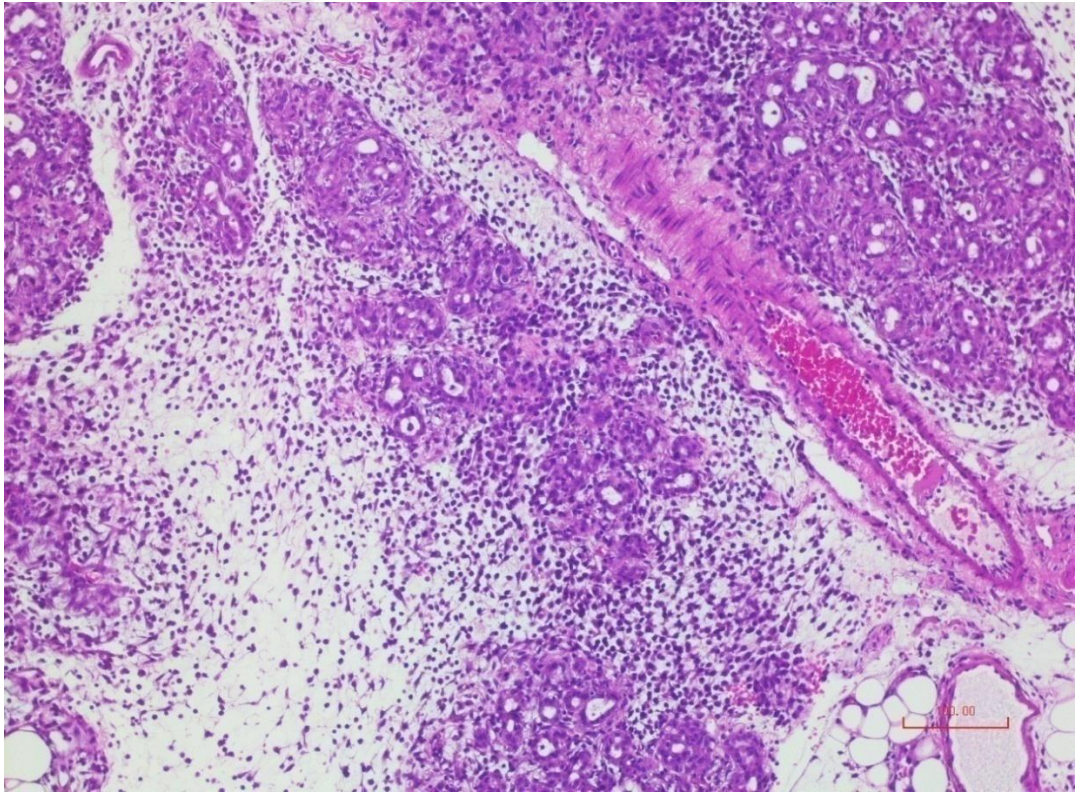
Grafik 7. Grupların ödem ve asiner nekroz dağılımı



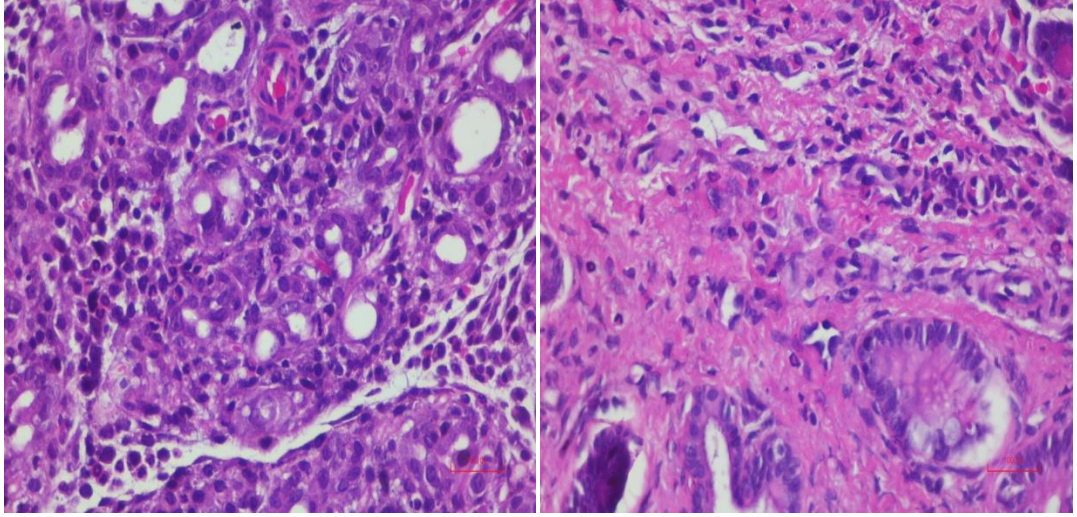
Grafik 8. Grupların hemoraji ve inflamasyon dağılımı



