T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DENEYSEL SIÇAN AKUT PANKREATİT MODELİNDE AGMATİNİN KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat Yeniçeri

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DENEYSEL SIÇAN AKUT PANKREATİT MODELİNDE AGMATİNİN KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat Yeniçeri

Tez Danışmanı

Dr.Öğretim Üyesi Musa SALMANOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……... i
TEŞEKKÜR……..ii
KISALTMALAR…….iii
TABLO LİSTESİ……..v
ŞEKİL LİSTESİ……..vi
ÖZET……..vii
ABSTRACT……....ix
GİRİŞ VE AMAÇ ……1
GENEL BİLGİLER……..3
GEREÇ VE YÖNTEM……...36
BULGULAR……..45
TARTIŞMA……..57
SONUÇLAR……..63
KAYNAKLAR……..64
ÖZGEÇMİŞ……...72
EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU……73
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU…….81

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, sabır ve hoşgörüyle bana yol gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Mustafa KAPLAN'a, Doç. Dr. Alpaslan TANOĞLU'na ve Dr. Öğretim Üyesi Musa SALMANOĞLU'na,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kıymetli hocamlarım Prof. Dr. M. Kürşat KAPTAN, Prof. Dr. Yusuf YAZGAN'a,

Tezin her aşamasında büyük yardımları ve emeği olan arkadaşım, saygıdeğer abim Dr. Zafer ÇIRAK'a,

Patoloji preparatlarının değerlendirmesini yapan Doç. Dr. İsmail SELÇUK ve Dr. Ayşe Gökçen SADE' ye ve patoloji laboratuvarının çalışanlarına,

Tezin gözden geçirilmesine ve düzenlenmesine katkıda bulunan Dr. Eriş ÖZKAN' a,

Birlikte çok güzel vakit geçirdiğim ve kendilerinden çok şey öğrendiğim asistan arkadaşlarıma,

İç hastalıkları kliniğinde görev yapan uzman doktor, hemşire ve tüm klinik çalışanlarına,

Hayatımın her anında desteklerini her zaman arkamda hissettiğim sevgili annem, babam, abime,

Bu zorlu süreçte sıkıntılarıma ortak olan, hayatımı kolaylaştıran, bana güç veren eşime,

Hayatıma anlam katan ve bu süreçte biraz ayrı kalsak ta her nefeste hissettiğim; canım oğlum Kerem ile biricik kızım Melisa'ya içten teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ALP	AlkalenFosfataz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	CyclicAdenosine Monophosphate
CFTR	CysticFibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CLDN 2	Claudin 2
CPA 1	CarboxypeptidaseA1
DBTC	Dibutyltin Dichloride
DM	Diabetes Mellitus
ECM	EkstraselülerMatriks
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERCP	EndoskopikRetrograd Colanjio Pankreotografi
ESWL	ExtracorporealShock Wave Lithotripsy
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
GPx	Glutatyon Peroksidaz
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN-γ	Interferon Gamma
IL-1	Interlökin-1
IL-6	Interlökin-6
IL-8	Interlökin-8
IP	İntraperitoneal
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MDA	Malondialdehid
MRCP	ManyetikRezonans Kolanjiopankreatografi
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NF-κB	NükleerFaktör-Kappa Beta
NSAİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar
OZT	Orta Zincirli Trigliserit
PRSS-1	Serin Proteaz-1
PSH	Pankreatik Stellat Hücre
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri

SPINK-1	SerineProtease Inhibitor Kazal Type-1
TGF-β	Transforming Growth Factor-Beta
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
USG	Ultrasonografi
VCAM-1	VascularCell Adhesion Protein-1
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Atlanta ve revize Atlanta klasifikasyonu……..…22
Tablo 2: Ranson kriterleri…….……..….25
Tablo 3: Schoenberg pankreatit skorlama indeksi…….……43
Tablo 4: Gruplara ait ortalama Amilaz verilerinin karşılaştırılması…….....45
Tablo 5: Gruplara ait ortalama GPx verilerinin karşılaştırılması……...47
Tablo 6: Gruplara ait ortalama MDA verilerinin karşılaştırılması.....48
Tablo 7: Gruplara ait ortalama TNF-α verilerinin karşılaştırılması……...49
Tablo 8: Gruplara ait ortalama TGF-β verilerinin karşılaştırılması……...50
Tablo 9: Gruplara ait ortalama SOD verilerinin karşılaştırılması……..52
Tablo 10: Gruplara ait ortalama IL1- βverilerinin karşılaştırılması…….....53
Tablo11: Gruplara ait histopatolojik skor ortalamalarının karşılaştırılması...54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pankreasın embriyonik gelişimi…….3
Şekil 2: Pankreasın çevre organ ve dokularla anatomik ilişkileri…..……....4
Şekil 3: Pankreasın bölümleri……..5
Şekil 4: Agmatin metabolizması……35
Şekil 5: Çalışmada kullanılanSerulein,agmatin,ksilazin,ketamin…….....36
Şekil 6: Sprague Dawley cinsi dişi sıçanlar……..37
Şekil 7: Serulein ve agmatin intraperitoneal enjeksiyonu…….....38
Şekil 8: Hayvanlardan intrakardiyak olarak kan alınması……39
Şekil 9:Sıçanlara genel anestezi eşliğinde midline laparotomi uygulanması….....42
Şekil 10: İç organlarla birlikte pankreas dokusunun çıkarılması……..42
Şekil 11: Gruplara göre Amilaz ölçümlerinin dağılımı……45
Şekil 12: Gruplara göre GPx ölçümlerinin dağılımı……....46
Şekil 13: Gruplara göre MDA ölçümlerinin dağılımı…….47
Şekil 14: Gruplara göre TNF-α ölçümlerinin dağılımı……49
Şekil 15: Gruplara göre TGF-β ölçümlerinin dağılımı…….....50
Şekil 16: Gruplara göre SOD ölçümlerinin dağılımı……...51
Şekil 17: Gruplara göre IL-1 ölçümlerinin dağılımı……....52
Şekil 18: Normal pankreas dokusu ve asiner yapısı…….....55
Şekil 19: Akut pankreatitte görülen inflamasyon, ödem ve vakuolizasyon.....55
Şekil 20:Düşük doz Agmatin grubunda görülen hafif inflamasyon…..……....56
Şekil 21: Yüksek doz Agmatin grubunda görülen hafif inflamasyon…….....56

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, ratlarda serulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde, agmatinin koruyucu etkinliğinin biyokimyasal parametreler ve histopatolojik skorlar aracılığıyla araştırılması hedeflendi.

Gereç ve yöntemler: 40 adet Sprague Dawley cinsi rat, kendi içerisinde 5 eşit gruba ayrıldı:

Grup 1: Kontrol (akut pankreatit) grubu (birer saat arayla, intraperitoneal (ip) olarak 4 kez 40 mcg/kg dozunda serulein enjeksiyonu yapıldı).

Grup 2: Düşük doz agmatin grubu (Grup 1 de tariflenen şekilde akut pankreatit oluşturulurken, her cerulein uygulamasında 30 dakika önce 5 mg/kg dozunda agmatine ip olarak uygulandı).

Grup 3: Yüksek doz agmatin grubu (Grup 1 de tariflenen şekilde akut pankreatit oluşturulurken, her cerulein uygulamasında 30 dakika önce 10 mg/kg dozunda agmatine ip olarak uygulandı).

Grup 4: Plasebo grubu (Grup 1 de tariflenen şekilde akut pankreatit oluşturulurken, her cerulein uygulamasında 30 dakika önce 1cc SF ip olarak uygulandı).

Grup 5: Sham grubu (1 er saat arayla 4 kez 1 cc salin enjeksiyonu yapıldı, başka ilaç uygulanmadı).

Tüm gruplardaki ratlar, son enjeksiyondan 24 saat sonra sakrifiye edilerek, kardiyak yoldan alınan kan örneklerinden SOD, TNF-alfa, TGF-β, MDA, GPx, Amilaz, IL-1 düzeyleri çalışıldı. Histopatolojik inceleme gruplardan habersiz bir patolog tarafından yapıldı.

Bulgular: Tedavi gruplarının (Grup 2 ve Grup 3) biyokimyasal sonuçları, kontrol grubu (Grup 1) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$). Düşük doz tedavi grubu (Grup 2) ile yüksek doz tedavi grubu (Grup 3) arasındaki fark, biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bulundu ($p<0,05$). Düşük doz tedavi grubu (Grup 2) ile yüksek doz tedavi grubu (Grup 3) arasındaki fark, histopatolojik skor açısından anlamlı değilken ($p>0,05$),

yüksek doz tedavi grubu (Grup 3) ile kontrol grubu (Grup 1) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak, antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri olan agmatinin, deneysel olarak oluşturulan akut pankreatit modelinde, koruyucu etkinliği olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, serulein, agmatin

ABSTRACT

Aim: In this experimental cerulein induced rat model of acute pancreatitis,we aimed to examine the protective effect of agmatine on biochemical parameters and histopathologic scores.

Material and Methods: In this study, 40 female, Sprague Dawley rats were randomized into five equal groups:

Group 1 (n=8) Control (acute pancreatitis) group: each hour apart, 4 times as ip 40 mcg/kg dose of cerulein was injected

Group 2 (n=8) (Low dose agmatine group): While acute pancreatitis was created as described in Group 1, 5mg/kg dose of agmatine ıp was administered 30 minutes before each application of cerulein.

Group 3 (n=8) (High dose agmatine group): While acute pancreatitis was created as described in Group 1, 10mg/kg dose of agmatine ıp was administered 30 minutes before each application of cerulein

Group 4 (n=8) (Plasebo group): While acute pancreatitis was created as described in Group 1, 1cc SF ıp was applied 30 minutes ago in each cerulein application.

Group 5 (n=8) (Sham group): 1 cc of saline was injected 4 times 1 er hour apart, no other drugs were administered

After the last enjections, all rats have been sacrified and blood samples were collected. Amylase, SOD, TNF-alpha, TGF-β, MDA, IL1-β and GPx were measured in these blood samples. The histopathologic examination was performed by an uninformed pathologist from the groups.

Results: Biochemical parameters as Amylase, SOD, TNF-α, TGF-β, MDA, IL1-β, GPx were improved in low dose and high dose agmatine groups (Group 2 and 3) when compared with control group (Group 1) and these improvements were statistically significant ($p<0.05$). There was no difference in histopathologic scores between low dose (Group 2) and high dose group (Group 3). When the

histopathologic scores of high dose group (Group 3) and control group (Group 1) were compared, statistically significant improvement was found.

Conclusion: In conclusion, agmatine, which has antiinflammatory and antioxidant properties, has been shown to have protective effect in the experimental model of acute pancreatitis.

Key words: Acute pancreatitis, cerulein, agmatine

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, ani gelişen karın ağrısı ve kandaki yüksek pankreas enzim seviyeleri ile karakterize pankreasın enflamatuar bir durumudur (1).

Etyolojiye baktığımızda akut pankreatitin yaklaşık %80'i safra kesesi taşlarından veya ağır alkol kullanımından kaynaklanır. Diğer nedenlere bakacak olursak %5-10'nu olarak ilaçlar, yüksek trigliserid seviyeleri, enfeksiyonlar, travma, metabolik bozukluklar, ameliyatlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Olguların yaklaşık % 10-15'inde ise akut pankreatitin nedeni bilinmemektedir.

Alkolik pankreatitin, diğer etyolojik faktörlerin aksine, kronik pankreatite ilerleme olasılığı daha yüksektir. İlerleme oranı değişkendir ve etyoloji, sigara içme, devam eden alkol bağımlılığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (2).

Akut ve kronik pankreatit farklı iki olay gibi gözüksede, tekrarlayan akut pankreatit atakları, kronik pankreatit etyolojisinde yer almaktadır. Tekrarlayan akut pankreatit atakları nedeniyle gelişen inflamasyon, pankreas dokusunda, fibrozis ve duktal obstrüksiyona yol açarak kronik pankreatite neden olmaktadır (3).

Günümüzde, akut pankreatit başlangıcının hangi patofizyolojik mekanizmayla tetiklendiği tam olarak bilinememektedir. Bununla birlikte, hem hücre dışı faktörlerin (örneğin nöral ve vasküler yanıt) hem de hücre içi faktörlerin (örn: hücre içi sindirim enzimi aktivasyonu, artmış kalsiyum sinyali ve ısı şoku protein aktivasyonu) rol oynadığına inanılmaktadır. Ek olarak, akut pankreatit duktal hücre hasarı, CFTR gen mutasyonu olan hastalarda gecikmiş enzimatik sekresyona ikincil olarak gelişebilir.

Akut pankreatit gelişmesini önleyecek günümüzde kullanılan spesifik bir tedavi yöntemi ne yazık ki yoktur. Tedavinin temel amacı; neden olan etkenlerin ortadan kaldırılması, semptomları hafifletilmesi, pankreasın endokrin-ekzokrin fonksiyonlarının iyileştirmesi ve komplikasyon gelişiminin önlenerek hastanın yaşam kalitesinin arttırılmasıdır (4).

Agmatin bir nikrik oksik sentetaz inhibitörü olup, günümüzde genellikle vücut geliştirmek için ağır spor yapanlar tarafından kullanılmaktadır. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, agmatinin anti TNF-alfa, antiinflamatuvar, antioksidan, fibroblast proliferasyonunu baskılayıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (5,6).

Bizim bu çalışmadaki amacımız, deneysel sıçan akut pankreatit modeli oluştururken, bir yandan da hayvanlara agmatin vererek, akut pankreatit gelişiminin önlenip önlenemeyeceğini ortaya koymaktır.

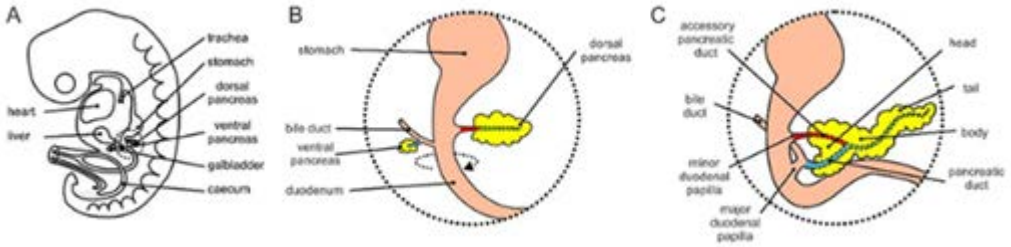
GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

Pankreatobilier sistem, insanda ilk olarak beşinci gebelik haftasında görülmeye başlar; dorsal ve ventral tomurcuk olarak başlayan bu gelişim, gebeliğin 7.haftasında bu tomurcukların füzyonu ile devam eder (7). Asiner dokunun tam gelişimi doğum sonrası döneme kadar uzanır. Farelerde pankreas gelişimi embriyonik gelişimin 8.gününde başlar ve büyük ölçüde 14.gününde tamamlanır (8).

2 ayrı tomurcuk halinde (ventral ve dorsal) ön barsaktan doğan pankreasın ventral bölgesi; safra ağacı kanalı ile birlikte gelişmeye başlar iken bu bölgenin kanalı ise Water papilla'sından duodenuma ulaşmadan önce ana safra kanalı ile birleşir. Daha sonra duodenum arka bölgesine yerleşmek üzere ventral pankreas duodenumun uzun ekseni etrafında saat yönünde dönüş yapıp, dorsal tomurcuklabirleşir**.**

Ana pankreas kanalı (Wirsung) ; distal dorsal tomurcuk ve tüm ventral tomurcuktan oluşur iken, aksesuar pankreas kanalı (Santorini) ise sırt tomurcuğunun proksimal kısmından oluşur (9).



Şekil 1: Pankreasın embriyonik gelişimi (https://www.intechopen.com/books/challenges-in-pancreatic-pathology/pancreas-physiology'den alınmıştır.)

A: gelişimin 5.haftasında embriyoda pankreas tomurcukları konumu

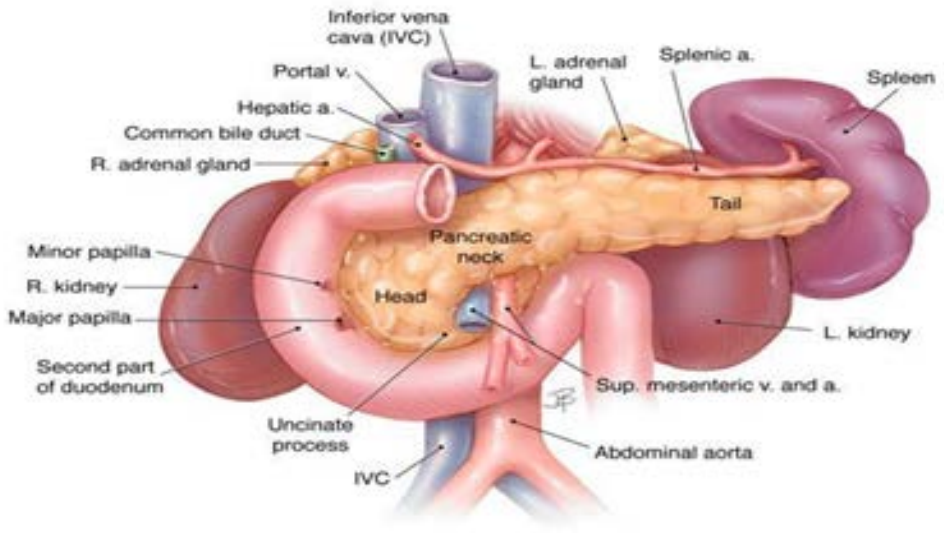
B: gelişme sırasında ventral pankreas divertikülü dorsal karşılığına ulaşmak için saat yönünde döner

C: ventral ve dorsal tomurcuk ve kanalları bezin gelişimi sırasında birleşir

PANKREASIN ANATOMİSİ

Pankreas lomber vertebra 1. ve 2. kısmında, karın arka bölgesinde, genelde hareketsiz, retroperitoneal bir organdır. Erişkin bir insanda yaklaşık 100 gr olup, ortalama 16-20 cm uzunluğunda, 2-3 cm eninde ve 1-1,5 cm kalınlığındadır.

Pankreas; midenin arkasında lokalize olup, sol komşuluğunda dalak, sağ komşuluğunda duedonum olmak üzere retroperitonda transvers olarak uzanan bir organdır. Kabaca düşünürsek; sağ elimizi üst karın bölgesine koyduğumuzu varsaydığımızda, parmaklarımız göğüs kafesinin alt kısmının üzerinde sola doğru uzanırsa ve başparmağımızın ucu sternumun alt kısmına uzanırsa, pankreasımız elimizin arkasında kalır (10).



Şekil 2: Pankreasın çevre organ ve dokularla anatomik ilişkileri
(https://www.pancreapedia.org/reviews/anatomy-and-histology-of-pancreas'den alınmıştır)

Pankreasın Bölümleri

Pankreas anatomik olarak 5 kısma ayrılır: baş, gövde, kuyruk, boyun ve uncinate proces (11) (Şekil 3).

Baş: L-2 vertabranın hemen sağında duodenum kavsi içinde lokalizedir. Koledok kanalının son kısmı genelde bu bölgenin içinden geçer. Arka komşuluklarına bakacak olursak vena kava inferior, koledoğun distal kısmı ve sağ

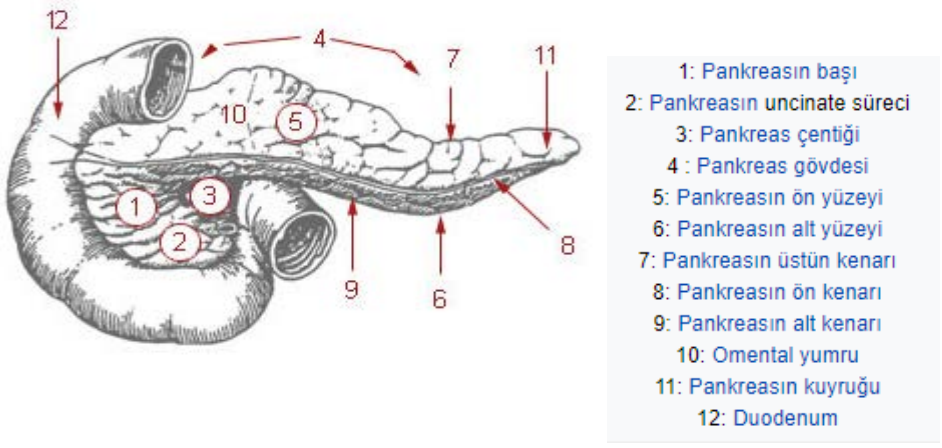
renal arter-ven yer alır. Pankreasın baş kısmını boyun kısmından; üst tarafta portal venden, alt tarafta mezenterik vene uzanan hayali bir çizgi ayırır.

Boyun: Pankreasın başa göre kısmen daralmış kısmı olup, üst tarafında pilor ve duodenumun başlangıç bölgesi, altta ise superior mezenterik ven, splenik ven ve vena porta bulunur. Kısmen peritonla kaplı olup midenin pilor hareketiyle beraber hareket eder.

Gövde: Pankreasın gövdesi L1-2 vertebranın ön yüzünde yatay olarak uzanır. Sağında superior mezenterik arter-ven yer alır. Duodenumun 4. kısmı, jejunal ansların bazıları, transvers kolonun sol tarafı ve Treitz ligamanı ile komşudur. Gövdenin üst kısmının sağında hepatik arter ve çöliak trunkus, solunda ise splenik arter-ven bulunur. Gövdenin ön bölgesi, omental bursanın arka duvarının çift peritoneal tabakası ile örtülü olup bu şekilde mide den ayrılır. Gövde kısmının aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu olup iki kısma ayrılır; bir yaprağı anterior yüzü, diğer yaprağı inferior yüzünü kaplar. Gövdenin arka bölgesi ise aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol böbrek, sol adrenal bez, sol böbrek arter-veni ve splenik ven ile komşudur.

Kuyruk: Sol kostal kemerde, 12.torakal vertebranın 2-3 parmak lateralinden dalak hiluma kadar uzanım gösterir.