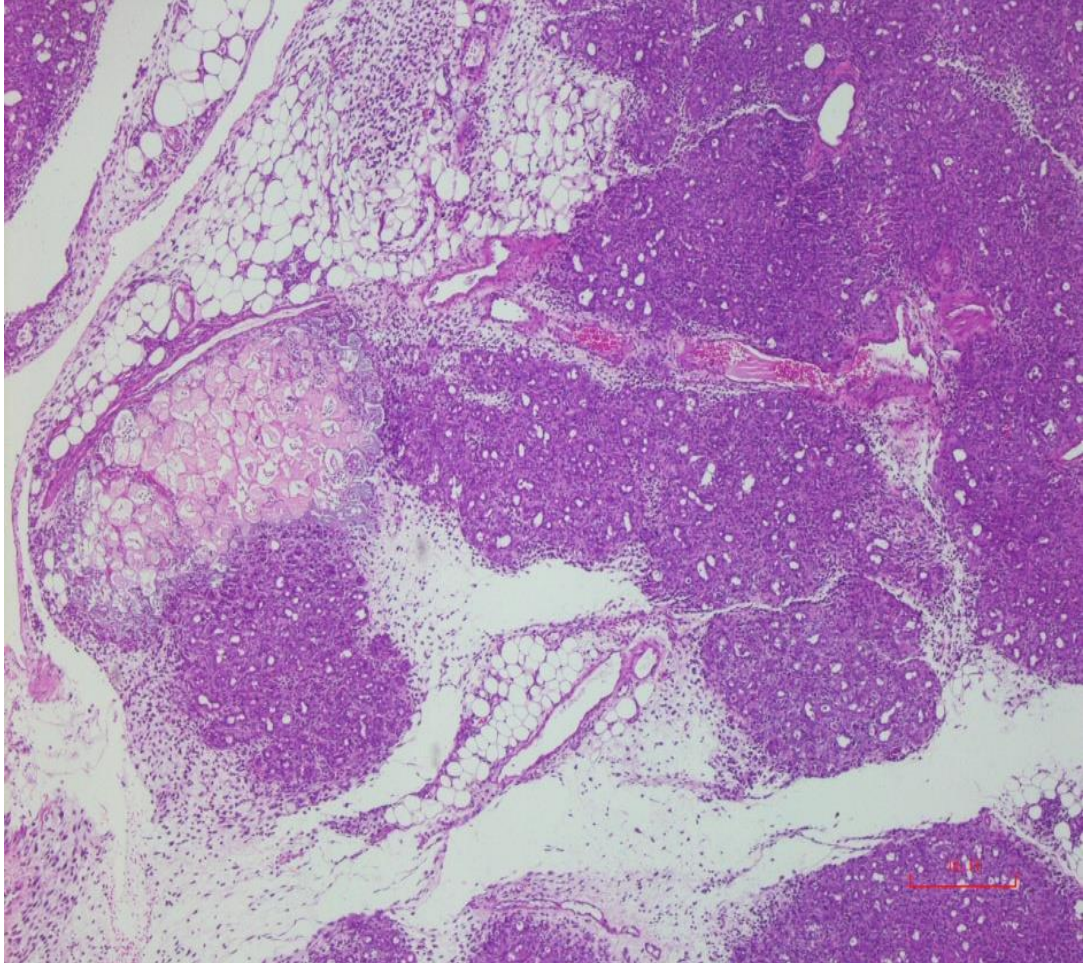
Şekil 3: Düzenli yapıda pankreas asinusleri ve langerhans adacıkları
(40X büyütme, Grup 1. Kontrol grubu)



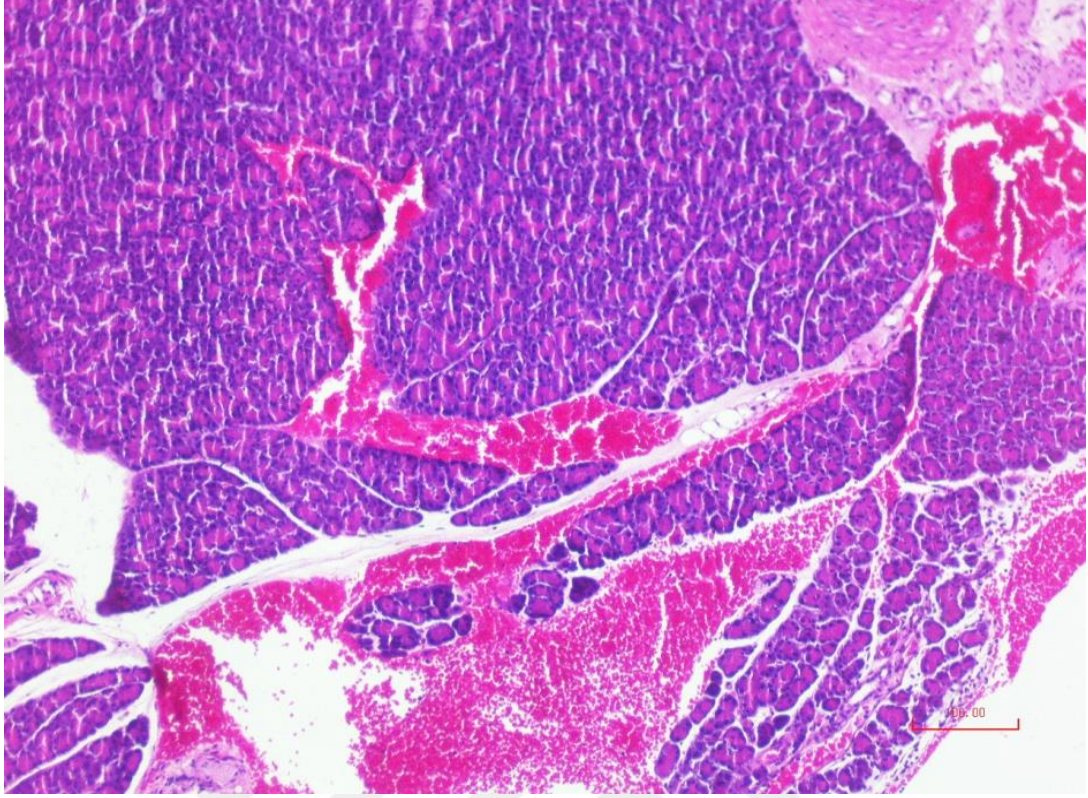
Şekil 4: İnterlobuler ödem ve intralobuler PMNL infiltrasyonu
(100X büyütme, Grup 2. Akut pankreatit grubu)



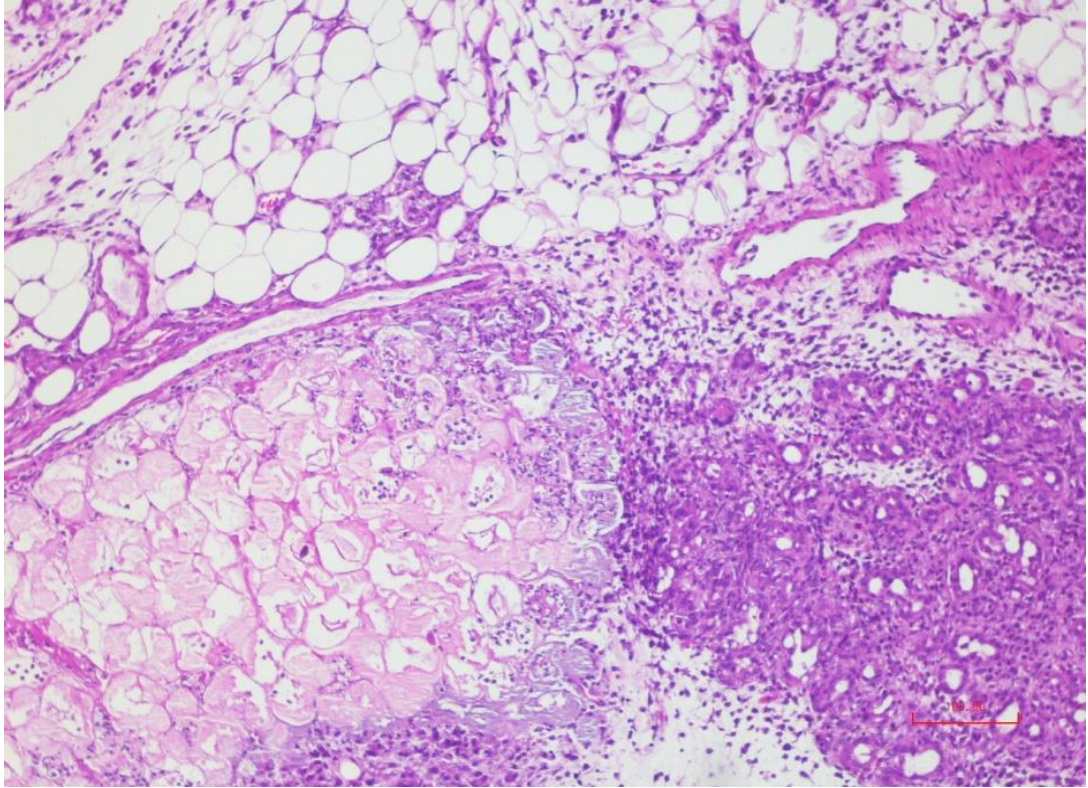
Şekil 5: Lobuluslar arası infiltrasyon (400X büyütme, Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılması)



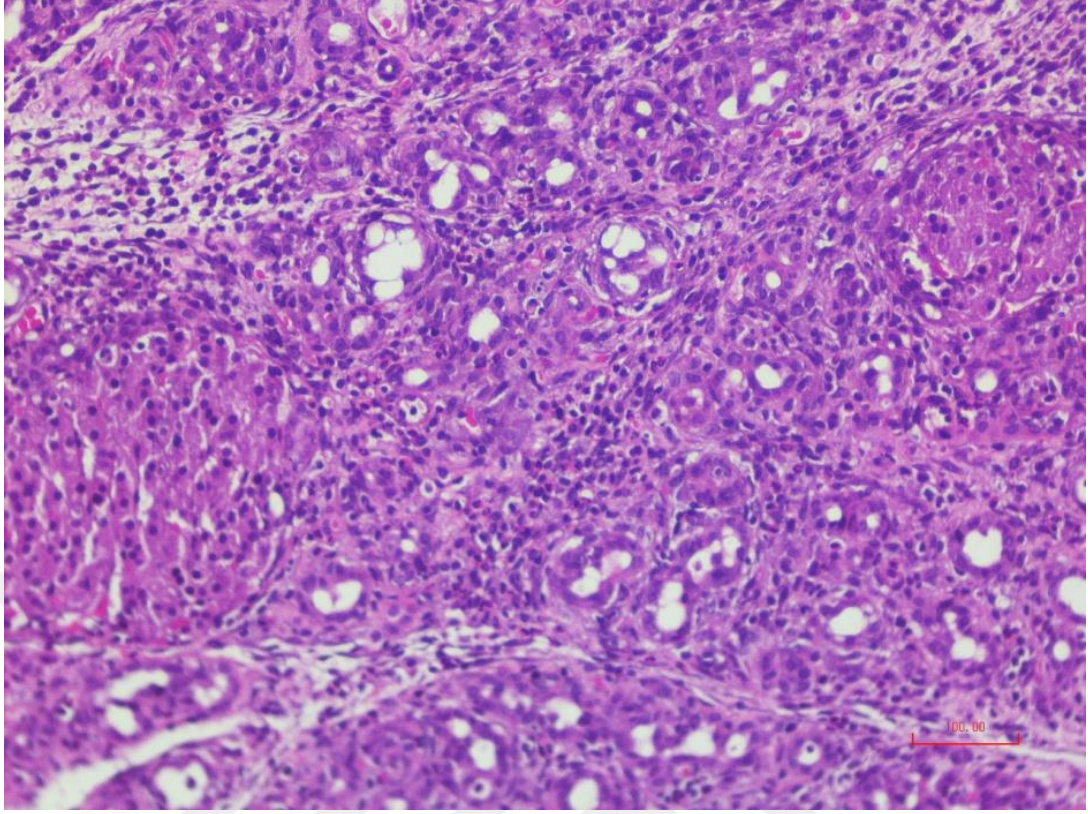
Şekil 6: Ödem ve yağ nekrozu (40X büyütme, Grup 2. Akut pankreatit grubu)



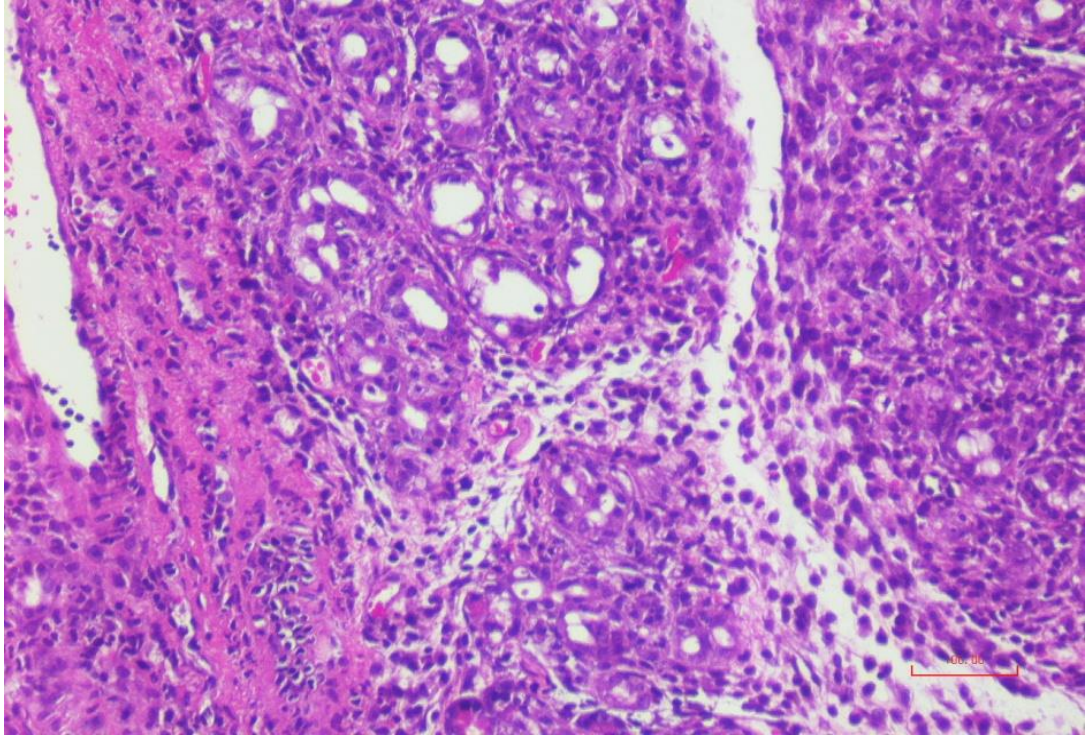
Şekil 7: Hemoraji ve konjesyon (40X büyütme, Grup 2. Akut pankreatit grubu)