Processus Uncinatus: İnferior vena kava ve aortun önünde yer alan pankreasın küçük kısmıdır. Pankreas başının alt ve sol yan sınırlarının birleşim açısının uzamasıdır. Uncinate process her insanda olmak zorunda değildir.



Şekil 3: PankreasınBölümleri

(http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fe/Illu_pancreas_duodenum.jpg'den alınmıştır)

Pankreasın Damarları

Pankreas arteriyel kan akımını esas olarak embriyolojik olarak ön barsaktan gelişen çölyak arter dallarından alır. Superior mezenterik arter ve splenik arterin dalları pankreasın baş, boyun ile kuyruk kısmını besler. Pankreasın venleri genelde arterlerine paralel olarak seyir gösterir. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya dökülürken, diğer venlerin çoğu splenik vene dökülür (12). Lenf damarları da tıpkı venleri gibi arterleri takip eder ve dalak arterleri boyunca uzanan pankreatiosplenik düğümlere boşalır. Baş bölgesinde olanlar da pilorik lenf düğümlerine gider. Bu iki düğüm seti de çölyak, hepatik ve superior mezenterik lenf düğümlerine drene olur.

Pankreasın Sinirleri

Pankreas, damarlarıyla birlikte pankreas içine giren ve çıkan ve bunları pankreas dokusu içinde de takip eden sempatik, parasempatik ve afferent sinir lifleri tarafından innerve edilir. Pankreasın innerve ettiği preganglionik sempatik nöronların gövdeleri, C8-L3 omurilik segmentlerinin lateral boynuzunda bulunur ve paravertebral sempatik ganglionlara yansır. Alternatif olarak, bazı aksonlar paravertebral gangliyonlar içindeki sinapslarda sonlanmaz. Çölyak gangliyonu ve superior mezenterik gangliyon içinde sinapslar yapıp splanknik sinirde devam eder. Pankreasın kuyruğu ve gövdesi, çölyak pleksustan köken alan ve dalak arteri ve TPA'yı takip eden sinir lifleri tarafından sağlanır (13). Pankreastaki sinir liflerinin çoğu pankreas başını inerve eder (14). Ve bunların büyük kısmı anterior ve posterior hepatik pleksustan kaynaklanırlar. Uncinate parçasına giren lifler ise üst mezenterik gangliyondan kaynaklanır (13).

Pankreasın Kanalları

Ana pankreas kanalı: Ventral pankreas tomurcuğunun kanalı olan Wirsung kanalı kuyrukta başlar ve ortak safra kanalı ile birleştiği yer olan pankreas başına kadar tüm pankreas boyunca ilerler. Safra kanalına katıldıktan sonra Oddi sfinkteri tarafından korunan duodenumun 1.kısmının ampulla vater bölgesine açılır.

Aksesuar pankreas kanalı: Santorini kanalı, ana veya küçük duodenal papillaya bazen de herikisine de açılabilir. Minör duodenal papilla majör olanın 2 cm

üzerinde yer alır, pankreas başının alt kısmında başlar ve baş ile gövde kısmının altına drene olur.

Pankreasın Fizyolojisi

Pankreasın işlevlerini düşündüğümüzde, onu iki bezin bir karışımı olarak görmek daha kolaydır. Pankreası, asiner ve kanal dokusunu içeren bir ekzokrin bezine ve Langerhans adacıklarını içeren bir endokrin bezin olarak düşünebiliriz.

Pankreas adacıklarının her biri dört çeşit hücre içerir:

Alfa hücre: Hormon olarak glukagon üreten ve langerhans adacığının yaklaşık yüzde 20'sini oluşturan hücreler topluluğudur. Düşük kan şekeri seviyeleri glukagon salınımını uyarır.

Beta hücre: Hormon olarak insülin üretir ve langerhans adacığının yaklaşık yüzde 75'ni oluşturur. Yüksek kan şekeri seviyeleri insülin salınımını uyarır.

Delta hücre: Hormon olarak somatostatin ve pepti hormonu salgılar. Somatostatinin ayrıca hipotalamus, mide ve bağırsaklar tarafından da salgılanır. İnhibe edici bir hormon olan pankreatik somatostatin, hem glukagonun hem de insülinin salınımını inhibe eder.

Pankreatik polipeptit hücre: Adacık hücrelerinin yaklaşık yüzde 1'ni oluşturur. Pankreatik polipeptit hormonu salgılar. İştahın yanı sıra pankreas ekzokrin ve endokrin sekresyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bir yemekten sonra salınan pankreas polipeptidi, daha fazla gıda tüketimini azaltabilir; ancak oruç tutmaya yanıt olarak serbest bırakılır (15).

Pankreasın çoğunluğu ekzokrin kısımdan (kütle olarak %85) oluşur ve sindirime yardımcı olmak için sindirim enzimleri, su ve bikarbonat salgılar.

Ekzokrin pankreasın fonksiyonel ünitesi, asinus ve kanal sistemini içerir. Acinus kelimesi Latince de “kümedeki dut” teriminden gelmektedir. Bu asiner hücreler; enzim sentezi, depolanması ve salgılanmasında uzmanlaşmıştır. Kanal sistemi sekresyonları modifiye eder. Bu mekanizma parasempatik sistem tarafından uyarılır ve sempatik sistem tarafından inhibe edilir. Asiner hücreler, kaba endoplazmik retikulum üzerinde sindirim enzimlerini üretir. Daha sonra yoğunlaşma vakuolleri oluşturdukları, golgi kompleksine taşınırlar. Bu yoğunlaştırıcı vakuoller daha sonra pankreas asiner hücrelerinde inaktif zimojen granüllerce konsantre edilir ve burada salgılanma için saklanıp daha sonra pankreasın başındaki safra kanalı ile birleşen ve Vater Ampulla'yı oluşturan ana pankreas kanalına salgılanırlar. Buradan duodenumda gıdaların yıkımındaki enzimatik reaksiyonlara katılırlar.

Salgılanan enzimler:

-Proteazlar

-Kimotripsinojen ve Tripsinojen

-Proteinleri ve peptitleri tek aminoasitlere sindirir

-Pankreatik lipaz

-Trigliseritleri, monogliserit ve serbest yağ asitlerini sindirir

-Amilaz

-Nişasta ve maltoz (disakkaritler)

-Diğer enzimler arasında ribonükleaz, jelatinaz, elastaz vb.

Bikarbonat, mide asidini nötralize etmeye yardımcı olur. İnce bağırsak mukozası, mideden gelen güçlü asitlere karşı koruyucu olmadığından, bikarbonat sindirimin hayati bir parçasıdır. Bunun nedeni, midenin aksine, ince bağırsağın kalın bir koruyucu mukoza tabakasından yoksun olmasıdır. Ek olarak, pankreas tarafından salgılanan sindirim enzimleri, temel bir pH aralığında optimum işlevlerine ulaşır. Bu, pankreasın bikarbonat salgıları ile elde edilir (16).

AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit, karın ağrısı ve kandaki yüksek pankreas enzim seviyeleri ile karakterize pankreasın inflamatuar bir durumudur. Amilaz ve lipaz akut pankreatit sırasında asinar hücrelerdeki hasara bağlı olarak artar. Serumdaki konsantrasyonları tanıyı doğrulamak için kullanılır (17). Serumda normal üst sınırın üç katını aşan amilaz ve lipaz konsantrasyonları akut pankreatit tanısını destekler. Amilaz konsantrasyonları genellikle semptomların başlamasından birkaç saat sonra artar ve şikâyetlerin geçmesiyle beraber 3-5 gün içinde normal değerlerine dönebilir.

Akut pankreatit, Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatışın önde gelen gastrointestinal nedenidir (18). Akut pankreatit çeşitli durumlar ile ilişkilidir. Bunlardan, safra kesesi taşları ve kronik alkol kullanımı vakaların yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. ABD'de bildirilen yıllık akut pankreatit insidansı 100.000 kişi başına 4,9-35 arasında değişmektedir (19). Akut pankreatit insidansı, artan obezite ve safra taşı oranları nedeniyle dünya çapında giderek artmaktadır (20). Sigara içmek, net olmayan mekanizmalarla safra taşı ile ilişkili olmayan pankreatit riskini artırabilir ve pankreasta alkole bağlı hasarı güçlendirebilir (21-26).

Akut inflamasyon genellikle bir ila iki hafta içinde temizlenir. Ancak aynı zamanda komplikasyonlara ve diğer hastalıklara da yol açabilir. Tedavi daha sonra birkaç ay sürebilir (27). Akut pankreatitte mortalite genellikle ilk iki haftalık dönemde sistemik inflamatuar yanıt sendromu ve organ yetmezliğinden kaynaklanırken, iki hafta sonra genellikle sepsis ve komplikasyonlarından kaynaklanır (28,29)

Akut Pankreatit Etyolojisi

Uzun süredir devam eden alkol tüketimi ve safra taşı hastalığı, akut pankreatit vakalarının büyük kısmına neden olur, ancak diğer birçok etyoloji bilinmektedir. Olguların %10 ila %30'unda neden bilinmemekle birlikte, çalışmalarda idiyopatik pankreatit vakalarının % 70'inin biliyer mikrolitiyazise ikincil olduğu ileri sürülmüştür.

Safra yolu hastalığı

Çoğu gelişmiş ülkede (vakaların yaklaşık %40'ını oluşturan) akut pankreatitin en yaygın nedenlerinden biri, safra kanalına giren ve geçici olarak oddi sfinkterine yerleşen safra taşlarıdır. Pankreatite neden olan taşın riski, büyüklüğü ile ters orantılıdır.

Asiner hücre hasarının nedeni, insanlarda kesin olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, ampulla vater'deki tıkayıcı safra taşlarının neden olduğu pankreatik kanal basınçlarının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Gizli mikrolitiazis muhtemelen idiyopatik akut pankreatit vakalarının çoğundan sorumludur.

Alkol

Alkol kullanımı akut pankreatitin ana nedenlerindendir (vakaların en az %35'ini oluşturur (30). Hücresel düzeyde, etanol, sindirim enzimlerinin hücre içi birikimine ve bunların erken aktivasyonu ile salınımına yol açar. Duktal seviyede, enzimlerin parankime ulaşmasına ve duktüllerin geçirgenliğinin artması ile pankreatik hasara neden olur. Etanol, pankreas ekzokrin salgısının protein içeriğini arttırır ve bikarbonat seviyeleri ile tripsin inhibitörü konsantrasyonlarını azaltır. Bu, pankreatik çıkışı bloke eden protein tıkaçlarının oluşmasına yol açar.

Hastalık yaygın olarak, 5-15 yıl boyunca alkol alım alışkanlığı olan hastalarda gelişir. Bununla birlikte, bazen, kronik kullanım alışkanlığı olmayan sosyal içicilerde de akut pankreatit gelişebilir ve bazı vaka raporları, ilk olayı başlatan tek bir büyük alkol yükünü tanımlamıştır. Günümüzde, bazı alkoliklerin neden akut pankreatit geliştirmeye benzer miktarlarda tüketen diğer alkoliklerden daha yatkın olduğuna dair evrensel olarak kabul edilmiş bir açıklama yoktur.

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) sonrası ortaya çıkan pankreatit muhtemelen akut pankreatitin üçüncü en yaygın şeklidir (vakaların yaklaşık %4'ünü oluşturur). Retrospektif anketler riskin sadece %1 olduğunu gösterirken, prospektif çalışmalar riskin en az %5 olduğunu göstermiştir.

Endoskopist deneyimsizse, hastanın oddi sfinkteri disfonksiyonu olduğu düşünüldüğünde ERCP sonrası akut pankreatit riski artar. Agresif girişim öncesi, intravenöz (iv) hidrasyonun randomize çalışmalarda ERCP sonrası pankreatiti önlediği gösterilmiştir. Daha yakın zamanda yapılan işlem öncesi rektal indometasin kullanılması; ERCP sonrası pankreatit insidansını azalttığı gösterilmiştir ve bu işlemin kullanımı günümüzde çoğu kurumda yaygın olarak kabul edilmiştir. Literatürde, rektal indometazin kullanımının rolü tartışılmaya devam etmektedir (31).

Travma

Abdominal travmalı (akut pankreatitli olguların yaklaşık %1,5'i) hastaların %17'sinde amilaz ve lipaz düzeylerinde artışa, bu hastaların %5'inde de klinik olarak akut pankreatite neden olur. Pankreasın penetran yaralanması(örneğin bıçaklar, mermi vb.), künt karın travmasından (direksiyon simidi, at binilmesi, bisiklet vb.) daha sık görülür. Karın veya sırttaki künt yaralanma, bezi omurga boyunca ezerek duktal yaralanmaya neden olabilir.

İlaçlar

Çok sayıda hasta tarafınca kullanılan, potansiyel olarak toksik ilaç alan kişilerin az bir kısmında akut pankreatit gelişimi göz önüne alındığında, ilaca bağlı pankreatit, muhtemelen bilinmeyen bir yatkınlıkla ilişkili olan nispeten nadir bir durumdur. (vakaların yaklaşık %2'sini oluşturur). Neyse ki, ilaca bağlı gelişen pankreatit klinik olarak genellikle hafif seyreder.

Akut pankreatit gelişimi ile yüksek ilişkili ilaçlar şunlardır:

- Azatioprin
- Sülfonamidler
- Sulindak
- Tetrasiklin
- Valproik asit
- Metildopa
- Östrojenler
- Furosemid
- 6-Merkaptopürin

- Pentamidin
- 5-aminosalisilik asit bileşikleri
- Kortikosteroidler
- Oktreotid

Enfeksiyonlar

Birkaç bulaşıcı hastalık, özellikle çocuklarda pankreatite neden olabilir. Bu akut pankreatit vakaları, genellikle akut biliyer veya alkole bağlı pankreatit vakalarından daha hafif olma eğilimindedir.

Viral nedenler arasında kabakulak virüsü, coxsackivirus, sitomegalovirüs (CMV), hepatit virüsü, Epstein-Barr virüsü (EBV), ekhovirüs, suçiçeği-zoster virüsü (VZV), kızamık virüsü ve kızamıkçık virüsü bulunur. Bakteriyel nedenler arasında; Mycoplasma pneumoniae, Salmonella, Campylobacter ve Mycobacterium tuberculosis bulunur. Dünya çapında az da olsa görülen, ascaris solucanının, duodenal papillaların içine göçünden kaynaklanan akut pankreatitin vakaları da bildirilmiştir. Pankreatit AIDS ile ilişkilendirilmesine rağmen; bunun, fırsatçı enfeksiyonların, neoplazmların, lipodistrofinin veya kullanılan ilaç tedavilerinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı da düşünülmektedir.

Kalıtsal pankreatit

Kalıtsal pankreatit, %80 olarak penetrasyona sahip olan PRSS1 mutasyonları ile ilişkili otozomal dominant bir işlev kazanım bozukluğudur. Bu gendeki mutasyonlar, tripsin geninin tripsin için erken aktivasyonuna neden olur.

Ek olarak, CFTR mutasyonu, duktal sekresyon anormalliklerine neden olarak hastaların akut pankreatite yatkınlığında rol oynar. Ancak günümüzde, CFTR mutasyonu olan hastaların fenotipik değişkenliği iyi anlaşılamamıştır. Kuşkusuz, CFTR mutasyonu için homozigot olan hastalar pankreas hastalığı için risk altındadır, ancak 800'den fazla mutasyondan hangisinin en önemli riski taşıdığı henüz net değildir. Ek olarak, CFTR heterozigotlarının pankreatik hastalıktaki rolü bilinmemektedir.

Tripsinin aktif bağlanma yerini bloke eden ve inaktif hale getiren SPINK1 proteinindeki mutasyonlar da muhtemelen akut pankreatite yatkınlıkta rol oynar. Bu muhtemelen hastalarda, akut pankreatitin nedeninden ziyade yatkınlığını açıklamaktadır. Yeterli mutant enzimler hücre içi olarak aktive olursa, ilk savunma hattını (yani pankreatik salgı tripsin inhibitörü) yıkabilir ve yedek savunmalara (yani mezotripsin, Y enzimi ve tripsin kendisi tarafından proteolitik bozulmaya) karşı koyabilirler. Aktive edilmiş mutant katyonik tripsin daha sonra tüm zimojen aktivasyon kaskadını tetikleyebilir.

Hiperkalsemi

Herhangi bir nedenden kaynaklanan hiperkalsemi, akut pankreatite yol açabilir. Nedenleri arasında hiperparatiroidizm, aşırı dozda D vitamini kullanımı, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve totalparenteral beslenme (TPN) sayılabilir. Rutin biyokimya testleri arasında sıklıkla kalsiyum bakılması da, akut pankreatitin gelişmeden önlenmesine fayda sağladı ve pankreatit olarak ortaya çıkan hiperkalsemi sıklığını azalttı.

Pankreasın gelişimsel anormallikleri

Pankreas, gelişen embriyonun sindirim kanalından kaynaklanan iki tomurcuktan gelişir. Pankreatit ile yaygın olarak ilişkili iki gelişimsel anormallik vardır: pankreas divisum ve dairesel pankreas.

Pankreas divisum, dorsal ve ventral pankreatik kanalların embriyogenez sırasında kaynaşmamasıdır. Muhtemelen normal anatominin bir varyantı olarak, popülasyonun yaklaşık %5'inde görülür; çoğu durumda, aslında safra taşı pankreatitine karşı koruma sağlayabilir. Stenotik minör papillaların ve Santorini'nin atretik bir kanalının varlığının, birlikte bir obstrüktif mekanizma yoluyla akut pankreatit gelişimine katkıda bulunan ek risk faktörleri olduğu görülmektedir (bu konu tartışmalı olmasına rağmen)

Hipertrigliseridemi

Klinik olarak akut pankreatit, genellikle hastanın serum trigliserit seviyesi 1000 mg/dL'ye ulaşana kadar ortaya çıkmaz. Genellikle Tip I ve Tip V hiperlipidemi ile ilişkilidir. Bu görüş biraz tartışmalı olsa da, çoğu otorite ilişkinin hiperlipideminin

akut pankreatite neden olmasından ziyade lipit metabolizmasındaki altta yatan düzensizlikten kaynaklandığına inanmaktadır. Bu tip pankreatit, alkol veya safra taşı kaynaklı hastalığa göre daha şiddetli olma eğilimindedir.

Tümörler

Pankreatik duktal sistemin; pankreatik duktal karsinomu, ampullar karsinomu, adacık hücresi tümörü, pankreasın katı psödotümörü, sarkomu, lenfoması, kolanjiyokarsinomu veya metastatik tümörü ile tıkanması akut pankreatite neden olabilir. Bir tümör bulunduğunda pankreatit gelişme olasılığı yaklaşık %14'tür. İntraduktal papiller-müsinöz neoplazm (IPMN), müsinöz kistadenom veya seröz kistadenom gibi pankreatik kistik neoplazmalar da pankreatite neden olabilir.

Toksinler

Organofosfat insektisitine maruz kalmak akut pankreatite neden olabilir. Akrep ve yılan ısırıkları da akut pankreatite neden olabilir; Trinidad'da, akrep Tityus trinitatis sokması akut pankreatitin yaygın nedenlerinden birisidir. Pankreas ekzokrin sekresyonunun hiperstimülasyonu her iki durumda da etki mekanizması gibi görünmektedir.

Cerrahi

Akut pankreatit, çeşitli cerrahi prosedürlerin (örn. abdominal veya kardiyopulmoner baypas ameliyatı gibi pankreas bezinin iskemisine neden olarak) sonrası dönemde ortaya çıkabilir. Postoperatif akut pankreatit genellikle doğrulanması zor bir tanıdır ve diğer etiyolojilerle ilişkili pankreatitten daha yüksek bir komplikasyon oranına sahiptir. Genelde mekanizma tam olarak bilinememektedir.

Vasküler anormallikler

İskemi veya vaskülit gibi vasküler faktörler akut pankreatite neden olabilir. Vaskülit, özellikle poliartit nodoza ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda pankreatik iskemiye yatkın olabilir.

Otoimmün pankreatit

Nispeten yeni tarif edilen bir tanım olan otoimmün pankreatit, akut pankreatitin oldukça nadir bir nedenidir (prevalans, 100.000 kişi başına 0.82). Akut pankreatite neden olduğunda, genellikle eş zamanlı enflamatuar bağırsak hastalığı mevcut gençlerde (yaklaşık 40 yaş) görülür. Patogenez belirsizdir, ancak potansiyel olarak immünoglobulin IgG4 otoimmün hastalığı ile ilişkilidir (32).

AP PATOFİZYOLOJİ

Günümüzde, akut pankreatit başlangıcının hangi patofizyolojik olaylarla tetiklendiği tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, hem hücre dışı faktörlerin (örneğin nöral ve vasküler yanıt) hem de hücre içi faktörlerin (örn.Hücre içi sindirim enzimi aktivasyonu, artmış kalsiyum sinyali ve ısı şoku protein aktivasyonu) bir rol oynadığına inanılmaktadır. Ek olarak, CFTR gen mutasyonu olan hastalarda, gecikmiş enzimatik sekresyona veya duktal hücre hasarına yol açarak akut pankreatit gelişimine neden olabilir (33).

Pankreatitin patofizyolojisi hem pankreastaki lokal yıkımı hem de sistemik inflamatuar yanıtı içerir. Kışkırtıcı olay, kanal lümeninin aksine, asinar hücresi içinde tripsininozun tripsinin erken aktivasyonudur. Bunun yüksek duktal basınçlardan (kanal tıkanıklığında olduğu gibi) ve kalsiyum homeostazı ve pH problemlerinden kaynaklanabileceği varsayılmaktadır. Birçok toksinin olduğu gibi özellikle alkol de düz endoplazmik retikulumda ATP bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek oluşan intraasiner yüksek kalsiyum seviyeleri nedeniyle tripsinojenden tripsin dönüşümünü tetikleyerek elastaz ve fosfolipazlar gibi akut pankreatit patojenezinde sorumlu tutulan enzimleri aktive eder. Bu zimojenlerin erken aktivasyonu lokalize doku hasarına ve hasarla ilişkili moleküler yapıların (DAMP) salınmasına yol açar. DAMP'lerin salınımı nötrofillerin toplanmasına ve enflamatuar kaskadın başlatılmasına neden olur. Bu enflamatuar kaskad, akut pankreatitin sistemik

belirtilerinden sorumludur ve nihayetinde akut pankreatitin morbidite ve mortalitesinin ana nedeni olan multiorgan disfonksiyon sendromuna (MODS) neden olan kılcal damar geçirgenliği ve endotelyumun mikrovasküler tromboz hasarına neden olabilir.