Şekil 8: Yağ nekrozu (100X büyütme, Grup 2. Akut pankreatit grubu)



Şekil 9: İnflamatuvar infiltrasyon (200X büyütme, Grup 2. Akut pankreatit grubu)



Şekil 10: Damar duvarında izlenen bol miktarda PMNL infiltrasyonu (200X büyütme, Grup 2. Akut pankreatit grubu)

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreas ve peripankreatik dokuları farklı düzeylerde etkileyen inflamatuvar bir süreçtir. Pankreas tutulumu ılımlı parankimal ödemden şiddetli hemorajik pankreatite kadar değişebilmektedir (65). Akut pankreatit patogenezinde farklı nedenler olmakla birlikte, serbest oksijen radikalleri de oksidatif stres sonucu lipid peroksidasyonu oluşturarak akut pankreatite neden olabilmektedir (66). Serbest oksijen radikalleri, akut pankreatitin patofizyolojisinde hem başlangıç hem de progresyon aşamalarında yer alır (67,68). Bu çalışmada akut pankreatitte serbest oksijen radikallerinin etkinliğini ortadan kaldırmak için antioksidan maddelerin tedaviye eklenebilir olması araştırıldı.

Bu çalışmada argininin indüklediği deneysel pankreatit modeli seçildi. Argininin intraperitoneal enjeksiyonunun 24 saat sonra, laboratuvar parametrelerinde karakteristik değişimler, doku inflamasyonu ve histolojik değişiklikler gözlenmektedir. Mizunuma ve ark. tarafından geliştirilen deneysel pankreatit modelinde, yüksek doz aminoasitin (Arginin) intraperitoneal olarak verilmesi pankreatit kliniği oluşturduğu gösterilmiştir. Bu pankreatit modeli, non-invaziv ve tekrarlanabilir özelliğe sahiptir. Doz bağımlı asiner nekroz oluşturur ve akut pankreatit patogenezi çalışmak için ideal bir modeldir. Mortalite oranı %2.5'dir (54,69).

Vitamin E günlük diyet ile yeterli miktarda alınabilen ve depolanabilen bir vitamindir. Depolanabilmesinden dolayı eksikliği nadir görülmektedir. Kullanım sırasında doz-güven aralığının geniş olmasından dolayı yüksek dozlarda kullanılmaktadır. E vitamini sekiz farklı formu içerisinde en aktif ve fonksiyonel olanı alfa-tokoferoldur. Alfa-tokoferol proinflamatuvar sitokin salınımını etkileyerek antiinflamatuvar, antifibrotik ve antioksidan etkilidir (62,63).

Literatürde alfa-tokoferol'un lipid peroksidasyonunu önleyici etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (70). Sena ve ark. yaptığı deneysel çalışmada diyabetik sıçanlarda alfa-tokoferol takviyesi glikolize hemoglobin düzeyini ve pankreastaki lipid peroksidasyonunu düşürdüğü gösterilmiştir (71).

Filipenko ve ark. yaptığı çalışmada köpeklerde oluşturduğu akut pankreatit modelinde antioksidan (alfa-tokoferol ve iyonol) ajanların lipid peroksidasyonu üzerine etkisi araştırılmış, antioksidanların membran lipofilik bileşenleri ile etkileşerek hücre zarlarının iki lipid tabakasında lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (72). Bu çalışmada alfa-tokoferol'ün antioksidan ve inflamasyon üzerindeki etkisinden dolayı deneysel akut pankreatit modelinde pankreatit tedavisindeki etkinliği araştırıldı.

Alfa-tokoferol'ün, yaşa ve günlük alınan miktara bağlı doku düzeyine yansması ile ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur. X.C. Li ve ark. tarafından yapılan deneysel kronik pankreatit modelinde alfa-tokoferol etkinliği ve doz değişikliği araştırılmıştır. Alfa-tokoferol tedavisi mortaliteyi, pankreasta oluşan inflamasyonu, psödokist ve fibrozis oluşumunu engellemiştir (73). Takahashi ve ark. yaptığı çalışmada alfa-tokoferol düzeyinin dokuya özgü ve yaşa bağlı değişikliklere uğradığı belirlenmiştir (74). Bella ve ark. fareler üzerinde yaptığı çalışmasında alfa-tokoferol'ün yüksek dozda verilmesi plazmada ve dokularda normalden 8-40 kat fazla oranlarda alfa-tokoferol'ün bulunabileceğini göstermiştir (75). Bu çalışmada alfa-tokoferol'ün farklı dozlarda etkinliği incelendi. Yüksek doz grubunda lipaz ($p<0,01$), IL-6 ($p=0,038$) ve TNF-alfa ($p=0,002$) parametrelerinin düşük doza göre istatistiksel olarak anlamlı düştüğü gözlemlendi. Histopatolojik olarak fark gözlenmedi.

Alfa-tokoferol'ün inflamasyon aşamasında, sitokin salınımı üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Montiero ve ark. deneysel çalışmasında E vitamininin pankreastaki inflamatuvar yanıt katılımlarını doğrulayan, bazı inflamatuvar biyobelirteçlerin sentezinin azaltıldığı gösterilmiştir (76). Bu çalışmada alfa-tokoferol'ün sistemik ve pankreas dokusundaki inflamatuvar yanıt üzerine etkinliği incelendi. Düşük ve yüksek doz alfa-tokoferol verilen grupların akut pankreatiti grubu ile karşılaştırılmasında alfa-tokoferol IL-1 β ($p=0,007$, $p=0,002$), IL-6 ($p<0,001$, $p<0,001$), TNF-alfa ($p<0,001$, $p<0,001$) ve CRP ($p<0,001$, $p<0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığı saptandı. Histopatolojik incelemede de ödem ($p<0,01$, $p=0,005$) ve inflamasyon ($p=0,025$, $p=0,023$) skoru üzerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Amilaz ve lipaz, akut pankreatit tanısında en sık kullanılan enzimlerdir (77). Treacy ve ark. çalışmasında akut pankreatit tanısında serum amilazının sensitivitesi %45, spesifitesi %97; idrar amilazı sırasıyla; %63 ve %85, serum lipazı ise; %67 ve %97 olarak bulunmuştur (78). Deneysel akut pankreatit modelinde amilaz ve lipaz değerinin yükseldiğini; fakat pankreatitin kliniği ile korelasyon göstermediğini gösteren çalışmalar vardır (79).