Pankreatit Duyarlılık Genleri

Son zamanlarda, bazı bireylerde pankreatit için genetik bir yatkınlık olduğu ortaya çıkmıştır. Bu hastalar sıklıkla tekrarlayan akut pankreatit nedeniyle kronik pankreatite ilerlemeden muzdariptir. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, ilişkili genler tripsin aktivasyonunda yer alır. Pankreas kanallarına bikarbonat salgılanmasında rol oynayan CFTR geni, PRSS1 fonksiyon mutasyonları kazanımı, SPINK ve CTRC mutasyonları hepsi tekrarlayan pankreatitte rol oynar. Ayrıca, akuttan kronik pankreatite kadar giderek daha fazla kabul gören hastalık spektrumunda yer alırlar (34-36).

Bazı durumlar akut pankreatiti hızlandırabilmesine rağmen, bu predispozan faktörleri olan hastaların sadece küçük bir kısmı hastalığı geliştirir. Safra taşı olan hastaların sadece yüzde 3 ila 7'sinde (37), alkoliklerin yüzde 10'undan azında (38) ve hiperkalsemili az sayıda hastada (39) görülmektedir.

Bu ajanlar tarafından pankreatitin indüksiyonunun kesin mekanizması bilinmemektedir.

Alkolle indüklenen pankreatit

Neden alkol kullanımı alışkanlığı olmayan bireylerde az miktarda kullanımdan sonra değil de, sadece uzun yıllar alkol kullanımından sonra ortaya çıktığı açık değildir. Ancak, çeşitli mekanizmalar önerilmiştir (40).

- Asiner hücrelerin kolestokinin (CCK) kaynaklı zimojenlerin erken aktivasyonuna duyarlılaştırılması
- CCK'nin transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, Nükleer faktör-κβ ve aktive edici protein-1 üzerindeki etkisinin güçlendirilmesi
- Asetaldehit ve yağ asidi etil esterleri gibi toksik metabolitlerin üretilmesi
- Pankreasın coxsackie virüs B3'ün toksik etkilerine duyarlılaştırılması

• Pankreas yıldız hücrelerinin asetaldehit ve oksidatif stres ile aktivasyonu ve daha sonra kollajen ve diğer matris proteinlerinin artan üretimi

Safra taşı pankreatit

İki faktör safra taşı pankreatitinde olası başlatıcı olay olarak düşünülmüştür:

• Safra reflüsüne ikincil pankreatik kanala safra kaçışı (geçişi sırasında ampulla geçici tıkanıklığı ile) (41)

• Taşın geçişinden kaynaklanan tıkanmaya ikincil ödem (42)

Hiperlipidemiye bağlı pankreatit

Serbest yağ asitlerinin pankreatik kılcal damarlardaki pankreatik lipazın etkisiyle toksik konsantrasyonlarda salınması nedeniyle gerçekleşir (43).

Kalıtsal pankreatit

Genetik mutasyonlar, pankreas içinde pankreatik zimojenlerin erken aktivasyonuna yol açan genetik mutasyonlar, kalıtsal pankreatitli hastalarda görülen akut pankreatit atakları için patogenetik mekanizma olarak önerilmiştir. Bunun nedeni bir takım genetik mutasyonlar olabilir.

Akut pankreatitin patogenezini anlamak için bir dizi hayvan modeli geliştirilmiştir (44). Hiçbiri insandaki model ile kesinlikle karşılaştırılamaz. Örneğin, safra taşları ve alkol kötüye kullanımı, insanlarda akut pankreatit vakalarının yüzde 75'inden sorumlu iken, hayvan modellerinin hiçbiri ile bu durumlar patofizyolojik olarak gerçekleştirilemez. Ek olarak, cerulein ve kolin eksikliği olan etionin takviyeli bir diyet gibi hayvan modellerinde pankreatiti indüklemek için yaygın olarak kullanılan ajanlar, insan akut pankreatitinin bilinen nedenleri değildir.

Bununla birlikte, akut pankreatitin erken evrelerinde görülen yapısal ve biyokimyasal değişiklikler, farklı hayvan modellerinde belirgin şekilde sabittir ve insan akut pankreatitinde benzer değişiklikler gösterilmiştir. Ayrıca, kışkırtıcı olaya bakılmaksızın insan akut pankreatitinin klinik ve patolojik özellikleri çok benzerdir.

Bu nedenle, hayvan modellerinin sınırlamalarına rağmen, veriler, pankreatit başladıktan sonra indükleyici olay veya başlangıç mekanizmasından bağımsız olarak benzer bir olaylar dizisinin ortaya çıktığını göstermektedir. Hayvan çalışmaları,

tedavinin profilaktik olarak veya kışkırtıcı olaydan birkaç saat sonra başlatılmadığı sürece bu kaskadın başarılı bir şekilde durdurulamayacağını göstermiştir. Bu çalışmalardan bazı bireylerin neden sadece interstisyel veya ödemli pankreatit yaşadıkları açık değildir, diğerleri ise hastalığın nekrotizan formunu geliştirmeye devam etmektedir.

Aktive edilmiş nötrofiller daha sonra süperoksit (solunum patlaması) veya proteolitik enzimler (katepsin B, D ve G; kollajenaz ve elastaz) salarak sorunu şiddetlendirir. Son olarak, makrofajlar, lokal (ve ciddi vakalarda, sistemik) inflamatuar tepkilere daha fazla aracılık eden sitokinleri serbest bırakır. Bugüne kadar tanımlanan erken mediatörler, TNF-alfa, IL -6 ve IL-8'dir. Bu iltihap aracıları, pankreatik vasküler geçirgenliğin artmasına neden olarak kanama, ödem ve nihayetinde pankreatik nekroza yol açar. Arabulucular dolaşımda atılırken, bağırsak florasının yer değiştirmesine bağlı bakteriyemi, ARDS, plevral efüzyonlar, gastrointestinal (GI) kanama ve böbrek yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

SIRS da gelişebilir ve bu da sistemik şokun gelişmesine yol açar. Sonunda, iltihap aracıları hemodinamik dengesizlik ve ölümün gerçekleşeceği kadar ezici olabilir. Akut pankreatitte önce parankimal ödem ve peripankreatik yağ nekrozu ortaya çıkar ve bu, akut ödem pankreatiti olarak bilinir. Nekroz, hemoraji ve bezin işlev bozukluğunun eşlik ettiği parankim içerdiğinde, iltihap hemorajik veya nekrotizan pankreatite dönüşür. Psödokistler ve pankreas apseleri nekrotizan pankreatitten kaynaklanabilir, çünkü enzimler granülasyon dokusu (psödokist oluşumu) veya pankreatik veya peripankreatik dokunun bakteriyel tohumlanması (pankreas apsesi oluşumu) ile uzaklaştırılabilir.

Li ve arkadaşları, biri akut böbrek yetmezliği olan ve diğeri olmayan ciddi akut pankreatitli iki hasta grubunu karşılaştırmış ve böbrek hastalığı, hipoksemi ve abdominal kompartman sendromu öyküsünün şiddetli akut pankreatit için önemli risk faktörleri olduğunu belirlemiştir (45). Ek olarak, akut böbrek yetmezliği olan hastaların, hem hastane yoğun bakım ünitesi (ICU) kalış oranlarının, hem de pankreas enfeksiyon ve mortalite oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

AP Klinik

Akut pankreatitin kardinal semptomu, karakteristik olarak donuk, sıkıcı ve sabit olan karın ağrısıdır. Genellikle ağrı aniden başlar ve sabit bir ağrıyı elde edene kadar yavaş yavaş şiddetlenir. Çoğu zaman, üst karın bölgesinde, genellikle epigastrik bölgede bulunur, ancak pankreasın hangi kısmının dahil olduğuna bağlı olarak, sol veya sağ tarafta daha fazla algılanabilir. Ağrı, vakaların yaklaşık yarısında doğrudan karın içinden geriye doğru yayılır.

Bulantı ve kusma, eşlik eden anoreksiyle birlikte sıklıkla mevcuttur. İshal de görülebilir. Konumlandırma önemli olabilir, çünkü hasta otururken ve öne doğru eğilirken rahatsızlık sıklıkla iyileşir. Ancak, bu gelişme genellikle geçicidir. Ağrı süresi değişir, ancak tipik olarak bir günden fazla sürer. Genellikle hastaların tıbbi yardım almasına neden olan ağrının yoğunluğu ve kalıcılığıdır. Hastaya son ameliyat veya diğer invaziv prosedürleri (örn ERCP) veya aile hipertrigliseridemi öyküsü hakkında bilgi istenmelidir. Hastalar sıklıkla akut pankreatitin ana nedenleri olan daha önce biliyer kolik ve aşırı alkol tüketimi öyküsü vardır.

Fizik muayene bulguları, hastalığın ciddiyetine göre değişebilir:

- Ateş (%76) ve taşikardi (%65) yaygın anormal hayati belirtilerdir ve hipotansiyon kaydedilebilir.
- Çoğu hastada karın hassasiyeti, kas koruması (%68) ve distansiyon (%65) görülür; gastrik ve enine kolonik ileus nedeniyle bağırsak sesleri sıklıkla azalır veya yoktur; koruma üst karın bölgesinde daha belirgin olma eğilimindedir
- Hastaların azınlığında sarılık (%28) görülür.
- Bazı hastalar diyaframın (iltihaptan kaynaklanan) tahrişinden, plevral efüzyondan veya ARDS gibi daha ciddi bir durumdan kaynaklanabilecek dispne (%10) yaşar; takipne oluşabilir; Akciğer oskültasyonu, özellikle sol akciğerde baziler ralleri ortaya çıkarabilir.
- Ağır vakalarda hemodinamik instabilite görülür (%10) ve bazen hematemez veya melena gelişir (%5); ek olarak, şiddetli akut pankreatitli hastalar genellikle soluk, terletici ve kayıpsızdır.

- Bazen, ekstremitelerde hipokalsemiye sekonder kas spazmı görülebilir.

Birkaç nadir fiziksel bulgu, şiddetli nekrotizan pankreatit ile ilişkilidir:

- Cullen işareti, hemoperitonumdan kaynaklanan göbek çevresinde mavimsi bir renk değişikliğidir
- Gray-Turner işareti, doku düzlemleri boyunca retroperitoneal kanın kesilmesinden kaynaklanan yanlar boyunca kırmızımsı kahverengi bir renk değişikliğidir; daha yaygın olarak, hastalarda ekstravazasyonlu pankreatik eksüdaya ikincil yanlarda kırmızı bir eritem olabilir
- Eritematöz cilt nodülleri fokal subkütan yağ nekrozundan kaynaklanabilir; bunlar genellikle 1 cm'den daha büyük değildir ve tipik olarak ekstansör cilt yüzeylerinde bulunur; ek olarak, poliartrit nadiren görülür.

Şiddetli pankreatitte nadiren funduskopik muayenede anormallikler görülebilir. Purtscher retinopati olarak adlandırılan retinadaki bu iskemik hasarın, retinal damarlardaki kan hücrelerinin kompleman aktivasyonu ve aglütinasyonundan kaynaklandığı görülmektedir. Geçici veya kalıcı körlüğe neden olabilir (46).

Akut Pankreatitte Laboratuvar

Akut pankreatit tanısı koymada serum amilaz ve lipaz kullanılabilir. Serum amilazı genellikle semptomların başlamasından 2-12 saat yükselir ve 48-72 saat içinde normalleşir.

- Serum lipazı semptomların başlangıcından 4 ila 8 saat yükselir ve 7 ila 14 gün içinde normalleşir.
- Serum amilazı, kronik pankreatit (tükenmiş asiner hücre kütlesi) ve hipertrigliseridemili de akut vakalar için normal (vakaların % 10'unda) olabilir.
- Yanlış pozitif, serum amilaz nedenleri arasında tükürük bezi hastalığı (yüksek tükürük amilazı) ve makroamilazemi bulunmaktadır.
- Eğer lipaz seviyesi amilaz seviyesinin 2,5 ila 3 katı ise, bunun nedeni genellikle alkole bağlı pankreatitin bir göstergesidir (47).

Bu testlerin seçimi ile ilgili olarak, iki uygulama kılavuzunda belirtilmektedir.

Tanı için hem amilaz hem de lipaz ölçmek genellikle gerekli değildir. Serum lipazı, amilaz artışı içeren; makroamilazemi , parotit ve bazı karsinomları gibi pankreatik olmayan koşullarda normal kaldığı için tercih edilebilir. Genel olarak, serum lipaz artışının akut pankreatit tanısında serum amilazına göre daha duyarlı ve spesifik olduğu düşünülmektedir (48).

Amilaz yaygın olarak bulunmasına ve kabul edilebilir bir tanı doğruluğu sağlamasına rağmen, lipazın mevcut olduğu yerlerde akut pankreatit tanısı için tercih edilir (49).

Trigliserit seviyeleri: Hipertrigliserideminin akut pankreatitin altta yatan etiyolojisi olarak kabul edilmesi için >1000 mg/dL (11,2 mmol/L) serum trigliserit seviyeleri gereklidir. Uzun süreli açlıktan sonra seviyeler elde edilirse hipertrigliseridemi atlanabilir. Bu nedenle, açlık trigliserit seviyeleri, hasta normal bir diyete başladıktan sonra tekrar kontrol edilmelidir.

Serum kalsiyum düzeyleri: Şiddetli atak sırasında hiperkalsemi atlanabilir, çünkü kalsiyum seviyeleri düşebilir. Trigliseritlerde olduğu gibi, kalsiyum seviyeleri birkaç haftalık iyileşmeden sonra tekrar kontrol edilmelidir. Bununla birlikte, hiperkalsemi akut pankreatitin nadir bir nedenidir. Hiperkalseminin altta yatan etiyoloji neden olduğu sonucuna varılmadan önce diğer nedenler mutlaka dışlanmalıdır.

Karaciğer biyokimyasal testleri: Akut pankreatit ortamında yüksek karaciğer testlerinin ALT veya AST varlığı safra taşı / safra pankreatitini düşündürür (50). Bir meta-analizde, 150 U/L veya daha fazla serum ALT konsantrasyonu (yaklaşık üç kat yükseklik) safra taşı pankreatit tanısı için % 95'lik bir pozitif tahmin değerine sahipti.

Seçilmiş hastalarda ek testler: Genç yaşta (<35 yaş) akut pankreatitli veya ailede pankreatit öyküsü olan hastalarda, kalıtsal pankreatit için genetik testler yapılabilir. (örneğin, varsa PRSS1, SPINK1, CFTR, CTRC ve CASR ve Claudin-2) IgG4 için rutin olarak serolojik test yapılmamaktadır. Her ne kadar otoimmün pankreatit (AIP) akut pankreatit ile ortaya çıkabilirse de oldukça nadirdir. AIP ayrıca

tekrarlayan akut pankreatitin çok nadir bir nedenidir. Serolojik testler önemli bir tanı özelliği değildir ve eğer AIP'den şüpheleniliyorsa, tanı büyük ölçüde görüntüleme, diğer organ tutulumu ve varsa histolojiye dayanır.

Akut Pankreatitte Radyoloji

Safra kesesi taşlarının neden olup olmadığını söylemek için karnın ultrason taraması genellikle yeterlidir. Bir enfeksiyon pankreasta değişikliklere yol açtıysa, genellikle ultrasonda da görülebilir. Bazen daha fazla test gerekebilir. Örneğin, safra kanallarının ve safra taşlarının bir resmini oluşturmak için MRI kullanılabilir. Başka bir seçenek, safra kanalında safra taşı aramak için bir endoskop kullanmaktır. Bu, sonunda bir ultrason cihazı olan esnek bir borunun, (endoskopik ultrason) yoluyla duodenuma itilmesini içerir.

BT, pankreatitin neden olduğu komplikasyonların ortaya çıkarılması hakkında bir fikir edinmek için kullanılabilir. Pankreatit safra taşı veya safra kanalı enfeksiyonuile ilişkiliyse, tanıda ERCP gerekebilir. Endoskop yardımıyla muayene sırasında bu taşlar da çıkarılabilir. Ancak ERCP muayenesi radyasyona maruz kalmayı içerir ve çeşitli komplikasyonlara neden olabilir (51).

Akut Pankreatitte hastalık şiddetine göre sınıflama

Uluslararası ilk pankreatit sınıflaması olan 1963 yılında Marseille Consensus'dan günümüze kadar; 1984'de Cambridge, 1988'de Roma, 1992 Atlanta ve en son 2012 Atlanta sempozyumunda revize Atlanta sınıflaması yayınlanmıştır (Tablo-1) (73-74).

Revize Atlanta Klasifikasyonu		**AP ciddiyetinin tanıma dayalı klasifikasyonu**	
Hafif AP	Organ yetmezliği yok Lokal veya sistemik komp.yok	**Hafif AP**	Organ yetmezliği yok (Peri) pankreatik nekroz yok
Orta AP	Geçici organ yetmezliği(<48 h) Kalıcı organ yetmezliği olmaksızın lokal veya sistemik komp.varlığı	**Orta AP**	Geçici organ yetmezliği(<48 h) Steril peripankreatik nekroz
Ciddi AP	Kalıcı organ yetmezliği(>48sa)	**Ciddi AP**	Kalıcı organ yetmezliği veya Enfekte peripankreatik nekroz
		Kritik AP	Kalıcı organ yetmezliği ve enfekte peripankreatik nekroz

Akut Pankreatitte Skorlama Sistemleri

Klinik, laboratuvar ve radyolojik risk faktörlerine, çeşitli şiddet derecelendirme sistemlerine ve serum belirteçlerine dayalı AP'nin şiddetini tahmin etmek için çok sayıda öngörücü model geliştirilmiştir (52). Bu sınıflandırmayı yapmada hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, semptomların başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre ve organ yetmezliğinin eşlik edip etmemesi gibi klinik belirteçlerin yanısıra hemokonsantrasyon, crp, kan üre azotu, kreatinin gibi laboratuvar değerleri rol oynar.

Gerek maliyet gerekse yaygınlık açısından çok sık olmasa da pankreatitin şiddetini tahmin etmek için: idrar tripsininojen aktivasyon peptidi (TAP), prokalsitonin, polimorfonükleer elastaz, pankreatik ilişkili protein, prokarboksipeptidaz-B, karboksipeptidaz-B aktivasyon peptidi, serum tripsininojen 2, fosfolipaz A-2, serum amiloid protein-A, P maddesi, antitrombin III, trombosit aktive edici faktör, IL1, 6 ve 8, TNF-alfa gibi serum beliteçleri kullanıbilir (53-56).

Hastada tespit edilen serum amilaz ve lipaz değerleri hastalık şiddeti ile koreleasyon göstermez. Bunlardan bazıları, hastaların triyajına yardımcı olmak için kabul sırasında yapılabilirken, diğerleri sadece ilk 48 ila 72 saat sonra veya daha sonra elde edilebilir.

Birçok skorlama sisteminin (örneğin, Ranson, Glasgow) tamamlanması 48 saat sürer, sadece bir kez kullanılabilir ve yüksek derecede hassasiyet ve özgüllüğe sahip değildir (57-59). Ayrıca, bazılarının spesifik komplikasyonlara odaklandıkları veya invaziv oldukları için sınırlı faydaları vardır (örneğin, Leeds diagnostik periton lavajı) (57). Sonuç olarak, bu sistemlerin çoğu rutin olarak kullanılmaz.

Ranson kriterleri: AP'de şiddet için en erken skorlama sistemlerinden biridir (58). Ranson'un kriterleri 11 parametreden oluşur. Faktörlerin beşi başvuru sırasında değerlendirilirken altısı sonraki 48 saat içinde değerlendirilir. Biliyer pankreatit için daha sonraki bir modifikasyon sadece 10 noktayı içerir (60). Ölüm oranı, artan puanla artar. 11 komponent skoru kullanılarak, skor <3 olduğunda mortalite yüzde 0 ila 3, skor ≥3 iken yüzde 11 ila 15 ve skor ≥6 olduğunda yüzde 40 idi (61). Sistem

kullanılmaya devam etse de 110 çalışmanın meta-analizi Ranson skorunun ciddiyetin kötü bir prognestik belirteci olduğunu bulunmuştur (62).

APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) II skoru başlangıçta YBÜ'ndeki kritik hastalar için geliştirilmiştir. 12 fizyolojik ölçümü yaş ve kronik hastalığın varlığına bağlı ekstra noktaları vardır. Muhtemelen AP'de en çok çalışılan şiddet skorlama sistemidir. Şiddetli AP'yi tahmin etmek için iyi negatif prediktif değere ve mütevazı pozitif prediktif değere sahiptir ve günlük olarak yapılabilir. İlk 48 saat boyunca değerlerin düşmesi hafif bir atak olduğunu gösterirken, değerlerin artması ciddi bir atak olduğunu gösterir. Çalışmalar mortalitenin yüzde 4'ten az olduğunu ve skoru <8 ve skorunun yüzde 11 ila 18'inin >8 olduğunu göstermektedir (61,19).

APACHE II skorunun bazı sınırlamaları, karmaşık ve kullanımı zor, interstisyel ve nekrotizan pankreatit arasında ayrım yapmaması ve steril-enfekte nekroz arasında ayrım yapmamasıdır. Son olarak 24 saatte prediktif değeri kötüdür (61).

APACHE II'ye (APACHE O olarak bilinir) bir vücut kitle indeksi (BMI) skoru eklenmesi, bir çalışmada Konvansiyonel APACHE II skoruna kıyasla şiddetli pankreatit tahminini geliştirdi (63). BMI için> 25 ila 30 arasında bir puan ilave edildi ve BMI> 30 için iki puan eklendi. Ancak, ikinci bir çalışmada APACHE O'nun gelişmiş performansı doğrulanmamıştır (64). Yoğun bakım hastalarında geliştirilen basitleştirilmiş bir Akut Fizyoloji Skoru II, APACHE II ile karşılaştırılabilir (65).

APACHE III'ün gelişmesine yol açan doğruluğunu artırmak için APACHE II'ye birkaç ek değişken eklendi. APACHE II ve III skorlarının her ikisi de prognozu hesaplamak için fizyoloji, yaş ve kronik sağlık kullanır; toplam puan, fizyolojik değişken sayısı (APACHE II için 12'ye karşı APACHE III için 17'ye) ve kronik sağlık durumunun değerlendirmesine göre farklılık gösterirler. Ancak APACHE III sistemi, hafif şiddetten şiddetli ataktan ayırt etmek için APACHE II kadar yararlı görünmemektedir (66).

Ranson Kriterleri (Tablo 2)

0 saat	
Yaş	> 55
Beyaz kan hücresi sayımı	> 16.000 / mm3
Kan şekeri	> 200 mg / dL (11,1 mmol/L)
Laktat dehidrogenaz	> 350 U / L
Aspartat aminotransferaz (AST)	> 250 U / L
48 saat sonra	
Hematokrit	Yüzde ≥10 düştü
Kan üre azotu	Sıvılara replasmanına rağmen ≥5 mg/dL (1,8 mmol/L) artış
Serum kalsiyum	<8 mg / dL (2 mmol/L)
pO2	<60 mmHg
Baz açığı	> 4 MEq / L
Sıvı defisiti	> 6000 mL

Sistemik enflamatuar yanıt sendromu skoru: Yukarıda belirtildiği gibi, SIRS varlığı, artan mortalite ile ilişkilidir. SIRS'a dayanan bir puan geliştirilmiştir (67). İlk çalışmalar pankreatitin şiddetini güvenilir bir şekilde öngörebildiğini ve her gün yatak başında kolayca uygulanabileceğini eklediğini öne sürmektedir. Bir validasyon çalışmasında mortalite oranları, başvurudan kalıcı SIRS, başvuru sırasında SIRS olan ve kalıcı olmayan ve SIRS olmayanlarda sırasıyla yüzde 25, 8 ve 0 idi (68). Bir başka çalışmada, AP'nin şiddeti, birinci günde AP ve SIRS hastalarında, özellikle üç veya dört SIRS kriteri olanlarda, birinci günde SIRS'si olmayan hastalara göre daha fazla bulunmuştur (69). Bu nedenle, SIRS skorunun ucuz, kolay ulaşılabilir ve diğer daha karmaşık skorlarla olumlu karşılaştırıldığı görülmektedir.

BISAP skoru: Akut pankreatit skorunda başucu şiddet indeksinin gelişimi 2000'den 2001'e kadar 17.922 AP vakasına dayanmış ve 2004'ten 2005'e kadar

18.256 vakada valide edilmiştir (70). Hastalara ilk 24 saat boyunca aşağıdakilerin her biri için 1 puan verilir: BUN>25 mg/dL, zihinsel durum bozukluğu, SIRS (SIRS skoruyla aynı kriterleri kullanarak), yaş> 60 yıl veya plevral efüzyon varlığı (70).

Sıfır skoru olan hastaların ölüm oranı yüzde birin altındayken, beş skoru olan hastaların ölüm oranı yüzde 22'dir. Validasyon kohortunda, BISAP skoru mortaliteyi tahmin etmek için APACHE II skoru ile benzer test performans özelliklerine sahipti. Diğer puanlama sistemlerinin çoğunda bir sorun olduğu gibi BISAP, hastanede kalış süresi, yoğun bakım bakımı ihtiyacı veya müdahale ihtiyacı gibi sonuçları öngördüğü için doğrulanmamıştır.

185 hastayı içeren BISAP skorunun validasyon çalışması, performansının APACHE II, Ranson kriterlerive BT şiddet endeksi sistemine benzer olduğunu bulmuştur (71). BISAP skorunun yatak başında kolayca hesaplanması amaçlanmakla birlikte, bunun başlangıçta bildirildiği kadar basit olmadığı kaydedilmiştir, çünkü SIRS'in mevcut olup olmadığını belirlemek için dört değişken düşünülmelidir (72).

HAPS: Zararsız akut pankreatit skoru tipik olarak başvurudan sonraki 30 dakika içinde hesaplanabilir ve üç parametreyi dikkate alır: ribaund hassasiyet veya koruma eksikliği, normal hematokrit ve normal serum kreatinin. 394 hastadan oluşan bir kohortta türetilmiş ve 452 hastadan oluşan bir kohortta doğrulanmıştır (73). Bu skor zararsız bir seyir ile 204 hastanın 200'ünü (%98) doğru olarak tanımlamıştır. Muhtemelen, üç parametreden hiçbiri mevcut değilse, hastaların zararsız bir seyir izleyebilecekleri düşünülmüştür, ancak bu raporda açıkça tanımlanmamıştır.

Organ yetmezliğine dayalı skorlar: Yukarıda belirtildiği gibi, organ yetmezliği pankreatitin şiddetinin bir göstergesidir. Organ yetmezliği için birkaç puanlama sistemi olsa da, AP'nin ciddiyetini doğrudan ölçmez, aksine organ yetmezliğinin kendisinin şiddetini ölçer.

Bu ayrım, yukarıda tanımlanan Atlanta sınıflandırma sisteminin sınırlamalarına da yansıdığı içinpotansiyel olarak önemlidir (74,75). Organ yetmezliği, potansiyel olarak klinik olarak anlamlı olan sorunların sayısı veya her organ yetmezliğinin ciddiyeti belirtilmeden mevcut veya yok olarak listelenmiştir.

Goris çoklu organ yetmezliği skoru (76), Marshall (veya çoklu) organ fonksiyon bozukluğu skoru, Bernard skoru (77), SOFA (78) ve lojistik organ disfonksiyon sistemi skoru (79) tanımlanmıştır. Tüm bu puanlar, ilgili organ sistemlerinin sayısını ve her bir organın işlev bozukluğu derecesini dikkate alır. Bazıları ayrıca inotropik veya vazopresör ajanların kullanımını, mekanik ventilasyonu veya diyalizi içerir. Yukarıda belirtildiği gibi, 48 saatten uzun süren kalıcı organ yetmezliğinin varlığı önemli görünmektedir.

BT şiddeti indeksi: BT şiddeti skoru (Balthazar skoru), nekroz derecesi, inflamasyon ve sıvı koleksiyonlarının varlığına bağlı olarak geliştirilmiştir (80). Yapılan validasyon çalışmasında mortalite, herhangi bir pankreatik nekroz derecesi ile yüzde 23 ve nekroz olmadan yüzde 0 idi. Ayrıca nekroz >% 30 ile morbidite ve mortalite arasında güçlü bir ilişki vardı (80).

Nekrotizan pankreatit (hatta enfekte nekroz) bulunması mutlaka organ yetmezliğinin ortaya çıkmasını öngörmez, ancak terapötik yaklaşımı değiştirebilir (81). BT şiddeti indeksi ile değerlendirilen 268 AP hastası olan retrospektif bir çalışmada, CT şiddeti endeksi >5 olan hastaların ölme olasılığı 17 kat daha fazla ve uzun süre hastanede kalma olasılığı 10 kat daha fazla idi (82).

BT nekrozu ciddi bir atak öngörürken, nekroz derecesi ile organ yetmezliği ve/veya mortalite ile üniform bir korelasyon yoktu.

Akut Pankreatitte Tedavi

Etiyolojinin yanı sıra hafif hastalık formunda tedavi (çoğunlukla safra taşı kaynaklı pankreatit için), destekleyicidir ve genel olarak üçüncü boşluktaki sıvı kayıplarını düzeltmek için sıvı resüsitasyonu içerir. Oral beslenmenin durdurulması, ağrı kesiciler, oksijen desteği ve antiemetikler, hasta bazlı tedavide gerekebilir. Aksine, şiddetli ataklarda (yaklaşık hastaların% 20'si) gastroenterologlar, girişimsel radyologlar, yoğun bakım uzmanları ve cerrahlarda dahil olmak üzere multidisipliner ekip gerekebilir.

Sıvı resüsitasyonu

Vasküler geçirgenlikte artışa bağlı olarak, üçüncü boşluk olarak adlandırılan peritoneal kavite ve retroperitoniuma geçen efektif intravasküler volüm nedeniyle bu hastalarda hipovolemi ve hemakonsantrasyona neden olur. Gelişen bu hipovolemi nedeniyle solunum, kardiyovasküler ve böbreklerin yakından izlenmesi ve gelişebilecek komplikasyonları değerlendirmek ve tedavi etmek için yakın izlem gerekebilir. Akut pankreatitli tüm hastalara saatte 5 ila 10 mL/kg izotonik kristaloid çözeltisi (örn.normal salin veya laktatlı Ringer çözeltisi) ile intravenöz hidrasyon sağlanmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanan hastada hemokonsantrasyonun ve hipovoleminin çözüldüğünü bun ve htc deki düşüşle takip edebiliriz. Laktatlı Ringer çözeltisi ile sıvı resüsitasyonunun normal salinle karşılaştırıldığında SIRS insidansını azaltabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (83). Bu yüzden hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit dışındaki hastalarda hidrasyonu sağlamada ilk tercih olarak kabul edilebilir. Ringer laktat, 3 mEq/L kalsiyum içerdiğinden dolayı kontrendikedir. Hipotansiyon ve taşikardinin düzeldiğini ve hipovolemiye bağlı komplikasyonları önlemek için sıvı tedavisi 8 ila 12 saat boyunca 3 mL/kg/saat ile devam etmelidir. Fakat gerek ileri yaş grubundaki hastalarda gerekse de kardiyak hastalık öyküsü bulunan hastalarda sıvı tedavisi yaparken dikkatli olunmalıdır (84). Bu hasta gruplarında yapılabilirse santral venöz katateri ile volüm kontrolü yapılmalıdır.

Ağrı yönetimi

Karın ağrısı genellikle akut pankreatitli hastalarda baskın semptomdur ve analjeziklerle tedavi edilmelidir. Kontrolsüz ağrı hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabilir. Opioidler akut pankreatitli hastalarda ağrı kontrolü sağlamada güvenli ve etkilidir (85). Hidromorfon veya fentanil akut pankreatitte ağrıyı azaltmak için kullanılabilir. Fentanil, özellikle böbrek yetmezliğinde daha iyi güvenlik profili nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır. Diğer afyonlarda olduğu gibi fentanil de solunum fonksiyonlarını baskılayabilir. Meperidin, pankreatitte analjezi için morfine tercih edilebilir, çünkü çalışmalar morfinin oddi basıncı sfinkterinde bir artışa neden olduğunu gösterilmiştir.

Solunumsal tedavi ilkeleri

Oksijen saturasyonu yakından izlenmeli ve saturasyonu yüzde 95'in üzerinde tutmak için nazal kanül, maske veya invaziv oksijen desteği sağlanmalıdır. Hipoksi; atelektazi, plevral efüzyonlar, intrapulmoner şantların açılması veya ARDS'ye bağlı olabilir. Bu yüzden nedenini ortaya koymalı kalıcı veya ilerleyici hipoksisi olan hastalar ventilatör desteği için YBÜ'ne aktarılmalıdır.

Metabolik komplikasyonların tedavisi

Elektrolitler ilk 48 ila 72 saat içinde ve özellikle agresif sıvı resüsitasyonu ile sık sık izlenmelidir. İyonize kalsiyum düşükse veya nöromüsküler sinirlilik belirtileri varsa (Chvostek veya Trousseau'nun işareti) hipokalsemi düzeltilmelidir. Düşük magnezyum seviyeleri de hipokalsemiye neden olabilir ve düzeltilmelidir. Şiddetli pankreatit ve hiperglisemi (180 ila 200 mg/dL'den büyük kan şekeri) olan hastalarda serum glikoz seviyeleri saatlik olarak izlenmelidir, çünkü ikincil pankreatik enfeksiyon riskini artırabileceği için tedavi edilmelidir. Hiperglisemi, parenteral beslenme tedavisi, azalan insülin salınımı, artmış glukoneogenez ve azalmış glikoz kullanımından kaynaklanabilir.

Antibiyotiklerin tedavideki yeri

Akut pankreatitli hastalarda, tipi (interstisyel veya nekrotizan) veya hastalık şiddetine (hafif, orta derecede şiddetli veya şiddetli) bakılmaksızın profilaktik antibiyotikler önerilmemektedir (86,87). Akut pankreatitli hastaların yüzde 20'sinde ekstrapankreatik bir enfeksiyon gelişir (örn.pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları). Ekstrapankreatik enfeksiyonlar mortalitede artış ile ilişkili olduğundan (88) bir enfeksiyondan şüphelenildiğinde, antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bununla birlikte hastadan eş zamanlı kültürleri alınmalı, kültürler negatifse ve herhangi bir enfeksiyon kaynağı tanımlanmamışsa, antibiyotikler kesilmelidir.

Nutrisyon

Pankreasa iyileşme şansı vermek için, hasta kendini daha iyi hissedene ve iştahı geri dönene kadar katı gıdalardan kaçınılır. Akut pankreatitli 948 hastayı içeren 11 randomize çalışmanın sistematik bir derlemesinde, gecikmiş yeniden beslemeyle

karşılaştırıldığında erken beslenme (hastaneye yatıştan sonra ≤48), olumsuz etkileri arttırmadı veya semptomları şiddetlendirmedi (89). Hafif pankreatit vakalarında, ileus, bulantı veya kusma olmadığında, ağrı azalıyorsa ve inflamatuar belirteçler düzelirse, oral beslenme tolere edildiği gibi erken (24 saat içinde) başlatılabilir. Semptomlar daha uzun sürerse, vücuda yeterli besin sağlamak için enteral veya parenteral destek gerekebilir.

Akut Pankreatitte Komplikasyonlar

İlk başvurudan 72 saat sonra orta derecede veya şiddetli akut pankreatit, sepsis belirtileri veya klinik bozulma olan hastalar, pankreatik veya ekstrapankreatik nekroz ve lokal komplikasyonların varlığını değerlendirmek için kontrastlı bir bilgisayarlı tomografi taramasına tabi tutulmalıdır. Kalıcı organ yetmezliği ve yaygın lokal komplikasyonları olan hastalar uzmanlık merkezlerine transfer edilmelidir (90).

Lokal Komplikasyonlar

Psödokist: Akut pankreatit epizodundan sonra granülasyon dokusu ile duvarlanan pankreatik sıvı topluluğudur; gelişmesi 4 veya daha fazla hafta gerektirir. Psödokistler bazen fizik muayenede palpe edilebilir olsa da, genellikle abdominal ultrasonografi veya BT ile tespit edilirler.

Akut peripankreatik sıvı toplama: Sıvı koleksiyonları genellikle pankreatitin erken evresinde gelişir. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları (APFC) iyi tanımlanmış bir duvara sahip değildir, genellikle asemptomatik kalır ve drenaj ihtiyacı olmadan kendiliğinden düzelir. İnterstisyel pankreatitli hastalarda yapılan uzunlamasına bir çalışmada, çoğu akut sıvı toplama 7 ila 10 gün içinde düzeldi ve APFC'lerin sadece yüzde 6,8'i pankreas psödokistleri olarak dört haftanın ötesinde devam etti.

Akut nekrotik toplanma ve duvarlı nekroz: Nekrotizan pankreatit en sık; hem pankreas hem de peripankreatik dokuları içeren nekroz olarak kendini gösterir. Nekroz akut nekrotik toplanma olarak tanımlanabilir duvar (sıvı ve nekroz değişken miktarda içerir, ancak yoksun (AGK) neden olabilir) ya da etrafı duvar ile

çevrili sıvı ve katı nekroze artıkların birikmesiyle; duvarlı kapalı nekroz oluşur (Won) veya iyi tanımlanmış bir enflamatuar duvar geliştiren peripankreatik nekroz oluşabilir. Hem ANC hem de WON başlangıçta sterildir, ancak enfekte olabilir.

Pankreas apsesi

Pankreas apseleri genellikle pankreatit sırasında geç ortaya çıkar. Bunların çoğu perkütan kateter drenajına ve antibiyotiklere yanıt verir. Yanıt vermeyenler cerrahi debridman ve drenaj gerektirir**.**

Çalışmada Kullanılan Madde Ve Parametreler

Serulein

Bir dekapetid olan serulein, Hyla caerulea isimli bir amfibinin(Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (95). Kolesistokinin pankreozimin analoğu olan serulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından sıçanlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştı. Enjeksiyon sonrası pankreas dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyararak birkaç saat içinde pankreasta ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyonu ve lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca yüksek dozda kullanımı yaygın nekrozla giden pankreatite de yolaçabilir. Tekrarlayan serulein enjeksiyonlarına bağlı olarak, tekrarlayan akut pankreatit atakları sonucunda kronik pankreatit geliştirilmesi, deneysel model olarak birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır.

TNF alfa

Esas olarak monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen 212 aminoasidin kullanımıyla oluşmuş, üç monomerli glikoprotein yapısında bir sitokindir. Otoimmün hastalıklarda inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde önemli özellikleri bulunmaktadır. Sentez ve salınımını başlatan birçok uyaran söz konusu olup, en başlıcası lipopolisakkaritlerdir. Hem membranöz hem de solubl formu biyolojik olarak aktiftir. Etkilerini hücrelerin yüzeyindeki TNF reseptör 1'e bağlanarak göstermektedir. Reseptörünün de yapısı trimerik şekilde olup, dört sisteinden zengin yineleyen bölge içermektedir. Uyarı sonrası sinyal kaskatı üç ana yol izleyerek

ileriye doğru akmaktadır. İlk ikisi NF-κ ve aktivatör protein-1 ile özellikle inflamasyon sürecinde, üçüncü yol ise apoptoz oluşmasında etkindir. Neticede pleiotropik etkileri söz konusudur, yani inflamatuar hastalıkların seyri sırasında değişik evrelerde çeşitli hücrelerde farklı farklı etkileri gün yüzüne çıkmaktadır. TNF-alfa yanıtı genetik kontrol altındadır ve anlamlı bireysel farklılıklar göstermektedir. TNF-alfa'yı kodlayan gen 6. kromozom üzerindeki majör histokompatibilite kompleksiiçinde yer almaktadır. Gen ekspresyonu hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel şekilde regüle edilmektedir. Reseptörünün geni ise 12. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. 10. eksonda gelişen mutasyonlar sonucu tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) adında otoinflamatuar bir sendrom gelişmektedir. TRAPS'ın klinik tablosunda yanlış katlanan proteinlerin endoplazmik retikulumda stres yaratması, reaktif oksijen ürünlerinde artış yaşanması, sitokinlerin üretimlerinin artışı ve inflamatuar ataklar söz konusudur (92).

TGF beta

TGF-β, TGF süperailesine ait sitokinlerden birisidir. Bağışıklık, kök hücre regülasyonu ve farklılaşmasındaki, kanser, otoimmün hastalıkları ve bulaşıcı hastalık alanlarında oldukça araştırılmış bir sitokindir. Böbrek, akciğer, karaciğer gibi organların fibrozisinde önemli rol oynamaktadır. Normal insan pankreasında az miktarda TGF-β ekspresyonu olurken, kronik pankreatitte artmış ekspresyon dikkati çekmektedir (93,94).

Glutatyon Peroksidaz

Asıl biyolojik rolü organizmayı oksidatif hasardan korumak olan peroksidaz aktivitesine sahip bir enzim ailesinin genel adıdır (95). Glutatyon peroksidazın biyokimyasal işlevi, lipit hidroperoksitleri karşılık gelen alkollere indirgemek ve serbest hidrojen peroksidi suya indirmektir. Selenyum atomu içerir. Enzim aktivitesinin en fazla olduğu dokular karaciğer ve eritrositlerdir. Lipitleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir.

Malondialdehid

Malondialdehid, çoklu doymamış yağ asitlerinin lipit peroksidasyonundan kaynaklanır (96). MDA; TGF-β gibi profibrogenetik sitokinleri, Kupffer hücrelerini aktive etmekte, ayrıca kollagen gen ekspresyonunu ve üretimini artırmaktadır. Bu nedenle, lipid peroksidasyonun son ürünlerinden olan MDA ölçümü, hücresel hasarın derecesini ölçmede kullanılmaktadır.

Süperoksit Dismutaz

SOD güçlü antienflamatuar aktiviteye sahiptir. Organizmada serbest radikali substrat olarak kullanan tek enzimdir. Süperoksit, oksijen metabolizmasının bir yan ürünü olarak üretilir ve düzenlenmezse birçok hücre hasarına neden olur (97). Vücutta, süperoksit gruplarını daha az toksik unsurlara çevirici bir enzimdir. Bu nedenle, SOD oksijene maruz kalan hemen hemen tüm canlı hücrelerde antioksidan savunmada önemlidir.

IL-1 beta

IL-1β üyesi olan interlökin 1 ailesinin bir üyesidir. Bu sitokin, kaspaz1 (CASP1/ICE) tarafından proteolitik olarak aktif formuna işlenen bir proprotein olarak aktif makrofajlar tarafından üretilir. Bu sitokin, enflamatuar yanıtın önemli bir aracısıdır ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz gibi çeşitli hücresel aktivitelerde yer alır.