Choi ve ark. yaptığı deneysel çalışmada akut pankreatit kliniğinde antioksidan özelliği olan ajanların etkisi incelenmiştir. Antioksidan ajanların akut pankreatitteki hiperamilazemi ve doku hasarını düzeltmede etkin olduğunu göstermiştir (80). Yağtığımız çalışmada alfa-tokoferol'ün akut pankreatitteki hiperamilazemi ve hiperlipazemi düzeltmede etkin olduğu görüldü. Düşük doz (grup 3) ve yüksek doz (grup 4) gruplarında amilaz değeri doz artışından etkilenmez iken ($p=0,93$); lipaz değeri daha fazla düşme yönünde etkilendiği görüldü ($p<0,01$). Bu sonuç lipaz'ın sensitivitesinin amilaza göre daha yüksek olmasından kaynakladığı şeklinde yorumlandı.

Akut pankreatitte lokal doku zedelenmesine inflamatuvar yanıt olarak NF- κ B, TNF-alfa, IL-1 β , IL-6, IL-8, trombosit aktive edici faktör, monosit kemoatraktan sitokin, hücre içi adezyon molekülleri açığa çıkar ve saatler içinde kompleman sistemi aktive olur (81-84). Akut pankreatitte uygulanacak tedavi, hastalığın prognozunu doğrudan etkilemektedir (85). Bu çalışmada alfa-tokoferol etkinlik araştırması, yüksek doz aminoasitin i.p. verilmesi sonrasında oluşan deneysel pankreatit modeli üzerinde planlandı.

Argininin i.p. olarak verilmesinden sonra oluşan deneysel pankreatit modelinde, arginin enjeksiyonundan sonra 24 saat içerisinde pankreas dokusunda ve laboratuvar değerlerinde değişimin başladığı; 72 saat sonra laboratuvar ve histopatolojik değişikliklerin pankreatit kliniğini yansıttığı belirlenmiştir (5,54,69). Bu çalışmada da tüm sıçanlara deneysel pankreatit modeli oluşturmak için verilen L-arginin enjeksiyonundan 72 saat sonra laboratuvar ve histopatolojik inceleme yapıldı.

TNF-alfa, akut pankreatitin patogeneğinde önemli bir aracı olan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF-alfa, IL-1 β ve IL-6'nin salınımını uyarır. TNF-

alfa pankreasta biriken nötrofiller ve makrofajlar dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu teşvik eder; bu da pankreasta lokal inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir ve sistemik inflamatuvar bir yanıtı dönüşür (81,82).

IL-6; fibrinojen, serum amiloid A ve CRP gibi akut-faz proteinlerinin sentezinin düzenleyicisidir (30,86). IL-6 bir proinflamatuvar sitokin olmasına rağmen, doğrudan bir inflamasyon aracı maddesinden ziyade hastalık şiddeti göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Party ve ark. yaptığı prospektif klinik çalışmada IL-6'nin, akut pankreatit şiddeti için iyi bir belirteç olduğu; obezite ve santral yağ dağılımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (87). Mayer ve ark. çalışmasında IL-6'nın, akut pankreatite bağlı pulmoner komplikasyonu öngörmede faydalı olduğu bildirilmiştir (88).

Alfa-tokoferol'ün inflamasyon aşamasında, sitokin salınımı üzerine etkisini araştıran çalışmalarda mevcuttur. Jamalan ve ark. yaptığı deneysel çalışmada askorbik asit ve alfa-tokoferol'ün, TNF-alfa, serum amiloid A ve CRP gibi inflamatuvar faktörlerin seviyesini azaltarak önemli antiinflamatuvar etkilere neden olabildiği gösterilmiştir (89). Shukla ve ark. yaptığı deneysel çalışmada miyokard hücreleri üzerinde alfa-tokoferol'ün; lipid peroksidasyonunu, TNF-alfa, IL-6 ve CRP düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (90).

Bu çalışmada L-arginin enjeksiyonunu sonrası serum TNF-alfa, IL-1 β ve IL-6 düzeyi ve beraberinde pankreatik hasarın arttığı gözlemlendi. Düşük ve yüksek doz alfa-tokoferol grupları akut pankreatit grubu ile karşılaştırıldığında TNF-alfa ($p<0,001$, $p<0,001$), IL-1 β ($p=0,007$, $p=0,002$) ve IL-6 ($p<0,001$, $p<0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Bu etki, alfa-tokoferol'ün proinflamatuvar sitokin sentezine ve pankreatik hasarına neden olan L-arginin ile indüklenen inflamasyon ve oksidatif strese karşı etkili olduğuna yorumlandı.

Pankreatitte alfa-tokoferol yüksek doz grubunda düşük doz grubuna göre olumlu etki yarattığı, TNF-alfa ($p=0,002$) ve IL-6'daki ($p=0,038$) istatistiksel anlamlı düşme ile gösterildi. Bu sonuç; alfa-tokoferol'ün yüksek dozlarda pankreatitteki inflamasyonu azaltması yönünde etkin olduğu şeklinde yorumlandı.

Akut pankreatit gelişimi, pankreatik asiner hücrelerde başlayan bir reaksiyon dizisini içeren karmaşık bir süreçtir (91). Patolojik tanı, akut pankreatitin şiddetini değerlendirmek için önemli bir indekstir. Hegyi ve ark. sıçanlarda L-argininle indüklenen pankreatit modelinde erken ve geç fazlarını incelemişlerdir. Akut pankreatitin erken fazı lökositlerin intersellüler ödem infiltrasyonu, kapiller dilatasyon ve mikrofokal parankim nekrozu ile birlikte akut pankreatik inflamasyon ile karakterize olduğu göstermişlerdir (54). Çeşitli deneysel çalışmalarda da L-arginin ödem, hücre infiltrasyonu ve nekrozla sonuçlanan histopatolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. (92,93).