Agmatine

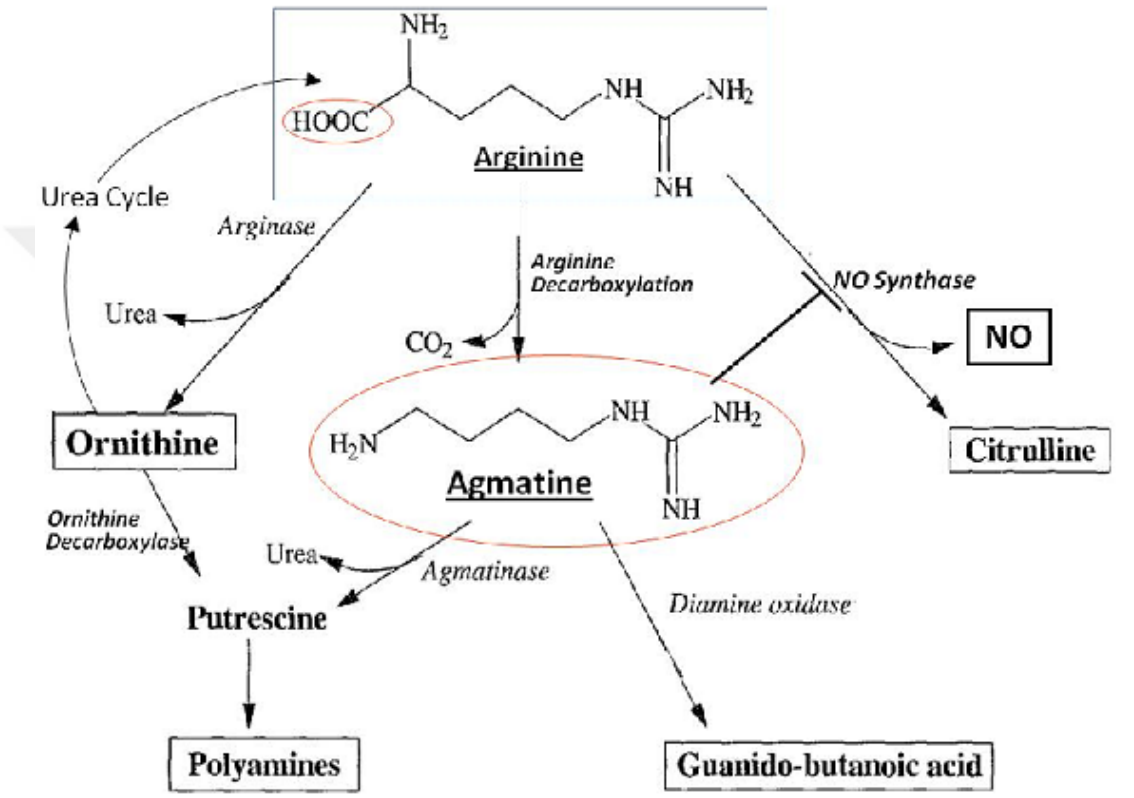
Agmatin, 1910 yılında Albrecht Kossel tarafından keşfedildi. Kimyasalın tam işlevlerini bulmak 100 yıldan fazla sürdü. Agmatin çeşitli doku, organ ve yapılarda farklı düzeylerde dağılım gösterir. Mide, aorta, ince barsak, adrenal bez, kalp, beyin, kalın barsak ve plazmada yaygın dağılım gösterir (98). Böbrek, karaciğer ve beyin agmatin sentezinde görevli enzim olan ADC aktivitesinin yüksek olduğu dokulardır. Benzer şekilde agmatin varlığı plazmada, çok sayıda doku ve hücre tipinde gösterilmiştir (97-99). Agmatin plazmada mikromolar düzeyde salınırken böbreklerinde içinde yer aldığı organ ve hücrelerde daha yüksek düzeylere ulaşabilir(100). Beyindeki konsantrasyonu nispeten düşük bulunmuştur ancak diğer

bazı nörotransmiterlerle kıyaslanabilir düzeydedir. Agmatinin özellikle iNOS inhibisyonu ile bir nöromodülator olan NO üretiminin azalmasını sagladıgı (101), hipoksik-iskemik beyin hasarında NO üretimini baskılayarak hasarı azalttıgı ve astrositlerde iNOS'un transkripsiyonu süprese ettiği (102,103), L-arjinin'den L-sitrülinolusumuyla ölçülen NOS aktivasyonuna göre agmatin'in özellikle iNOS formuna karsı potent inhibitör özelligi oldugu gösterilmiştir. Bu küçük endojen aktif molekülün antinosiseptif, antiinflamatuar, noröprotektif, antikonvülsan, antidepresan, anksiyolitik, morfin bağımlılığı semptomlarının inhibisyonu gibi cok geniş spektrumda farmakolojik etkileri gosterilmiştir. Agmatin, arginin dekarboksilaz enzimi tarafından L-arginin dekarboksilasyonundan elde edilir. Agmatin, vücutta bir nörotransmitter/nöromodülatör olarak kabul edilir. Dahası, α-2-adrenerjik ve imidazolin reseptörleri için bir agonist, ayrıca NMDA reseptörü için bir antagonisttir. Ayrıca, NO aşırı üretimini azaltan, iNOS inhibitörü ve antiinflamatuvar etkileri olan eNOS aktivatörü olarak da işlev görür. Agmatinin beyin, omurilik, retina, böbrek, kalp ve mide gibi birçok organ yaralanmalarına karşı oldukça koruyucu olduğu gösterilmiştir.

Aşağıdaki taslak, kontrol mekanizmalarının kategorilerini gösterir ve moleküler hedeflerini tanımlar:

- Nörotransmiter reseptörleri ve reseptör iyonoforları; nikotinik, imidazolin I 1 ve I2,α-2-adrenerjik, glutamat NMDAr ve serotonin 5-HT2A ve 5HT-3 reseptörleri.
- İyon kanalları içeriği: ATP'ye duyarlı K + kanalları, voltaj kapılı $Ca2^{+}$ kanalları ve asit algılayan iyon kanalları (ASIC'ler).
- Membran taşıyıcılar; agmatin spesifik seçici alım bölgeleri, organik katyon taşıyıcılar (çoğunlukla OCT2 alt tipi), ekstranuronal monoamin taşıyıcılar (KBB), poliamin taşıyıcılar ve mitokondriyal agmatin spesifik seçici taşıma sistemi.
- NO sentez modülasyonu; hem diferansiyel inhibisyon hem de NO sentaz (NOS) izoformlarının aktivasyonu rapor edilmiştir (104,105) .
- Poliamin metabolizması; agmatin, poliamin sentezi, poliamin taşınmasının rekabetçi inhibitörü, spermidin / spermin asetiltransferazın (SSAT) indükleyicisi ve antizim indükleyicisinin öncüsüdür.

- Protein ADP-ribosilasyon; protein arginin ADP-ribosilasyonunun inhibisyonu.
- Matris metaloproteazlar (MMP'ler); MMP 2 ve 9 enzimlerinin dolaylı aşağı regülasyonu.
- İleri glikasyon son ürünü (AGE) oluşumu; AGE oluşumunun doğrudan blokajı.
- NADPH oksidaz; H giden enzim aktivasyonu $_2$ O $_2$ üretimi (106)

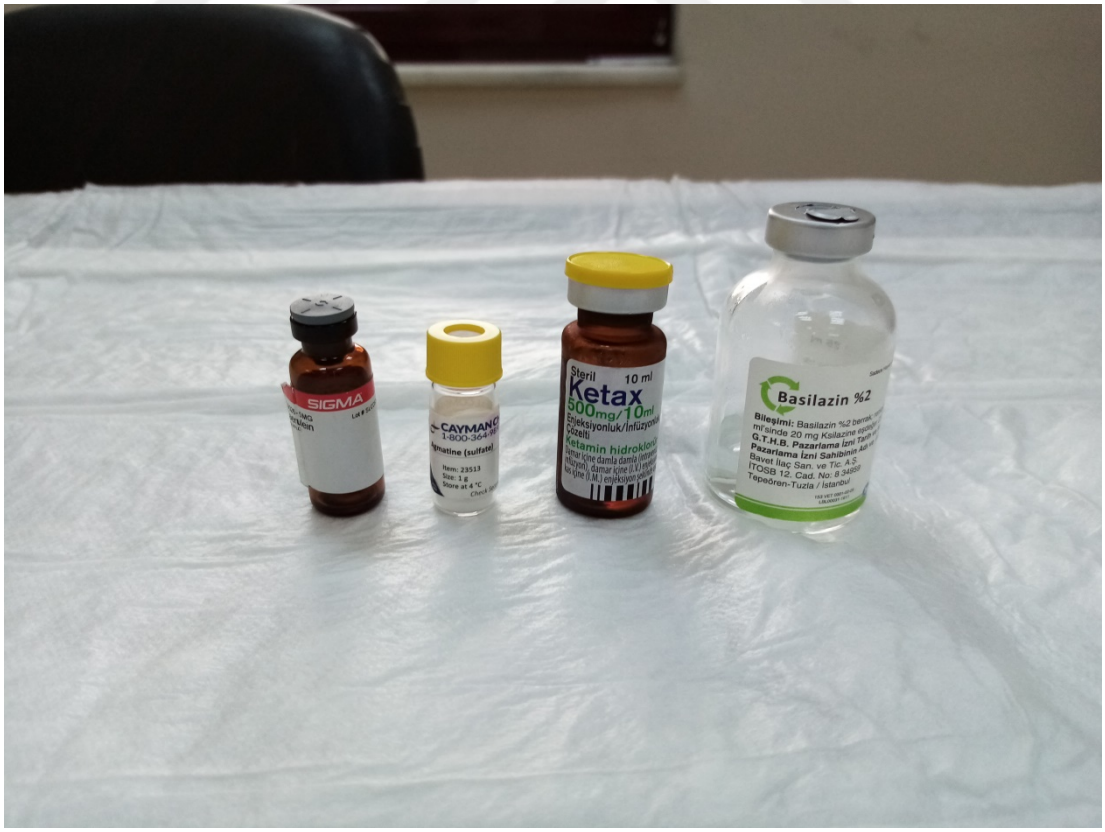


Şekil 4: Agmatin metabolizması(https://www.wikiwand.com/en/Agmatine'den alınmıştır)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ’nun 16.10.2019 tarih ve 2019-08/04 sayılı onayı ile 3 Haziran 2020- 4 Haziran 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı’nda yapılmıştır. Yapılan çalışmada Avrupa Konseyi’nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) uyulmuştur.

Çalışmamızda akut pankreatit modeli, literatüre uygun şekilde tekrarlayan serulein uygulanması ile oluşturulmuştur. Koruyucu ajan olarak, antiinflamatuvar, antiiskemik ve antioksidan özellikleri bulunan agmatine seçildi (Şekil 2). Bizim bu çalışmadaki amacımız, deneysel sıçan akut pankreatit modeli oluştururken, bir yandan da hayvanlara agmatine vererek akut pankreatit gelişiminin önlenip önlenemeyeceğini ortaya koymaktır.



Şekil 5: Akut pankreatit modeli oluşturulurken kullanılan serulein, tedavide kullanılan agmatine, anestezide kullanılan ksilazin ve ketamin

DENEY HAYVANLARI

Çalışmamızda ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen, 40 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı (Şekil 6). Bu sıçanlar 12 saatlik gündüz-gece döngüsünde, kafeslerde oda sıcaklığında barındırıldı. Serbest olarak su ve yiyecek alımına izin verilen sıçanların yiyecek alımı, sakrifikasyondan 12 saat önce kesildi.



Şekil 6: Sprague Dawley cinsi dişi sıçan (250-350 g ağırlığında)

AKUT PANKREATİT OLUŞTURULMASI

Akut pankreatit; birer saat arayla(saat 08.00, 09.00, 10.00 ve 11.00 da), ip olarak 40 mcg/kg dozunda serulein enjeksiyonu enjekte edilerek oluşturuldu (Şekil 7).



Şekil 7: Seruleinin intraperitoneal enjeksiyonu

ÇALIŞMA GRUPLARI

40 hayvan 5 eşit gruba ayrıldı ve gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu:

Grup 1: Akut pankreatit kontrol grubu (Akut pankreatit; 1‘er saat arayla 4 kez cerulein (40 µgr/kg cerulein 1 ml serum fizyolojik içinde çözünmüş şekilde) ip olarak uygulandı, son enjeksiyondan 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi.

Grup 2: Düşük doz agmatin tedavi grubu: 1‘er saat arayla 4 kez cerulein (40 µgr/kg cerulein 1 ml serum fizyolojik içinde çözünmüş şekilde) ip olarak uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturuldu, her cerulein uygulamasında 30 dakika önce 5mg/kg dozunda agmatine ip olarak verildi. Bu gruptaki sıçanlar son agmatineenjeksiyonundan 24 saat sonra sakrifiye edildi.

Grup 3: Yüksek doz agmatin tedavi grubu: 1‘er saat arayla 4 kez cerulein (40 µgr/kg cerulein 1 ml serum fizyolojik içinde çözünmüş şekilde) ip olarak uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturuldu, her cerulein uygulamasında 30 dakika önce 10 mg/kg dozunda agmatine ip olarak verildi. Bu gruptaki sıçanlar son enjeksiyondan 24 saat sonra sakrifiye edildi.

Grup 4 (Plasebo grubu): Yukarıda tanımlanan şekilde akut pankreatit oluşturulup, son cerulein enjeksiyonundan 12 saat sonra 1 cc salin plasebo olarak ip

verildi. Bu gruptaki sıçanlar ip serum fizyolojik uygulamasından 12 saat sonra sakrifiye edildi.

Grup 5: Sham grubu (1 ml serum fizyolojik 1'er saat arayla 4 kez ip olarak sıçanlara uygulandı, son enjeksiyondan 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Başka ilaç uygulanmadı.

SAKRİFİKASYON VE ÖRNEKLEME

Tüm gruplardaki sıçanlar, son enjeksiyondan 24 saat sonra ketamin/ksilazin anestezisi eşliğinde sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sırasında intrakardiyak girişim ile kan örnekleri alındı (Şekil 5). Alınan kan örnekleri oda sıcaklığında, 4000 Rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıştırıldı. Tüm kan örnekleri bir kerede çalışılması için, çalışma zamanına kadar -80 °C' de saklandı. Alınan kan örneklerinden amilaz, TNF- alfa, TGF-β, MDA, SOD, IL-1, GPx düzeyleri çalışıldı.



Şekil 8: Hayvanlardan intrakardiyak olarak kan alınması

BİYOKİMYASAL İNCELEME

TNF-alfa Düzeyleri

TNF-alfa düzeylerinin değerlendirilmesinde 'BT Lab sıçan TNF-alfa solitfaz Enzyme-linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) kiti' kullanıldı. Sıçan TNF-alfa'sına spesifik antikorlar, mikrotiter striplerin içerisindeki boşluklara yerleştirildi, ardından kuyucukların içerisine biyotinlenmiş ikinci antikor eklenmesini takiben, standart sıçan TNF-alfa, kontrol ve bilinmeyen örnekler pipetle yerleştirildi. Çalışma kitinin içerisindeki talimatlara uyularak ölçümler yapıldı.

TGF-beta Düzeyleri

TGF-β düzeylerinin değerlendirilmesinde 'BT Lab sıçan TGF-Beta solitfaz Enzyme-linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) kiti' kullanıldı. Sıçan TGF-β'sına spesifik antikorlar, mikrotiter striplerin içerisindeki boşluklara yerleştirildi, ardından kuyucukların içerisine biyotinlenmiş ikinci antikor eklenmesini takiben, standart sıçan TGF-β, kontrol ve bilinmeyen örnekler pipetle yerleştirildi. Çalışma kitinin içerisindeki talimatlara uyularak ölçümler yapıldı.

Malondialdehid Düzeyleri

MDA düzeylerinin değerlendirilmesinde 'BT Lab sıçan Malondiladehid solitfaz Enzyme-linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) kiti' kullanıldı. Sıçan MDA'sına spesifik antikorlar, mikrotiter striplerin içerisindeki boşluklara yerleştirildi, ardından kuyucukların içerisine biyotinlenmiş ikinci antikor eklenmesini takiben, standart sıçan MDA, kontrol ve bilinmeyen örnekler pipetle yerleştirildi. Çalışma kitinin içerisindeki talimatlara uyularak ölçümler yapıldı.

Glutatyon Peroksidaz Düzeyleri

GPx düzeylerinin değerlendirilmesinde 'BT Lab sıçan Glutatyon Peroksidaz solitfaz Enzyme-linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) kiti' kullanıldı. Sıçan GPx'inespesifik antikorlar, mikrotiter striplerin içerisindeki boşluklara yerleştirildi, ardından kuyucukların içerisine biyotinlenmiş ikinci antikor eklenmesini takiben, standart sıçan GPx, kontrol ve bilinmeyen örnekler pipetle yerleştirildi. Çalışma kitinin içerisindeki talimatlara uyularak ölçümler yapıldı.

Süperoksit Dismutaz Düzeyleri

SOD düzeylerinin değerlendirilmesinde 'BT Lab sıçan Süperoksit Dismutaz solitfaz Enzyme-linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) kiti' kullanıldı. Sıçan SOD'inespesifik antikorlar, mikrotiter striplerin içerisindeki boşluklara yerleştirildi, ardından kuyucukların içerisine biyotinlenmiş ikinci antikor eklenmesini takiben, standart sıçan SOD, kontrol ve bilinmeyen örnekler pipetle yerleştirildi. Çalışma kitinin içerisindeki talimatlara uyularak ölçümler yapıldı.

Interlökin 1-βDüzeyleri

IL1-β düzeylerinin değerlendirilmesinde 'BT Lab sıçan Interlökin 1- βsolit faz Enzyme-linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) kiti' kullanıldı. Sıçan IL1-β'ine spesifik antikorlar, mikrotiter striplerin içerisindeki boşluklara yerleştirildi, ardından kuyucukların içerisine biyotinlenmiş ikinci antikor eklenmesini takiben, standart sıçan IL1- β, kontrol ve bilinmeyen örnekler pipetle yerleştirildi. Çalışma kitinin içerisindeki talimatlara uyularak ölçümler yapıldı.

Amilaz düzeyleri

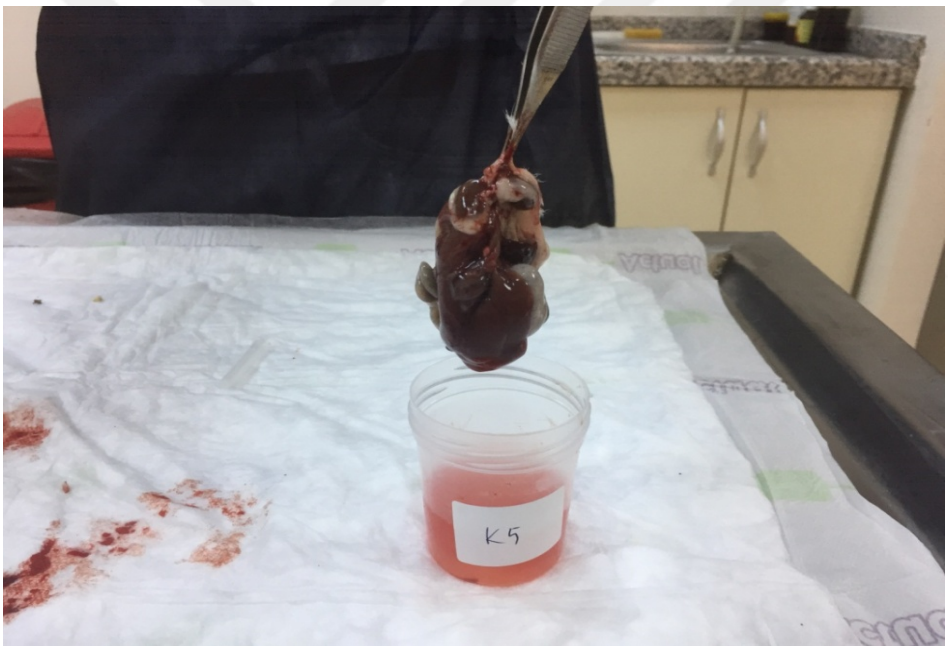
Amilaz düzeylerinin değerlendirilmesinde 'BT Lab sıçan Amilazsolit faz Enzyme-linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) kiti' kullanıldı. Sıçan amilaz'ınaspesifik antikorlar, mikrotiter striplerin içerisindeki boşluklara yerleştirildi, ardından kuyucukların içerisine biyotinlenmiş ikinci antikor eklenmesini takiben, standart sıçan amilaz, kontrol ve bilinmeyen örnekler pipetle yerleştirildi. Çalışma kitinin içerisindeki talimatlara uyularak ölçümler yapıldı.

HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Tüm gruplardaki sıçanlara midline laparotomi uygulandı (Şekil 9). Pankreas dokusu histopatolojik değerlendirme için çıkartıldı (Şekil 10). Sıçanlardan çıkarılan pankreas dokuları % 10'luk formaldehit içinde fikse edildikten sonra parafinlendi.



Şekil 9: Sıçanlara genel anestezi eşliğinde midline laparotomi uygulanması



Şekil 10: İç organlarla birlikte pankreas dokusunun çıkarılması

Pankreatik hasarın değerlendirilmesi amaçlı histopatolojik değerlendirme, hematoksilen eozin boyamadan sonra ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse, E600), gruplardan habersiz bir patolog tarafından yapıldı. Patoloji örnekleri, pankreas dokusundaki inflamasyon, ödem, vakuolizasyon ve nekroz 0-4 arasında değişen Schoenberg skorlama sistemine göre değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3: Schoenberg'in Pankreatit Skorlama İndeksi.	
Ödem	**0.**Yok
	1. İnterlober septalarda diffüz genişleme
	2. 1 (+) İnterlobüler septalarda diffüz genişleme
	3. 2 (+) İnterasiner septalarda diffüz genişleme
	4. 3 (+) İnterasiner septalarda diffüz genişleme
İnflamasyon	**0.**Yok
	1. Duktuslar etrafında
	2. Parankim içerisinde (< % 50 lobülde)
	3.Parankim içerisinde (% 51-75 lobülde)
	4. Parankim içerisinde (> % 75 lobülde)
Vakuolizasyon	**0.**Yok
	1. Periduktal (< % 5)
	2.Fokal (% 5-20)
	3.Diffüz (% 21- 50)
	4. Şiddetli (> % 50)
Nekroz	**0.**Yok
	1. 1-4 nekrotik hücre (mikroskop sahasında)
	2. 5-10 nekrotik hücre
	3. 11-16 nekrotik hücre
	4.> 16 nekrotik hücre
2-5→Hafif pankreatit **5-8→**Orta pankreatit **8 ve üzeri→**Ciddi pankreatit	

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME-ÇIKARILMA KRİTERLERİ

Kan numuneleri veya doku örnekleri alınmadan herhangi bir sebeple sıçanın ölmesi.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmamız için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

İSTATİSTİKSEL İNCELEME

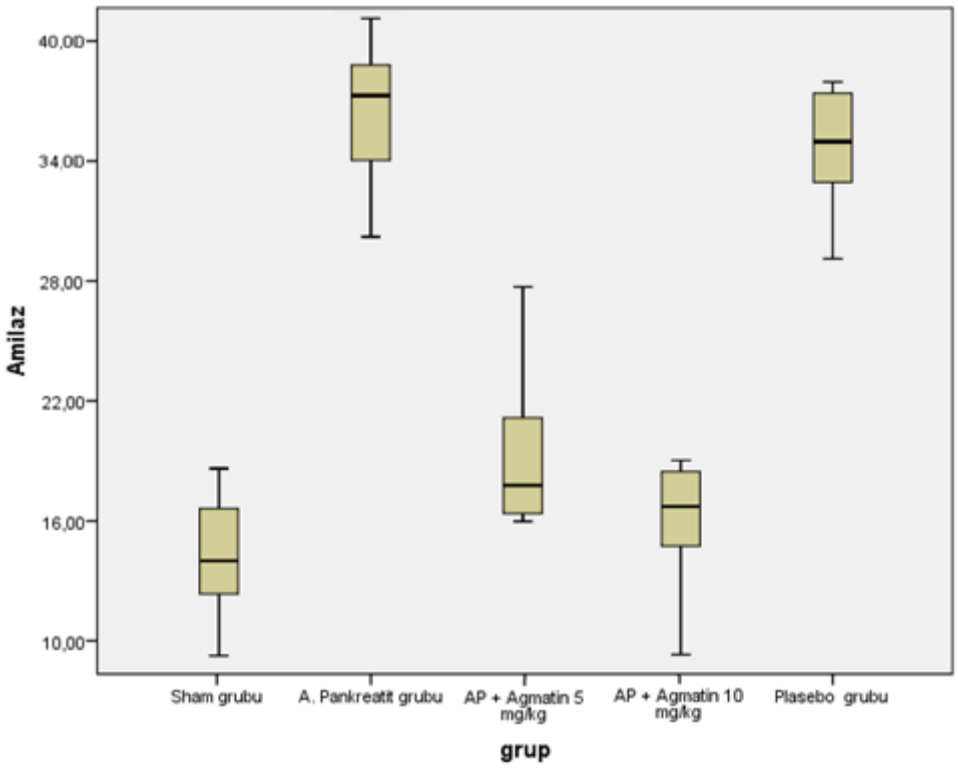
Verilerin analizinde, PSPP (Free Software Foundation) bilgisayar programı kullanıldı. Araştırmada sonuçlarının analizinde istatistiki yöntem olarak; tanımlayıcı analizler (frekans dağılımları, yüzde, ortalama, standart sapma), normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ve grafiksel gösterimler ile uygulandı. Sonuçların normal dağılıma uygun olduğu durumda ANOVA (Posthoc: bonferoni) ve olmadığı durumda Kruskal Wallis testi, Mann Whitney U test uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma gruplarımızdan elde edilen sonuçlara ait tablolar ve açıklamalar aşağıda belirtilmiştir.

AMİLAZ

Amilaz açısından değerlendirildiğinde; düşük doz agmatin grubunda 18,39±0,81 ng/L dağılımı, kontrol grubunda 37,89±2,66 ng/L dağılımı, plasebo grubunda 35,69±2,38 ng/L dağılımı, sham grubunda 13,36±2,35 ng/L dağılımı, yüksek doz agmatin grubunda 16,67±1,57 ng/L dağılımı bulundu (Şekil 11).



Şekil 11: Gruplara göre amilaz (ng/L) ölçümlerinin dağılımı

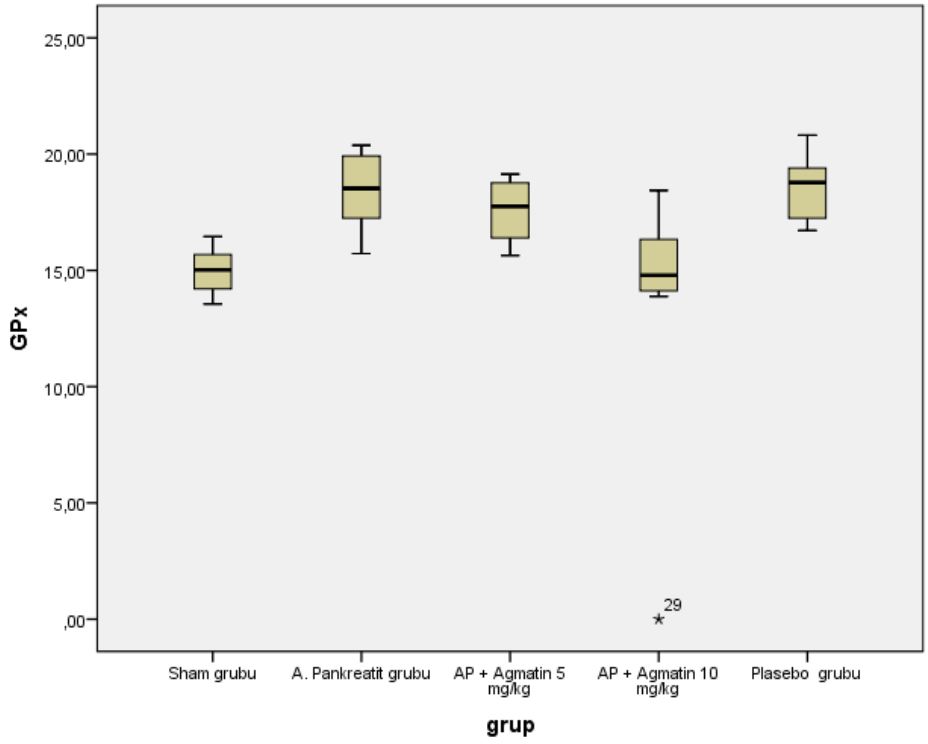
Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$) (Tablo 4). Amilaz açısından en düşük ortalama sham ve en yüksek ortalama değer kontrol grubunda olduğu gözlendi. Plasebo grubu ile kontrol grubu arasında, yüksek doz agmatin ile düşük doz agmatin arasında, sham grubu ile yüksek-düşük doz agmatin grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$), diğer ikili karşılaştırmalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4: Gruplara ait ortalama Amilaz(ng/L) verilerinin karşılaştırılması

Amilaz	Düşük	Kontrol	Plasebo	Sham	Yüksek
Ortalama±SD	18,39±0,81	37,89±2,66	35,69±2,38	13,36±2,35	16,67±1,57
Medyan	13,43	21,94	21,33	12,98	13,00
p (Genel)			0,0001		
p (Düşük-->)			0,001		0,958
p (Kontrol-->)	0,001		1,000		0,001
p (Plasebo-->)					
p (Sham-->)	0,227	0,003	0,002		0,270
p (Yüksek-->)			0,001		

GLUTATYON PEROKSİDAZ

GPx açısından değerlendirildiğinde; düşük doz agmatin grubunda 17,58±1,33 ng/ml dağılımı, kontrol grubunda 18,44±1,65 ng/ml dağılımı, plasebo grubunda 18,55±1,41 ng/ml dağılımı, sham grubunda 14,98±1,41 ng/ml dağılımı, yüksek doz agmatin grubunda 13,62±5,71 ng/ml dağılımı bulundu (Şekil 8).



Şekil 12: Gruplara göre GPx (ng/ml) ölçümlerinindağılımı

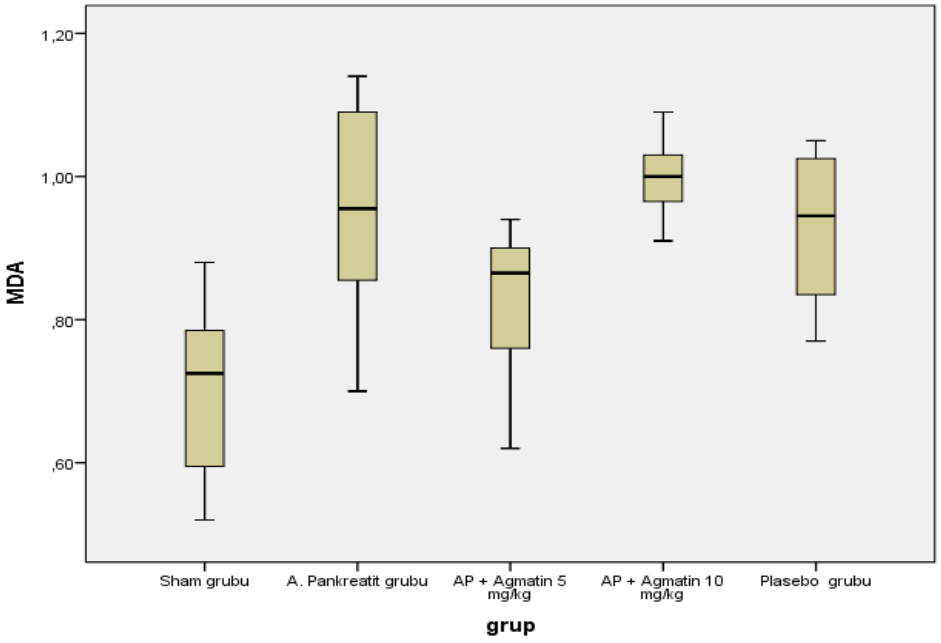
Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001) (Tablo 5). GPx açısından, en düşük ortalama yüksek doz agmatin ve en yüksek ortalama değer plasebo grubunda olduğu gözlendi. Plasebo grubu ile düşük doz agmatin ve kontrol grubu arasında ayrıca sham grubu ile yüksek doz agmatin grubu arasında farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05), diğer ikili karşılaştırmalardaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Tablo 5: Gruplara ait ortalama glutatyon peroksidaz(ng/ml) verilerinin karşılaştırılması

GPx	**Düşük**	**Kontrol**	**Plasebo**	**Sham**	**Yüksek**
Ortalama±SD	17,58±1,33	18,44±1,65	18,55±1,41	14,98±1,03	13,62±5,71
Medyan	17,75	18,53	18,78	15,02	14,79
p (Genel)			0,0001		
p (Düşük-->)			0,172		0,012
p (Kontrol-->)	0,345		0,834		0,005
p (Plasebo-->)					
p (Sham-->)	0,003	0,002	0,001		1,000
p (Yüksek-->)			0,005		

MALONDİALDEHİD

MDA açısından değerlendirildiğinde; düşük doz agmatin grubunda 0,83±0,11 nmol/mldağılımı, kontrol grubunda 0,96±0,15 nmol/ml dağılımı, plasebo grubunda 0,93±0,11 nmol/ml dağılımı, sham grubunda 0,70±0,12 nmol/ml dağılımı, yüksek doz agmatin grubunda 0,99±0,05 nmol/ml dağılımı olduğu bulundu (Şekil 13).



Şekil 13: Gruplara göre MDA (nmol/ml) ölçümlerinin dağılımı

Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001) (Tablo 6). MDA açısından en düşük ortalama sham ve en yüksek ortalama değer yüksek doz agmatin grubunda olduğu gözlendi. Yüksek doz agmatin ve sham grubu arasında, kontrol grubu ile düşük doz agmatin ve plasebo grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Diğer ikili karşılaştırmalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

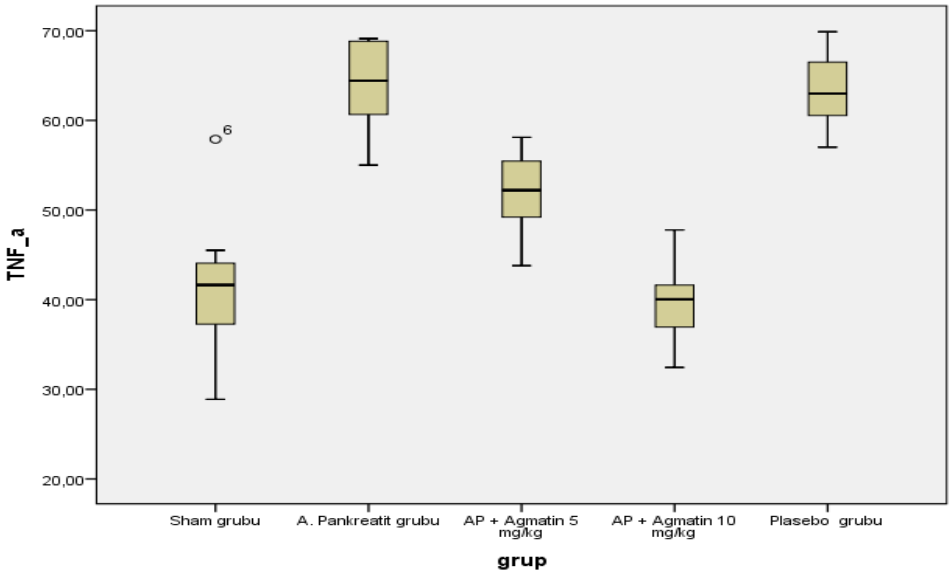
Tablo 6: Gruplara ait ortalama MDA (nmol/ml) verilerinin karşılaştırılması

MDA	Düşük	Kontrol	Plasebo	Sham	Yüksek
Ortalama±SD	0,83±0,11	0,96±0,15	0,93±0,11	0,70±0,12	0,99±0,05
Medyan	0,87	0,96	0,95	0,73	1,00
p (Genel)			0,0001		

p (Düşük-->)	0,003	0,024	0,001	0,009
p (Kontrol-->)		0,027	0,001	0,001
p (Plasebo-->)			0,001	0,001
p (Sham-->)				0,074
p (Yüksek-->)				

TNF-ALFA

TNF-alfa açısından değerlendirildiğinde; düşük doz agmatin grubunda 51,96±4,64 ng/L dağılımı, kontrol grubunda 64,00±5,03 ng/L dağılımı, plasebo grubunda 63,37±4,16 ng/L dağılımı, sham grubunda 41,59±8,35 ng/L dağılımı, yüksek doz agmatin grubunda 39,68±4,50ng/Ldağılımı olduğu bulundu (Şekil 14).



Şekil 14: Gruplara göre TNF-alfa (ng/L) ölçümlerinin dağılımı

Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001) (Tablo 7). TNF-alfa açısından en düşük ortalama yüksek doz tedavi ve en yüksek ortalama değer kontrol grubunda olduğu gözlendi. Sham grubu ile yüksek doz agmatin grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Diğer ikili karşılaştırmalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

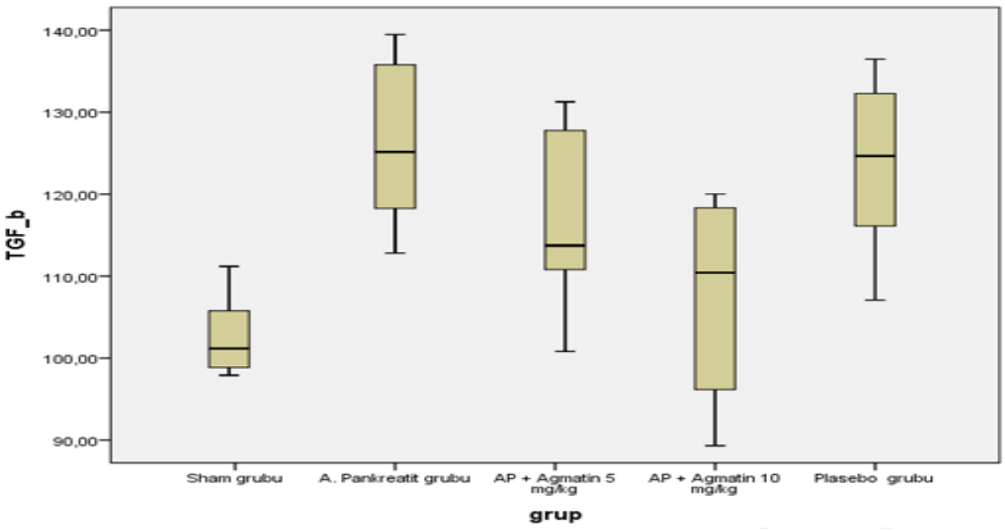
Tablo 7: Gruplara ait ortalama TNF-alfa (ng/L) verilerinin karşılaştırılması

TNF-alfa	**Düşük**	**Kontrol**	**Plasebo**	**Sham**	**Yüksek**
Ortalama±SD	51,96±4,64	64,00±5,03	63,37±4,16	41,59±8,35	39,68±4,50

Medyan	52,22	64,43	63,00	41,64	40,04
p (Genel)			0,0001		
p (Düşük-->)			0,001		0,001
p (Kontrol-->)	0,002		0,674		0,001
p (Plasebo-->)					
p (Sham-->)	0,012	0,001	0,001		0,528
p (Yüksek-->)			0,001		

TGF-BETA

TGF-β açısından değerlendirildiğinde; düşük doz agmatin grubunda 118,03±10,72 ng ng/L dağılımı, kontrol grubunda 126,34±10,17ng/L dağılımı, plasebo grubunda 123,71±10,74 ng/L dağılımı, sham grubunda 101,80±4,84 ng/L dağılımı, yüksek doz agmatin grubunda 110,52±12,08ng/L dağılımı bulundu (Şekil 15)



Şekil 15: Gruplara göre TGF-β(ng/L) ölçümlerinin dağılımı

Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001) (Tablo 8). TGF-β açısından en düşük ortalama sham ve en yüksek ortalama değer kontrol grubunda olduğu gözlendi. Plasebo grubu ile düşük doz agmatin ve kontrol grubu arasında, yüksek doz agmatin ile sham grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05), diğer ikili karşılaştırmalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

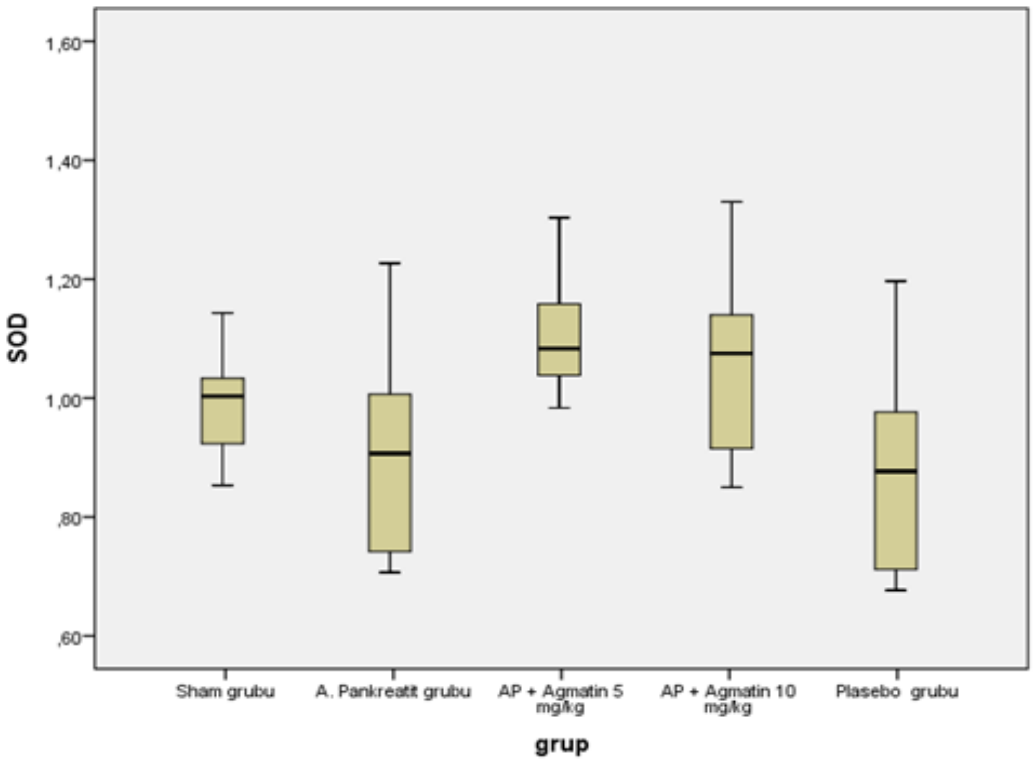
Tablo 8: Gruplara ait ortalama TGF-β(ng/L) verilerinin karşılaştırılması

TGF-β	**Düşük**	**Kontrol**	**Plasebo**	**Sham**	**Yüksek**
Ortalama±SD	118,03±10,72	126,34±10,17	123,71±10,74	101,52.12,08	110,52±12,08

Medyan	114,68	125,15	124,65	10,39	113,55
p (Genel)			0,0001		
p (Düşük-->)		0,0001	0,003	0,0001	0,213
p (Kontrol-->)			0,185	0,0001	0,0001
p (Plasebo-->)				0,0001	0,0001
p (Sham-->)					0,001
p (Yüksek-->)	0,213				

SUPEROKSİT DİSMUTAZ

SOD açısından değerlendirildiğinde; düşük doz agmatin grubunda 1,25±0,12 ng/L dağılımı, kontrol grubunda 0,98±0,16 ng/L dağılımı, plasebo grubunda 0,90±0,18 ng/L dağılımı, sham grubunda 1,14±0,10 ng/L dağılımı, yüksek doz agmatin grubunda 1,29±0,09 ng/L dağılımı bulundu (Şekil 11).