Alfa-tokoferol'ün pankreatit üzerine etkinliğini inceleyen akut ve kronik pankreatit modeli ile yapılan deneysel çalışmalar vardır (72,73,94). Gómez ve ark. deneysel pankreatit geliştirilmiş sıçanlarda E vitamininin, pankreasta oluşan asiner atrofiyi, fibrozis ve inflamasyonu azalttığını bildirilmiştir (95). Jiang ve ark. yaptığı deneysel kronik pankreatit modelinde alfa-tokoferol ve tokotrienol'ün inflamasyon ve fibrozisi azalttığı, tokotrienol'ün alfa-tokoferol'den daha etkin olduğu bulunmuştur (96). Ayvaz ve ark. çalışmasında L-arginin ile indüklenen akut pankreatiti önlemede amifostin, bortezomib, oktreotid, E ve C vitaminin etkisi incelendiğinde, E vitaminin histopatolojik düzelmeye istatistiksel anlamlı etkisi görülmemiştir (5).

Bu çalışmada pankreas dokusu histopatolojik olarak değerlendirildiğinde L-arginin pankreas dokusunda ödem, asiner nekroz, hemoraji, yağ nekrozu ve inflamasyona neden olduğu gözlemlendi. Alfa-tokoferol'ün pankreas hasarını azaltıcı etkisi olduğu, ödem ve inflamasyon üzerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü. Pankreas hasarının doz artırılmasından histopatolojik olarak etkilenmediği görüldü.

6. SONUÇ

Akut pankreatit, pankreas ödeminden asiner hücre ve yağ nekrozuna kadar değişen geniş bir yelpazede ortaya çıkan pankreas inflamasyonudur. Destek tedavisi öncelikle tercih edilmektedir. Destek tedavisinde sıvı-elektrolit replasmanı ile birlikte antiinflamatuvar, antisekretuar ve antioksidan ajanlar kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, deneysel pankreatit modeli oluşturulan sıçanlarda alfa-tokoferol'ün etkinliği ve doz duyarlılığının incelenmesi için yapılmıştır. Deneysel pankreatit modeli tek doz i.p. L-arginin ile oluşturuldu. Akut pankreatit laboratuvar ve histopatolojik inceleme ile kontrol edilmiştir.

Bu çalışmada alfa-tokoferol'ün pankreatit üzerinde etkili olduğu laboratuvar ve histopatolojik inceleme ile kanıtlandı. Alfa-tokoferol etkisi ile amilaz, lipaz, IL-1 β , IL-6, TNF-alfa ve CRP parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. Histopatolojik incelemede ödem ve inflamasyon skorunda istatistiksel anlamlı fark var iken asiner nekroz, hemoraji ve yağ nekroz skorunda fark görülmedi.

Bu çalışmada ayrıca alfa-tokoferol'ün farklı dozlardaki etkilerini belirlemek amacıyla düşük doz ve yüksek doz grupları karşılaştırıldı. Yüksek doz grubunda lipaz, IL-6 ve TNF-alfa parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi. Doz değişikliğinin doku düzeyinde değişikliğe etkisi gözlenmedi.

Pankreatit tedavisinde alfa-tokoferol'ün tercih edilmesi iyi bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Alfa-tokoferol'ün akut pankreatit üzerindeki etkilerini kanıtlamak için daha büyük deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ammann D, Warshaw AL. Acute pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. In: Le Roy H editor. Bockus Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia: W.B Saunders. 1985; 3993-97.
2. Broe PJ, Cameron JL. Experimental gallstone pancreatitis: patogenesis and response to different treatment modalities. Annals of Surgery. 1982; 195(5): 566-73.
3. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. Free Radical Biology and Medicine. 2001; 31(11): 1287-312.
4. Kirmizis D, Chatzidimitriou D. Antiatherogenic effects of vitamin E: the search for the Holy Grail. Vascular Health and Risk Management. 2009; 5: 767-74.
5. Ayvaz Ö. L-argininin indüklediği deneysel akut pankreatiti önlemede amifostin, bortezomid, oktreotid, E ve C vitaminlerinin etkinliği. Uzmanlık Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın. 2010.
6. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In: Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001: 116-25.
7. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton and Lande. 1997: 1899-905.
8. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y. Pankreas Cerrahisi. İstanbul: Logos; 1991: 119-37
9. Karne S, Gorelick FS. Ethio-pathogenesis of acute pancreatitis. Surg Clin North Am. 1999; 79: 699-710.
10. Yavuz N, Ergüney S. Akut Pankreatitte serum elastaz 1'in tanısal ve prognostik değeri. Çağdaş Cerrahi Dergisi. 1998; 263-4.
11. Türkmen A. Dopamin, kortizol, düşük molekül ağırlıklı heparin CY 216 ve dextran 40'ın akut pankreatit üzerine etkilerini karşılaştıran deneysel çalışma. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul. 1994.
12. Kemertaş K. Sıçanlarda oluşturulan akut pankreatit modelinde solunum sistemi komplikasyonlarının incelenmesi ve oktreotid ile allopurinolün etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul. 1995.
13. Bradley EL, Zeppa RB. The Pancreas. Textbook of surgery. Sabiston DC, WB Saunders Co, Igaku-Shoin 13th Edition. 1986; 1: 1170-87.

14. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 14th Ed. Appleton and Lange. 1998.
15. Koçar H, Mas R, Ünal MT, Özütemiz Ö. Pankreatit'te Yeni Ufuklar. Ankara, 2004: 1-5
16. Şeftalioğlu A. Genel and Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998.
17. Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R. Clinical Anatomy. 13th ed. Little Brown. 2013.
18. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitabevleri. 2000.
19. Moore KL. The Abdomen. In: Gardner J. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams and Wilkins. 1985: 220-24.
20. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark OH. Textbook of endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders. 1997: 549-55.
21. Sevinç MM, Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen – 2 kalitatif ölçümünün değeri. Genel Cerrahi, Uzmanlık tezi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Birinci Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2006.
22. Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surgery. 1995; 82; 6-13.
23. Karne S, Gorelick FS. Ethioopathogenesis of acute pancreatitis. The Surgical Clinics of North America. 1999; 79(4): 699-710.
24. Larvin M, Mc Mahon MJ. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. Lancet. 1989; 22(2): 201-5.
25. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DT, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surgery Gynecol Obstet. 1974; 139(1): 69-81
26. Imrie CW, Benjamim IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, et al. A single centre double blind file of trasylol therapy in primary acute pancreatitis. Br J Surg. 1978; 65: 337-41.
27. Gallagher SF, Jaffray CE, Murr MM. In: Charles J.Yeo, ed. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 6th ed. 2007: 1296-309.
28. Carroll JK, Herrick B, Gipson T. Journal of American Family Physician, Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis and Treatment. 2007, 75(10): 1513-20.
29. Marshall J B. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. Arch Intern Med. 1993; 153: 1185-98.

30. Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. Acute Pancreatitis. Novel Concepts in Biology and Therapy. 1st ed. Bern: Blackwell; 1999.
31. Sodeman WA, Sodeman TM. Pathophysiology of the pancreas. Pathologic physiology mechanism of disease. 7th ed. 1985; 32: 922-63.
32. Chvanov M, Petersen OH, Tepikin A. Free radicals and the pancreatic acinar cells: role in physiology and pathology. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005; 360: 2273-84.
33. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. Pancreatology 2005; 5: 132-44.
34. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. World J Gastroenterol, 2007; 13: 5043-51.
35. Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. JOP 2007; 8: 526-32.
36. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? JOP 2005; 6: 438-44.
37. Mayer KL, Ho Hs, Frey CF. The Pancreas. In: Cameron JL. Current Surgical Therapy. 6th ed. Mosby Inc; 1998; 487-543.
38. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. Br J Surg 1988; 76: 1234-43.
39. Pekmezci S, Sarıbeyoğlu K. Akut Pankreatit. In: Şirin F. Türkiye Klinikleri, Acil Cerrahi Özel Sayısı, 2005; 1(4): 37-44.
40. Fisher WE, Andersen DK, Bell RH, Saluja AK. Pancreas. In: FC Brunicaudi, Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. 2005: 1221-96.
41. Balthazar JB. Acute pancreatitis: assessment of a severity with clinical and CT evaluation. Radiology. 2002; 223: 603-13.
42. Norton J A. Pancreas. Mulvihill SJ. Surgery - Basic Science and Clinical Management, Springer. 1990; 517-84.
43. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med, 1985; 13: 818-29.
44. Tenner S, Banks PA. Acute pancreatitis: Nonsurgical management. World J Surg, 1997; 21: 143-8.

45. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection. *Int J Pancreatol*, 1995; 18: 265-9.
46. Pedrzolli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomised multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute pancreatitis with Amipenem. *Surg Gynecol Obstet*, 1993; 176: 480-3.
47. Dragonetti GC, Licht H, Ruban W. Pancreatitis, evaluation and treatment. *Primary Care* 1996; 23: 1993-1997.
48. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Ferraro MJ, Lewandrowski K, Rattner DW, Warshaw AL. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 232-40.
49. Jenkins SA, Berein A. Review article: The relative effectiveness of somatostatin and octreotide therapy in pancreatic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9: 349-61.
50. Wertheimer MD, Norris CS. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 1986; 121: 484-7.
51. Bollen TL, Van Santvoort HC, Besselink MG. The Atlanta Classification of Acute Pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 2008; 95: 6-21.
52. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. 2017.
53. Carcillo JA. Does arginine become a "near" essential amino acid during sepsis? *Critical Care Medicine*, 2003; 31: 657-9.
54. Hegyi P, Rakonczay Z, Sari R, Gog C, Lonovics J, Takacs T. et al. L-Arginine-induced experimental pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2004; 10: 2003-9.
55. Delaney CP, McGeeney KF, Dervan P, Fitzpatrick JM. Pancreatic atrophy: a new model using serial intra-peritoneal injections of L-Arginine. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1086-90.
56. Champe PC, Harvey RA. Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri. 1997; 340: 233-9.
57. El-Demerdash FM, Yousef MI, Kedwany FS, Baghdadi HH. Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and beta-carotene. *Food and Chemical Toxicology*. 2004; 42(10): 1563-71.
58. MacDonald-Wicks LK, Garg ML. Vitamin E supplementation in the mitigation of carbon tetrachloride induced oxidative stress in rats. *J Nutr Biochem*. 2003; 14(4): 211-8.
59. Sokol RJ. The coming of age of vitamin E. *Hepatology*, 1989; 9: 649-53.

60. Kayaalp O. Tibbi farmakoloji: 2002; 91: 1484-9.
61. Asman B, Wijkander P, Hjerpe A. Reduction of collagen degradation in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium. *Journal of Clinical Periodontology*. 1994; 21(1): 45-7.
62. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annual Review of Nutrition*. 2005; 25: 151-74.
63. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. Oxidative stress, inflammation, and diabetic vasculopathies: the role of alpha tocopherol therapy. *Free Radical Research*. 2002; 36(12): 1331-6.
64. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg*. 1992; 215: 44-56.
65. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15(12): 1427-30.
66. Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*, 2006; 8: 264-86.
67. Schoenberg MH, Buchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M, Melzner I. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990; 31: 1138-43.
68. Braganza JM, Scott P, Bilton D, Schofield D, Chaloner C, Shiel N. et al. Evidence for early oxidative stress in acute pancreatitis. Clues for correction. *International Journal of Pancreatology* 1995; 17: 69-81.
69. Varga IS, Matkovics B, Hai DQ, Kotormán M, Takács T, Sasvári M. Lipid peroxidation and antioxidant system changes in acute L-arginine pancreatitis in rats. *Acta Physiologica Hungarica*. 1997-1998; 85(2): 129-38.
70. Fukuzawa K. Dynamics of lipid peroxidation and antioxidion of alpha-tocopherol in membranes. *Journal Nutrition Science Vitaminology*. 2008; 54(4): 273-85.
71. Sena CM, Nunes E, Gomes A, Santos MS, Proença T, Martins MI, et al. Supplementation of coenzyme Q10 and alpha-tocopherol lowers glycated hemoglobin level and lipid peroxidation in pancreas of diabetic rats. *Nutrition Research*. 2008; 28(2): 113-21.
72. Filipenko PS, Salii IS, Potapov GV. Effects of ionol and alpha-tocopherol on lipid peroxidation in the liver of dogs with acute pancreatitis. *Patologicheskaiia Fiziologiia Eksperimental'naia Ter*. 2008; (3): 29-31.
73. Li XC, Lu XL, Chen HH. α -Tocopherol treatment ameliorates chronic pancreatitis in an experimental rat model induced by trinitrobenzene sulfonic acid. *Pancreatology* 2011; 11(1): 5-11.