Şekil 16: Gruplara göre SOD (ng/L) ölçümlerinin dağılımı

Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001) (Tablo 9). SOD açısından en düşük ortalama plasebo ve en yüksek ortalama değer yüksek doz agmatin grubunda olduğu gözlendi. Plasebo grubu ile kontrol grubu arasında, yüksek doz agmatin ile düşük doz agmatin grubu arasındaki farklılık

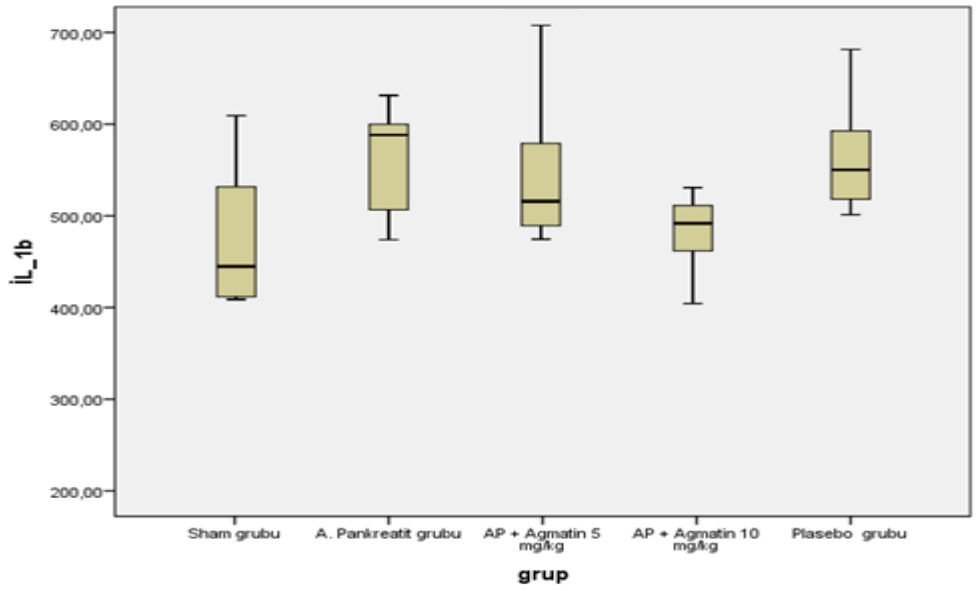
istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05), diğer ikili karşılaştırmalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Tablo 9: Gruplara ait ortalama SOD(ng/L) verilerinin karşılaştırılması

SOD	Düşük	Kontrol	Plasebo	Sham	Yüksek
Ortalama±SD	1,25±0,12	0,98±0,16	0,90±0,18	1,14±0,10	1,29±0,09
Medyan	1,24	0,99	0,90	1,12	1,15
p (Genel)			0,0001		
p (Düşük-->)			0,027		0,124
p (Kontrol-->)	0,083		0,562		0,006
p (Plasebo-->)					
p (Sham-->)	0,016	0,003	0,002		0,294
p (Yüksek-->)			0,002		

IL1- BETA

IL1-βaçısından değerlendirildiğinde; düşük doz agmatin grubunda 510,36±112,38 ng/L dağılımı, kontrol grubunda 561,83±57,60 ng/L dağılımı, plasebo grubunda 563,08±60,32 ng/L dağılımı, sham grubunda 464,44±74,58 ng/L dağılımı, yüksek doz agmatin grubunda 484,73±40,92 ng/L dağılımı bulundu (Şekil 17).



Şekil 17: Gruplara göre IL1-β(ng/L) ölçümlerinin dağılımı

Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001) (Tablo 10). IL1-βaçısından en düşük ortalama sham ve en yüksek ortalama değer plasebo grubunda olduğu gözlendi. Plasebo grubu ile kontrol grubu arasında, yüksek doz agmatin ile düşük doz agmatin grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05), diğer ikili karşılaştırmalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Tablo 10: Gruplara ait ortalama IL1-β(ng/L) verilerinin karşılaştırılması

IL1-β	**Düşük**	**Kontrol**	**Plasebo**	**Sham**	**Yüksek**
Ortalama±SD	510,36±112,38	561,83±57,60	563,08±60,32	464,44±74,58	484,73±40,92
Medyan	502,62	588,20	550,23	434,44	493,48
p (Genel)			0,025		
p (Düşük-->)			0,027		0,124
p (Kontrol-->)	0,033		0,562		0,006
p (Plasebo-->)					
p (Sham-->)	0,016	0,003	0,002		0,009
p (Yüksek-->)			0,002		

HİSTOPATOLOJİK SKOR

Patoloji örnekleri, pankreas dokusundaki inflamasyon, ödem, vakuolizasyon ve nekrozun 0-4 arasında değişen skorlama sistemine göre puanlandığıbir sisteme göre değerlendirildi. Buna göre her örnek, 0 ile 16 arasında değişen bir patoloji skoru aldı ve istatistiksel olarak karşılaştırma bu skora göre yapıldı.

Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 6). Patoloji skorları açısından en düşük skorun sham ve en yüksek skorun kontrol grubunda olduğu gözlendi. Düşük doz agmatin ile yüksek doz agmatin grubu arasındaki; plasebo grubu ile kontrol grubu arasındaistatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05), diğer ikili karşılaşmalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

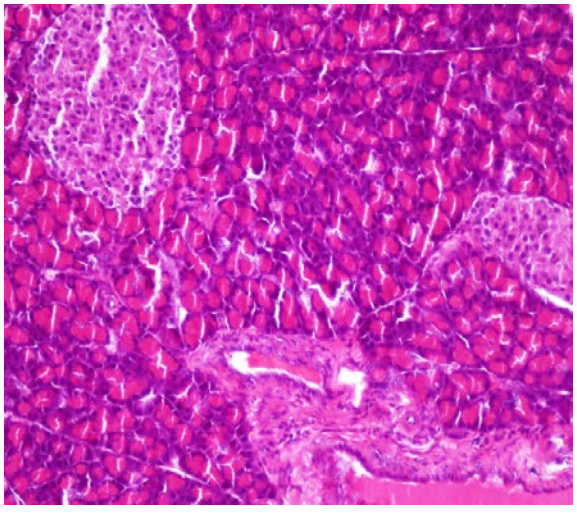
Gruplar	Sıra No	Ödem	İnflamasyon	Vakuolizasyon	Nekroz	Skor
Sham grubu	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0
A. Pankreatit grubu	9	1	2	3	1	7
	10	2	3	2	1	8
	11	2	3	3	1	9
	12	2	2	3	1	8
	13	1	3	3	1	8
	14	2	3	2	1	8
	15	2	3	3	1	9
	16	2	3	3	1	9
AP + Agmatin 5 mg/kg	17	1	1	2	1	5
	18	1	1	2	1	5
	19	0	1	2	1	4
	20	1	0	2	1	4
	21	0	1	2	1	4
	22	1	1	2	0	4
	23	1	0	2	1	4
	24	1	1	2	1	5
AP + Agmatin 10 mg/kg	25	1	1	1	1	4
	26	1	1	1	1	4
	27	1	1	1	1	4
	28	1	1	1	1	4
	29	1	1	1	1	4
	30	0	1	1	1	3
	31	1	1	1	1	4
	32	1	1	1	1	4
Plasebo grubu	33	2	2	3	1	8
	34	2	3	3	1	9
	35	1	3	3	1	8
	36	2	2	3	1	8
	37	2	3	2	1	8

	38	1	3	3	1	8
	39	2	3	2	1	8
	40	2	2	3	1	8

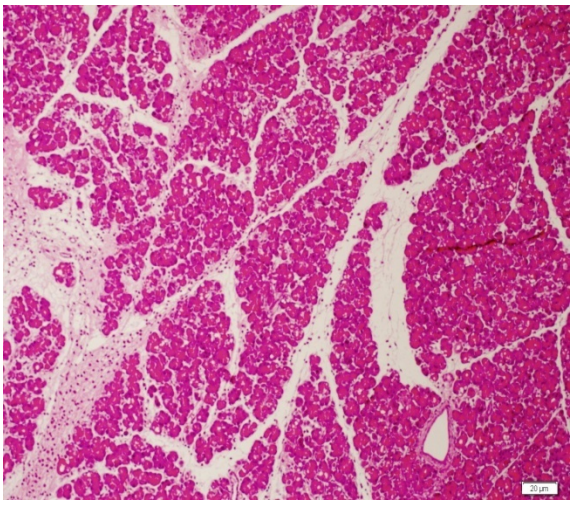
Tablo 11: Gruplara ait Schoenberg skor ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup				
Histopatolojik Skor	Düşük	Kontrol	Plasebo	Sham	Yüksek
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ortalama±SD	4,38±0,52	8,25±0,71	8,13±0,55	0±0	3,88±0,35
p (Genel)			0,001		
p (Düşük-->)			0,000		0,442
p (Kontrol-->)	0,000		0,561		0,000
p (Plasebo-->)					
p (Sham-->)	0,000	0,000	0,000		,000
p (Yüksek-->)			0,000		

Akut pankreatitte görülen histopatolojik değişiklikler olan inflamasyon, ödem, vakuolizasyon ve nekroz, bizim serulein ile uyguladığımız modelde de gösterilmiştir (Şekil 19).



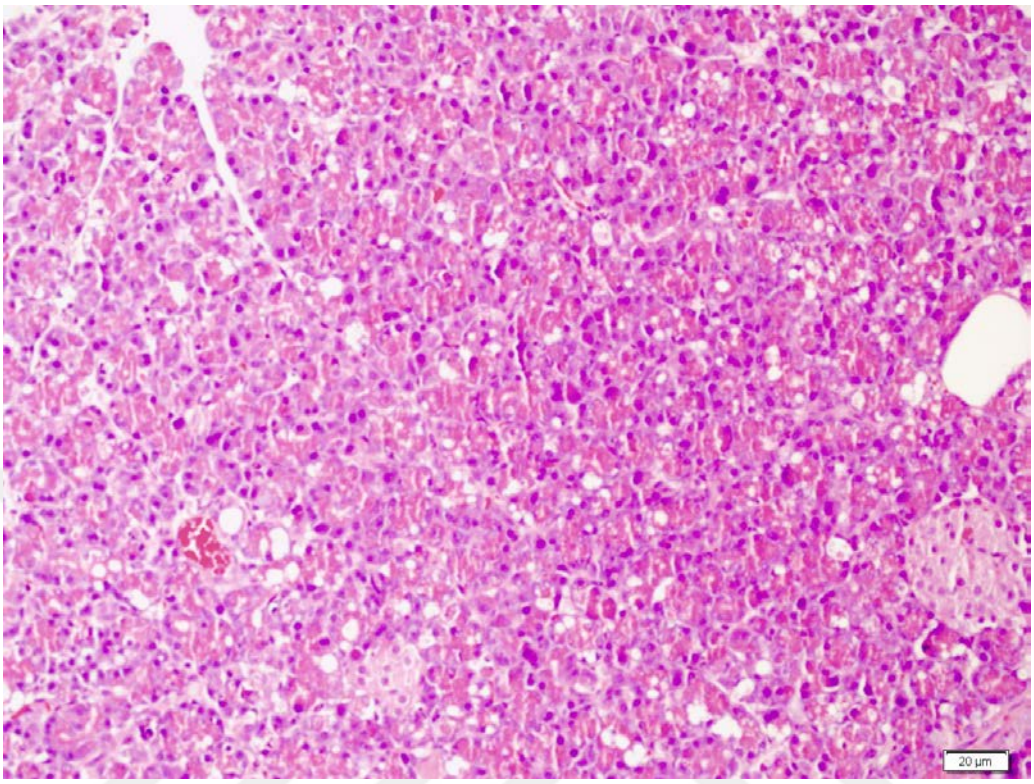
Şekil 18: Normal pankreas dokusu ve asiner yapısı, HEx200



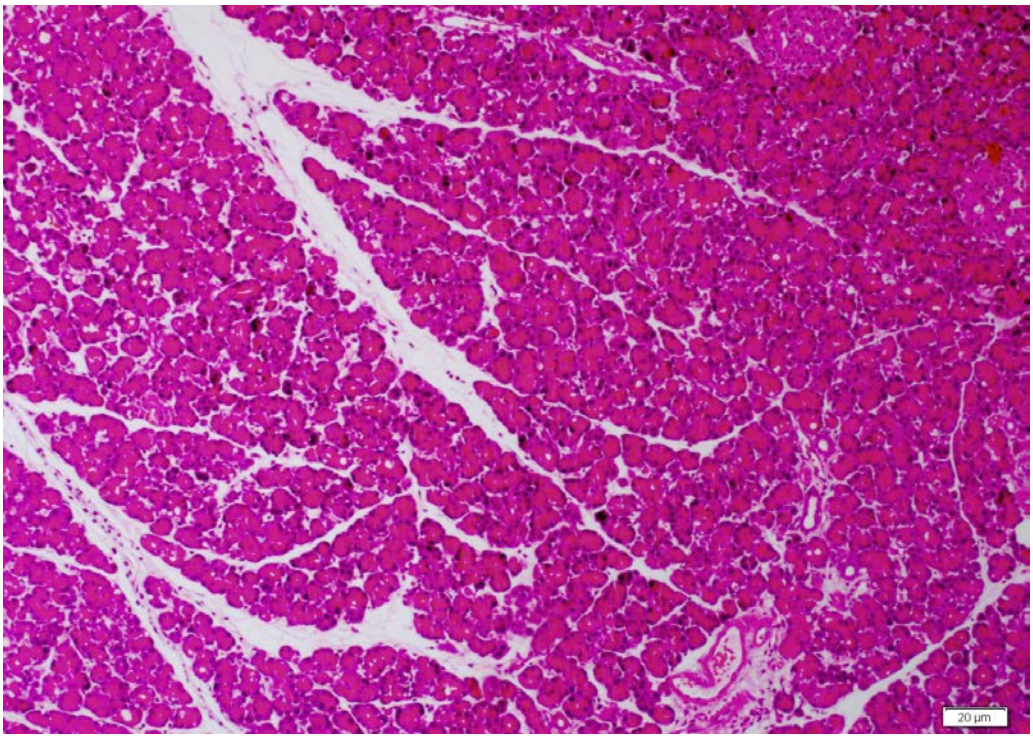
Şekil 19: Akut pankreatitte görülen inflamasyon, ödem vakuolizasyon ve nekrozis, HEx200

Agmatin uygulanan grupta inflamasyonun şiddeti azalmıştır ve toplam

histopatolojik skor kontrol grubu ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (Şekil 20, Şekil 21).



Şekil 20:düşük doz agmatin grubunda görülen hafif ödem, vakuolizasyon, HEx200



Şekil 21:yüksek doz agmatin grubundaki hafif inflamasyon, HEx200

TARTIŞMA

Akut pankreatit; yönetiminde kimi zaman zorluklarla karşılaşılabilen, gelişebilen komplikasyonlar sonucu hayatı tehdit edici boyuta ulaşabilen gastrointestinal bir hastalıktır. Günümüzde dahi ABD başta olmak üzere Avrupa ve ülkemizde de morbiditenin önemli sebeplerinden birisidir. Tedavi seçeneklerine baktığımızda etyolojiye yönelik bir tedavi genelde bulunmamakla beraber semptomatik tedavi yaklaşımına ne yazık ki temel prensip olarak bakmaktayız. Hastalığın tedavisi sırasında enteral olarak beslenmenin kısıtlanması artık günümüzde yapılan çalışmalar sonucu nedeniyle terk edilmektedir. Eğer herhangi bir kontraendikasyon yoksa erken enteral beslenme ile enfeksiyöz komplikasyonlar, multiorgan disfonksiyon sendromu ve hastane yatış süresi uzamasında azalma görülmektedir (107,108).

Günümüzde alkol tüketimi ve safra taşı gelişimindeki insidans yükselişine paralel olarak akut pankreatit insidansında artış da dikkat çekmektedir. Tekrarlayan akut pankreatit ataklarına ikincil gelişen pankreatik fibrozisden dolayı ekzokrin ve endokrin hormon yetersizliklerine bağlı gastrointestinal sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca kronik pankreatitli hastalarda 20 yıl içerisinde pankreas karsinomu gelişme riski normal bireylere göre artmaktadır (109,110). Akut pankreatitin paogenezi günümüzde hala tam olarak açıklanamamıştır (90). Günümüzde çeşitli hayvan modelleriyle akut pankreatit tablosu oluşturulabilmekte ve bu sayede hastalığın biyokimyasal ve tetikleyici olaylar aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Sitokinlerin, özelliklede IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8 ekspresyonundaki artış ile serbest oksijen radikallerinin pankreas dokusunda arttığı gösterilmiştir. Bu artış pankreatite ikincil gelişen sistemik ve lokal inflamasyonun majör sorumlusudur (111-113). Sonuç olarak endotelyel hasar ve ödeme ayrıca ağır pankreatitte, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması neden olur. AP patofizyolojisinde etkili çeşitli sitokinlerin antagonistleri üzerinden çeşitli pankreatit çalışmaları yapılmıştır.

Bizim çalışmamızdaki amacımız, daha önce literatürde çalışma yapılmamış deneysel rat akut pankreatit modelinde agmatine uygulayarak, agmatinin antiinflamatuvar, antioksidan etkilerinin, akut pankreatit gelişimini önlemedeki etkinliğini, histopatolojik ve laboratuvar belirteçleriyle beraber incelemekti.

Deneysel olarak oluşturulan birçok hayvan akut pankreatit modeli vardır. Bunların içinde sık tercih edilenlerinden biri de tekrarlayan serulein enjeksiyolarıyla oluşturulan modeldir (114). Biz de çalışmamızda tekrarlayan serulein enjeksiyonuyla akut pankreatit oluşturduk. Hayvanlara 4 kez birer saat arayla 40 mcg/kg dozunda seruleın IP olarak uyguladık. Aynı zamanda her serulein uygulamasından yarım saat önce 5 ve 10'ar mg/kg'dan ip olarak agmatin uyguladık. Uygulama sonucunda; kontrol ve plasebo gruplarında, histopatolojik ve biyokimyasal olarak akut pankreatit geliştiğini tespit ettik.

Tanoğlu ve arkadaşlarının (115) yaptığı 20 mcg/kg seruleini ip tekrarlayan enjeksiyonları sonucu toplam 4 doz sonrası ratlarda deneysel akut ödematöz pankreatit modeli oluşturmuşlardır. Konturek ve arkadaşlarının da (116) yaptığı çalışmada 10 mcg/kg dozundan serulein ip uygulayarak akut ödematöz pankreatit modeli oluşturulmuştur. Bu çalışmada ayrıca bizim çalışmamızdakine benzer olarak, TNF-α ve TGF-β düzeyleri incelenmiş, serulein uygulanan hayvanlarda düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edilmiştir (117). Bu çalışmada, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde tekrarlayan serulein enjeksiyonları ile pankreatit modeli oluşturulmuştur ancak bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak, aynı zamanda kronik pankreatit etyolojisindeki ana etken olan alkol de kullanılmıştır ve süre olarak 3 hafta yerine 6 hafta uygulanmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda uyguladığımız modelin, kronik pankreatit açısından daha uygun bir model olduğunu düşünmekteyiz.

TGF-β; hem akut hem de kronik pankreatitte yükselen, fibrozis ve oksidatif stres nedeniyle inflamatuvar hücrelerin migrasyonunda rol alan önemli sitokinlerden birisidir (118). Biz bu çalışmamızda kullandığımız agmatinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde, inflamasyon kaskadının tetikleyici sitokinlerini ve oksidatif strese karşı antioksidan mekanizmanın indüklenmesiyle akut pankreatitte ortaya çıkan komplikasyonları azalttığını düşünmekteyiz. Bratislav ve arkadaşlarının deneysel klorpromazin ile indüklenmiş hepatotoksisite modelinde

agmatinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, agmatin verilen ratlarda patolojik ve biyokimyasal olarak antioksidan enzim düzeylerinde artma tespit edilmiştir (119). Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

El-Kashef ve arkadaşlarının nefrotoksisite üzerine yaptıkları çalışmada gentamisin ile indüklenmiş nefrotoksisitede profilaktik olarak agmatin uygulanan ratlarda Tnf-alfa düzeylerinin azalarak inflamasyonun baskılandığı ve nefroprotektif etki gösterdiği aynı zamanda SOD düzeylerinin serumda artarak antioksidan kapasitenin arttığı gösterilmiştir (120). Bizim çalışmamız ile bu çalışmada kullanılan dokular farklı olsa da, böbrek ve pankreasta agmatinin her ikisi üzerinde sistemik antioksidan ve antiinflamutuvar özellikleri olduğu düşünüldüğünde, sonuçların benzer bulunması şaşırtıcı değildir. Ancak bu çalışmadaki agmatin hayvanlara oral gavaj ile verilmiştir. Bu durum hayvanların eşit miktarda agmatin proteini almasına engel olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda ise agmatinher hayvana ip olarak eşit dozlarda uygulanmıştır.

Kronik pankreatit ve akut pankreatit her ne kadar farklı iki hastalık olsa da, tekrarlayan akut pankreatit atakları ve devam eden inflamasyonun kronik pankreatit ile sonuçlandığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda, seruleine ile tekrarlayan enjeksiyonlar ile akut pankreatit oluşturulmuştur. Özbilen ve arkadaşları tarafından, safra asidi ile indüklenen akut pankreatit modelinde agmatinin kullanımının araştırıldığı bir çalışma yapmıştır (121). Bu çalışmada agmatin grubunda biyokimyasal olarak sadece amilaz çalışılmış veanlamlı derecede azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca histopatolojik olarak da iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hem oksidatif stres belirteçleri olan SOD, Gpx ile proinflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, TGF-β, IL-1β azalmış hem de histopatolojik skorlarda iyileşme olduğu tespit edilmiştir.

Coelho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da deneysel akut pankreatit modeli sonrası verilen pentoksifilinin, sistemik proinflamatuvar sitokin (TNF-α, IL-6 ve IL-10) seviyelerini düşürdüğü kanıtlanmıştır (122). Bu çalışmada ayrıca pankreas ve akciğer dokularındaki lezyonlar histopatolojik olarak incelenmiş, ancak kontrol ve pentoksifilin grupları arasında histolojik skor açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadakine benzer şekilde biyokimyasal

markerlarda azalma olduğu saptanmıştır ancak bu çalışmadan farklı olarak, histopatolojik iyileşme de tespit edilmiştir. Bu farklılığın sebebi, çalışma sürelerinin farklı olmasından ve pankreatit indüksiyonu için kullanılan ajanların farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Agmatinin TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6 ve IFN-γ gibi sitokinleri potent bir şekilde inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik gösterir ki akut pankreatit patogenezinde TNF-alfa önemli sitokinlerden birisidir. Rashidian. ve arkadaşları tarafından agmatinin inflamatuvar markerlar ve colit üzerine etkilerinin araştırıldığı, agmatinin serumdaki TNF-alfa ve MPO konsantrasyonları azalttığı, kalın barsak dokusundaki NOS miktarında azalma sağladığı tespit edilmiştir. Akut pankreatitin inflamatuvar bir durum olması ve bizim önleme amacıyla verdiğimiz antiinflamatuvar etkinliği olan agmatinin TNF-alfa seviyelerini düşürmesi, bizim çalışmamızın bu çalışmayı destekler nitelikte olduğunu göstermektedir (123).