74. Takahashi K, Takisawa S, Shimokado K, Kono N, Arai H, Ishigami A. Age-related changes of vitamin E: α -tocopherol levels in plasma and various tissues of mice and hepatic α tocopherol transfer protein. *European Journal of Nutrition*, 2017; 56(3): 1317-27.
75. Bella DL, Schock BC, Lim Y, Leonard SW, Berry C, Cross CE, et al. Regulation of the alpha-tocopherol transfer protein in mice: lack of response to dietary vitamin E or oxidative stress. *Lipids*. 2006; 41(2): 105-12.
76. Monteiro TH, Silva CS, Cordeiro Simões Ambrosio LM, Zucoloto S, Vannucchi H. Vitamin E alters inflammatory gene expression in alcoholic chronic pancreatitis. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 2012; 5(2): 94-105.
77. Smotkin J, Tenner S. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2002; 34: 459-62.
78. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ Journal of Surgery*, 2001; 71(10): 577-82.
79. Xenoulis PG. Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *The Journal of Small Animal Practice*. 2015; 56(1): 13-26.
80. Choi JY, Kim KH. Effects of Small Molecular Antioxidants on Cerulein-induced Acute Pancreatitis in Rat. *Korean J Physiol Pharmacol*. 1998; 2: 629-35.
81. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2002; 9(4): 401-10.
82. Satoh A, Gukovskaya AS, Edderkaoui M, Daghighian MS, Reeve JR Jr, Shimosegawa T, et al. Tumor necrosis factor- α mediates pancreatitis responses in acinar cells via protein kinase C and proline-rich tyrosine kinase 2. *Gastroenterology*, 2005; 129: 639-51.
83. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock*. 2005; 24(Suppl 1): 45-51.
84. Matheus AS, Coelho AM, Sampietre S, Patzina R, Jukemura J, Cunha JE, et al. Effect of inhibition of prostaglandin E2 production on pancreatic infection in experimental acute pancreatitis. *HPB* 2007; 9: 392-7.
85. Felderbauer P, Müller C, Bulut K, Belyaev O, Schmitz F, Uhl W, et al. Pathophysiology and treatment of acute pancreatitis: new therapeutic targets-a ray of hope? *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2005; 97(6): 342-50.

86. McKay CJ, Gallagher G, Brooks B, Imrie CW, Baxter JN. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. *The British Journal of Surgery*. 1996; 83: 919-23.
87. Park J, Chang JH, Park SH, Lee HJ, Lim YS, Kim TH, et al. Interleukin-6 is associated with obesity, central fat distribution, and disease severity in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2015; 15(1): 59-63.
88. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG: Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-52.
89. Jamalan M, Rezazadeh M, Zeinali M, Ghaffari MA. Effect of ascorbic acid and alpha-tocopherol supplementations on serum leptin, tumor necrosis factor alpha, and serum amyloid A levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015; 5(6): 531-9.
90. Shukla SK, Sharma SB, Singh UR. Pre-treatment with α -tocopherol and *Terminalia arjuna* ameliorates, pro-inflammatory cytokines, cardiac and apoptotic markers in myocardial infarcted rats. *Redox Report: communications in free radical research*. 2015; 20(2): 49-59.
91. Mole DJ, Webster SP, Uings I, Zheng X, Binnie M, Wilson K, et al. Kynurenine-3-monooxygenase inhibition prevents multiple organ failure in rodent models of acute pancreatitis. *Nature Medicine*. 2016; 22(2): 202-9.
92. El-Ashmawy NE, Khedr NF, El-Bahrawy HA, Hamada OB. Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Captopril Compared to Methylprednisolone in L-Arginine-Induced Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Science*. 2018; 63(6): 1497-505.
93. Hu N, Shen Y, Liu F, Wu J, Yuan F, Tian L, et al. Morphological and immunobiochemical analysis of the liver in L-arginine induced experimental chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017; 17(2): 247-54.
94. Prokop'eva NV, Gulyaeva LF, Kolosova NG. Time course of malonic dialdehyde and alpha-tocopherol in rat pancreas during the first hours of acute pancreatitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2000; 129(5): 452-4.
95. Gómez JA, Molero X, Vaquero E, Alonso A, Salas A, Malagelada JR. Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with development of chronic pancreatitis. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004; 287(1): 162-9.
96. Jiang F, Liao Z, Hu LH, Du YQ, Man XH, Gu JJ, et al. Comparison of antioxidative and antifibrotic effects of α -tocopherol with those of tocotrienol-rich fraction in a rat model of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011; 40(7): 1091-6.

8. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Deniz TAZEÖĞLU

İletişim: deniztazeoglu@gmail.com
deniztazeoglu@hotmail.com

1987	Osmaniye’de doğdum.
1994 – 2001	Osmaniye Atatürk İlköğretim Okulu
2001 – 2005	Osmaniye Anadolu Lisesi
2005 – 2011	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Eğitim
2011 – 2013	Düziçi Devlet Hastanesi Acil Servisinde Pratisyen Hekimlik
2013 –	Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde Genel Cerrahi asistanı olarak eğitim görmekteyim.

EK-1



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 2018/78
Konu : HADYEK/2018-29 nolu Proje

Tarih : 03.07.2018

Sayın, Op. Dr. Ayhan ÖZSOY
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı S.U.A.M / Genel Cerrahi Kliniği

Yürütücüsü olduğunuz "Deneysel Pankreatit Oluşturulan Sıçanlarda Alfa Tokoferolun Etkinliği Ve Doz Duyarlılığının İncelenmesi" isimli proje ile ilgili Hastanemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna verdiğiniz 2018-65 sayılı dilekçe incelendi. Alınan karar gereğince dilekçenin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ayşin SELCAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Sayfa 1

EK – 2

Evrak Tarih ve Sayısı: 13/06/2018-E.15856



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 48865165-020
Konu : Olurlar, Onaylar

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Deniz TAZEÖĞLU
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Genel Cerrahi
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBU Okmeydanı SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof Dr Fikret EZBERCİ
Genel Cerrahi
Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	13.06.2018
Karar No:	37
Konusu: Tez	(X) Uygun dur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeyegerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Fikret EZBERCİ
Anabilim Dalı Başkanı

Adres:Mektebi Tıbbiyye-I Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Prof. Dr.Fikret EZBERCİ
Unvanı: Öğretim Üyesi
Tel No: 5322725438

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