Turan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ince barsağın iskemi/reperfüzyon hasarında anti TNF ve antioksidan etkinliği olan agmatinin bağırsak dokusunda MDA, MPO, GSH ve iNOS düzeylerini azaltarak histopatolojik olarak iyileşme sağladığı gösterilmiştir (124). Bizim çalışmamızda oluşturulan modelde de agmatin kullanılmış ve organ hasarı gelişimini önlemede etkili bulunmuştur.

Oksidatif stresin akut pankreatit patogenezindeki rolü iyi bilinmesine rağmen, kronik pankreatitteki rolü tam olarak ortaya koyulamamıştır. Antioksidan kapasite açısından, diğer organlara göre daha düşük potansiyele sahip olan pankreasta, hem akut hem de kronik hasar sürecinde antioksidan tedavilerin faydalı olduğu gösterilmiştir (125). Oksidatif stres PSH aktivasyonu, ECM üretiminin artması ve ECM parçalanmasının önlenmesi gibi olaylarda kilit rol oynar (126). Yenicerioğlu ve arkadaşlarının, akut pankreatitli ratlarda yaptığı bir çalışmada, antioksidan kullanımının akut pankreatitte histapatolojik ve biyokimyasal olarak olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (127). Fakat bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı, antioksidan olarak, trimetazidin kullanılmıştır.

Keceli ve arkadaşlarının yaptığı deneysel rat çalışmasında ise, hayvanlarda tek doz serulein ile indüklenen akut pankreatit modeli oluşturulmuş ve tedavi grubuna antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 uygulanmıştır (128). Çalışma sonucunda

tedavi grubunda amilaz ve TNF-alfa düzeylerinde azalma olduğu ve pankreas dokusunda histopatolojik olarak iyileşme sağlandığı tespit edilmiştir. Bunlar antiinflamatuvar ajanın akut pankreatit üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da antiinflamatuvar özelliği bulunan agmatinin, inflamasyon üzerine olumlu etkileri histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bizim oluşturduğumuz modelde bu çalışmadakinden farklı olarak tekrarlayan serulein enjeksiyonları ile akut pankreatit oluşturulmuştur. Ardışık serulein uygulamasının pankreatit gelişme riskini artırdığı ve sistemik inflamatuvar cevabın gelişimine katkıda bulunduğu düşünüldüğünde, akut pankreatit oluşturmak için tekrarlayan dozların kullanılması ile daha efektif sonuç elde edilebilir. Sonuçlar benzer olsa da, aynı antioksidan ajanlar ile aynı parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmanın dizayn edilmesinin daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Tanoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel akut pankreatit modelinde bir antiinflamatuvar olan trimetazidinin etkinliği araştırılmıştır. Tedavi grubunda hem IL-1 β seviyeleri daha düşük saptanmış, hem de histopatolojik skorda iyileşme tespit edilmiştir (115). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu çalışmada pankreatik apoptoz da araştırılmış ve tedavi grubunda apoptozun azaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise pankreaitk apoptoz derecesine bakılmamıştır.

Agmatin, nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. İskemi sonrası dokuda artan NO düzeyleri doku hasarını arttırır. Yangzeng Feng ve arkadaşlarının yaptığı deneysel rat çalışmasında, yenidoğan hayvanlarda intestinal iskemi modeli oluşturulup, sonrasında repürfüzyon sağlanarak iskemi/repürfüzyon hasarı yapılıp ve gruplardan birisine agmatin tedavisi verilmiştir. Çalışma sonucunda agmatinin, serebral hücreleri iskemi/reperfüzyon hasarından koruduğu tespit edilmiştir (103). Biz de yaptığımız çalışmamızda bu çalışmadakiyle aynı şekilde agmatinin, pankreas dokusunda NO etkisi yoluyla iskemiyi azaltarak, akut pankreatit gelişimini önleyici etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu çalışma beyin dokusu ile bizim çalışmamız pankreas dokusu ile yapılmış olup iskeminin bu iki farklı dokuda farklı etkileri olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmadaki iskemi modeli arterin mekanik olarak klemplenmesi ile oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda ise inflamatuvar olaylar sonucu kendiliğinden gelişen bir iskemi modeli oluştuğunu ve bunun akut pankreatit patofizyolojisi ile daha uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Nandkishor Ramdes Kotagale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, agmatinin siyatik sinir bağlanması ile oluşturulan nöropatik ağrı modelinde analjeziketkileri araştırılmıştır (129). Agmatinin, hipokampal sigma reseptörleri üzerinden analjezik etki yaptığı saptanmıştır. Bilindiği üzere akut pankreatit kliniğinde kuşak tarzında karın ağrısı ön planda olup hastalık yönetiminde ağrı kontrolü ön plandadır. Hastalar ağrıdan muzdarip olup, NSAII ve morfin türevleri sık olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda hayvanlarda ağrı skalası ölçümü yapılmamıştır. Belki ağrı ölçümü için gerekli testleri yapsaydık agmatinin antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin yanında analjezik etkilerinide görmüş olacaktık.

Gilad ve arkadaşlarının yaptığı, oral agmatinin ratlarda 95 gün boyunca yüksek dozaj pilot çalışmasında, ratlarda herhangi bir anormal davranış veya organ patolojisi gösterilmemiş olup agmatinin güvenilirliği ve terapötik uygulamalarına destek vermiştir (130). Bizim çalışmamızda da iki grupta farklı agmatin dozları kullanılmış olup bu geniş dozlam aralığında farklı çalışmalarda uygulanabilir.

Literatüre bakıldığında kronik pankreatit üzerine agmatinin koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. Tgf-β kronik pankreatitte fibrozisden sorumlu önemli bir sitokin olduğu düşünüldüğünde, bu hastalarda agmatinin koruyucu amaçlı kullanımı değerlendirilebilir.

SONUÇLAR

1. Serulein tekrarlayan dozlarda uygulanarak oluşturulan bu deneysel akut pankreatit modelinde, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri bulunan agmatinin, pankreatit gelişimini önlemedeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. Günde dört kez, birer saat arayla, ip olarak 40 mcg/kg dozunda serulein enjeksiyonuuygulanarak akut pankreatit geliştiğini gözlemledik.

3. Akut pankreatit geliştirilirken, erken dönemde uygulanan düşük doz agmatinin(5 mg/kg), akut pankreatit patofizyolojisinde rol alan TNF-alfa, TGF-β gibi sitokinlerin ve oksidatif hasarın belirteçleri olan MDA, GPx gibi biyomarkerların seviyesini azalttığını, histopatolojik olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme sağladığını ve yüksek doz agmatin grubuyla istatistiksel açıdan histopatolojik olarak iyileşme açısıdan fark olmadığını saptadık.

4. Yüksek doz agmatinin (10 mg/kg)de hem biyokimyasal parametreler hem de histopatolojik değerlendirme açısından olumlu etkileri olduğunu tespit ettik. Bu nedenle akut pankreatitin önlenmesinde agmatinin 5mg/kg ve 10mg/kg doz kullanımları arasında fark olmadığını öngördük.

5. Özellikle alkol tüketimi fazla olan ve tekrarlayan akut pankreatit atağı geçiren kişilerde, agmatin kullanımının akut pankreatit ataklarını engelleyerek kronik pankreatit gelişimini önleyebileceğini, gelişecek komplikasyonları en aza indirgeyebileceğini düşünmekteyiz.

6. Akut pankreatitin tedavisinde agmatin kullanımının, yeni bir tedavi modalitesi olabilmesi ve insanlarda rutin pratikte kullanılabilmesi için, insanlar üzerinde deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology 2012; 143:1179.

2.Telem DA, Bowman K, Hwang J, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Selective management of patients with acute biliary pancreatitis. J Gastrointest Surg. 2009 Dec. 13(12):2183-8.

3. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. World journal of gastroenterology. 2013;19(42):7231-40.

4. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. Digestive diseases and sciences. 2017;62(7):1702-12.

5. Li G, Regunathan S, Reis DJ. Agmatine is synthesized by a mitochondrial arginine decarboxylase in rate brain. Ann.N.Y. Acad. Sci 1995; 763:325-29

6. Salanturoğlu G, Deneysel olarak oluşturulan akut inflamasyon modelleri üzerine agmatinin etkisi,2005, http://dspace.marmara.edu.tr/xmlui/handle/11424/32363

7.Lee PC and Lebenthal E. Prenatal and Postnatal Development of Human Exocrine Pancreas. Chapter 4. Inside: Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease, Second Edition, editor VLW, et al. Raven Press Ltd., New York, pp. 57-73, 1993.

8.Jørgensen MC, Ahnfelt-Rønne J, Hald J, Madsen OD, Serup P, Hecksher-Sørensen J. An illustrated review of early pancreatic development in mice. Endocr Rev. 28 (6): 685-705, 2007

9. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. Clin Anat. 2007;20(8):933–942.https://www.intechopen.com/books/challenges-in-pancreatic-pathology/pancreas-physiology

10. Longnecker, Daniel. (2014). Anatomy and Histology of the Pancreas.Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base,https://www.pancreapedia.org/reviews/anatomy-and-histology-of-pancreas

11.Pancreas. Providedby:Wikimedia. Locatedat: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fe/Illu_pancreas_duodenum.jpg.

12. Snell, R., The gastrointestinal tract. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown, 1992: p. 254-255.https://www.intechopen.com/books/challenges-in-pancreatic-pathology/pancreas-physiology(of pancreatic nerves)

13. Jeffrey C, Tang F, Jul 25, 2019 . Acute Pancreatitis. https://emedicine.medscape.com/article/181364-overview#a3

14. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterol Clinic North Am 1990; 19: 783.

15. Biga L, Dawson S, Harwell A, at. al. Anatomy & Physiology,17.9 The Pancreas, https://open.oregonstate.education/aandp/chapter/17-9-the-pancreas/

16. Pandirajan K,June 2018, The Exocrine Pancreas https://teachmephysiology.com/gastrointestinal-system/pancreas/exocrine-pancreas/

17. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. J Clin Pathol 2006; 59: 340–44

18. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Gastrointestinal disease burden in the USA: 2012 update. Gastroenterology 2012; At 143: 1179.

19. Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: GI Epidemiology, 1st edition, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.

20. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the treatment of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Annex: S15.

21.Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, et al. A prospective cohort study for smoking in acute pancreatitis. Pancreatology 2008; 8:63.

22. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and acute and chronic pancreatitis risk among women and men: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2009; 169: 603

23. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, smoking and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. Arch Intern Med 2009; 169: 1035.

24.Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. Gut 2012; 61: 262.

25. Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. Smoking and acute pancreatitis relationship: a systematic review and meta-analysis. Pancreas 2015; 44: 540.

26. Lugea A, Gerloff A, Su HY, et al. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. Gastroenterology 2017; 153: 1674.

26. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet 2008; 371(9607): 143-152.

27.Gloor B, Müller CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. Br J Surg 2001; 88: 975.

28. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, et al. Does mortality in acute pancreatitis pass early or late? Int J Pancreatol 2000; 28:91.

29.Whitcomb DC, Yadav D, Adam S, et al. For the North American Pancreatic Working Group. Multicentre approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). Pancreatology. 2008. 8 (4-5): 520-31.

30.Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. For the US Endoscopy Result Research Cooperative (USCORE). A randomized study of rectal indomethacin to prevent pancreatitis after ERCP. N Engl J Med. 2012 Apr 12. 366 (15): 1414-22.

31. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. New clinicopathological presence of autoimmune disease associated with IgG4. J Gastroenterol. 2003. 38 (10): 982-4.

32. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. BMJ 2014; 349: g4859.

33.Kahaleh M. Pancreatitis and pancreatic management: fluid collections. Rev Gastroenterol Peru. April-June 2018; 38 (2): 169-182.

34. Johnstone C. Pathophysiology and nursing management of acute pancreatitis. Nurse Stand. June 28, 2018;

35. Constantinoiu S, Cochior D. Severe Acute Pancreatitis - Determinant Factors and Current Therapeutic Behavior. Chirurgia (Bucur). May-June 2018; 113 (3): 385-390.

36.Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3., DiMagno EP. Effect of gallstone pancreatitis and cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc 1988; 63: 466.

37.Dufour MC, Adamson MD. Epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. Pancreas 2003; 27: 286.

38. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis.A chance or a causal relationship? JAMA 1980; 243: 246.

39. Alcoholic pancreatitis mechanisms. Conference papers. Chicago, Illinois, USA, November 2002. Pancreas 2003; 27: 281.

40.Opie EL. Etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hospital 1901; 12: 182.

41.Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology 1993; 104: 853.

42.Toskes PP. Hiperlipidemik pankreatit. Gastroenterol Kliniği Kuzey Am 1990; 19: 783.

43. Rattner DW. Experimental models of acute pancreatitis and their relation to human diseases. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 219: 6.

44.Li H, Qian Z, Liu Z, Liu X, Han X, Kang H. Risk risk factors with acute acute pancreatitis and consequences of acute renal failure. J Crit Care. June 25, 2010 (2): 225-9.

45. Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2017; (4): CD011384.

46.Gumaste V, Dave P, Weissman D, Messer J (1991). "Lipase / amylase ratio.A new index that distinguishes acute alcoholic attacks from non-alcoholic acute pancreatitis".Gastroenterology. 101 (5): 1361-6. PMID 1718808.

47.Banks P, Freeman M (2006). Application guidelines in acute pancreatitis. J Gastroenterol. 101 (10): 2379-400.

48.UK Working Group on Acute Pancreatitis (2005). UK guidelines for the treatment of acute pancreatitis. Gout. 54 Special Issue 3: iii 1–9.

49.Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Estimating gallstone pancreatitis by laboratory parameters: a meta-analysis. J Gastroenterol 1994; 89: 1863.

50. Asrani V, Chang WK, Dong Z et al. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pancreatology 2013; 13: 468–474

51.Windsor JA. Look for prognostic markers for acute pancreatitis. Lancet 2000; 355: 1924.

52.Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, et al. Increased serum creatinine level as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. J Gastroenterol 2009; 104: 164.

53.Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Executive Board. Technical review of AGA Institute on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007; 132: 2022.

54. Papachristou GI, Whitcomb DC. Determinants of violence and necrosis in acute pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33: 871.

55.Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. Pancreatology 2001; 1: 237.

56.Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. J Am Coll Surg 2014; 218: 26.

57. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. Lancet 1985; 2: 403.

58. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic findings and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974; 139: 69.

59. Agarwal N, Pitchumoni CS. Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. Pancreas 1986; 1:69.

60. Ranson JH. Timing of biliary surgery in acute pancreatitis. Ann Surg 1979; 189: 654.

61. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, et al. Distinctive power and informational content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytical study. Crit Care Med 1999; 27: 2272.

62.Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for prediction of severe acute pancreatitis. Pancreatology 2004; It is between 4: 1.

63. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, et al. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: APACHE-O score performance and correlation with inflammatory response. Pancreatology 2006; 6: 279.

64.Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. Pancreas 1993; 8: 682.

65. Williams M, Simms HH. Prognostic utility of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis. Crit Care Med 1999; 27: 901.

66.Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Sepsis and organ failure definitions and guidelines on the use of innovative treatments in sepsis. ACCP / SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians / Intensive Care Medicine Association. Chest 1992; 101: 1644.

67. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al. The relationship between early systemic inflammatory response, multiorgan dysfunction severity, and death in acute pancreatitis. Br J Surg 2006; 93: 738.

68. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1247

69.Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut 2008; 57: 1698.

70.Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson, APACHE-II and CTSI scores in predicting organ failure, complications and mortality in acute pancreatitis. J Gastroenterol 2010; 105: 435.

71.Windsor JA. Is there a better way to predict the outcome of acute pancreatitis? J Gastroenterol 2010; 105: 1671.

72. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, et al. Harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for the rapid initial stratification of non-severe disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 702.

73.Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Atlanta Classification of acute pancreatitis was revisited. Br J Surg 2008; It's 95: 6.

74. Vege SS, Chari ST. Organ failure as an indicator of the severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification. Gastroenterology 2005; 128: 1133.

75.Goris RJ, Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS. Multiple organ failure. Generalized auto destructive inflammation? Arch Surg 1985; 120: 1109.

76.Bernard GR, Doig G, Hudson L, et al. Measurement of organ failure for clinical studies and clinical applications. J J Respir Crit Care Med 1995; 151: A323.

77.Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to identify organ dysfunction / failure. On behalf of the European Intensive Care Medicine Association's Working Group on Sepsis Problems. Intensive Care Med 1996; 22: 707.

78. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. Logistics Organ Dysfunction system.A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit.ICU Scoring Group. JAMA 1996; 276: 802.

79. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: the value of CT in determining the prognosis. Radiology 1990; 174: 331.

80.Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. The relationship of necrosis with organ failure in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 1997; 113: 899.

81. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of severe pancreatitis results. I am J Surg 2000; 179: 352.

82.Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation in patients with acute pancreatitis compared to saline. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 710.

83. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, et al. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: What have we learned and how can we do better? Clin Nutr 2006; 25:497-504.

84. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. Am J Gastroenterol. 2004;99(11):2256-70.

85.Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guide: acute pancreatitis management. J Gastroenterol 2013; 108: 1400.

86.Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterology Association First Management Guide for Acute Pancreatitis. Gastroenterology 2018; 154: 1096.

87.Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The effect of nosocomial infection on outcome in acute pancreatitis. Gastroenterology 2008; 135: 816.

88.Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM, et al. Early and Delayed Nutrition in Patients with Acute Pancreatitis: A Systematic Review. Ann Intern Med 2017; 166: 883.

89. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis Gastroenterology 2013; 144: 1272.

90. Anastasi A, Erspamer V, Endean R. Isolation and structure of caerulein, an active decapeptide from the skin of Hyla caerulea. Experientia. 1967;23(9):699-700.

91. Çayakar A,Turkiye Klinikleri J Intern Med. 2018;3(2):67-76

92. Massague J. TGFbeta signalling in context. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012;13(10):616-30.

93. van Laethem JL, Deviere J, Resibois A, Rickaert F, Vertongen P, Ohtani H, et al. Localization of transforming growth factor beta 1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis. Gastroenterology. 1995;108(6):1873-81.

94. Nachiappan, Vasanthi; Muthukumar, Kannan (December 2010). "Cadmium-induced oxidative stress in Saccharomyces cerevisiae".Journal of Indian Biochemistry and Biophysics.47 (6).

95.Davey MW1, E Leaves, Panis B, Keulemans J, Swennen RL (2005). "Determination of high-yielding malondialdehyde in plant tissues". Analytical Biochemistry. 347 (2): 201-207

96. Hayyan M, Hashim MA, Al Nashef IM (2016). "Superoxide Ion: Production and Chemical Effects". Chem. Rev. 116 (5): 3029-3085. doi: 10.1021 / acs.chemrev.5b00407.

97. .Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to identify organ dysfunction / failure. On behalf of the European Intensive Care Medicine Association's Working Group on Sepsis Problems. Intensive Care Med 1996; 22: 707.

98. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. Logistics Organ Dysfunction system.A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit.ICU Scoring Group. JAMA 1996; 276: 802.

99. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: the value of CT in determining the prognosis. Radiology 1990; 174: 331.

100.Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. The relationship of necrosis with organ failure in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 1997; 113: 899.

101. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of severe pancreatitis results. I am J Surg 2000; 179: 352.

102.Karatay E, Gul Utku O, Erdal H, Arhan M, Onal IK, Ibis M, et al. Pentoxifylline attenuates mucosal damage in an experimental model of rat colitis by modulating tissue biomarkers of inflammation, oxidative stress, and fibrosis. Turk J Med Sci. 2017;47(1):348-56.

103. Feng Y, Pletz JE, Leblanc MH. Agmatine suppresses nitric oxide production and attenuates hypoxic- ischemic brain injury in neonatal rats. Pediatric Research 2002; 52:606-11

104. Galea, Elena; Regunathan, S.; Eliopoulos, Vassily; Feinstein, Douglas L.; Reis, Donald J. (1996-05-15). "Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine". Biochemical Journal. 316 (1): 247–249.

105. Gadkari TV, Cortes N, Madrasi K, Tsoukias NM, Joshi MS (November 2013). "Agmatine induced NO dependent rat mesenteric artery relaxation and its impairment in salt-sensitive hypertension". Nitric Oxide. 35: 65–71.

106. Demady DR, Jianmongkol S, Vuletich JL, Bender AT, Osawa Y (January 2001). "Agmatine enhances the NADPH oxidase activity of neuronal NO synthase and leads to oxidative inactivation of the enzyme". Molecular Pharmacology. 59 .

107- Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, et al. (2010) Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, issue 1, CD002837.

108- Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. (2008) Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. Arch Surgery 143, 1111–1117.

109. Busch EH, Atchison SR. Steroid celiac plexus block for chronic pancreatitis: results in 16 cases. J Clin Anesth. 1989;1(6):431-3.

110. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versusff

111. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J Surg. 1998;175(1):76-83.

112. Yu JH, Lim JW, Namkung W, Kim H, Kim KH. Suppression of cerulein-induced cytokine expression by antioxidants in pancreatic acinar cells. Lab Invest. 2002;82(10):1359-68.

113. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. N Engl J Med. 1999;340(18):1412-7.

114. Steer ML, Rutledge PL, Powers RE, Saluja M, Saluja AK. The role of oxygen-derived free radicals in two models of experimental acute pancreatitis: effects of catalase, superoxide dismutase, dimethylsulfoxide, and allopurinol. Klin Wochenschr. 1991;69(21-23):1012-7.

115. Tanoglu A, Yazgan Y, Kaplan M, Berber U, Kara M, Demirel D, et al. Trimetazidine significantly reduces cerulein-induced pancreatic apoptosis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39(1):145-50.

116. Konturek PC, Dembinski A, Warzecha Z, Ihlm A, Ceranowicz P, Konturek SJ, et al. Comparison of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 expression in hormone-induced acute pancreatitis in rats. Digestion. 1998;59(2):110-9.

117. Bansod S, Khurana A, Godugu C. Cerulein-induced chronic pancreatitis in Swiss albino mice: An improved short-term model for pharmacological screening. J Pharmacol Toxicol Methods. 2019;96:46-55.

118. Vogelmann R, Ruf D, Wagner M, Adler G, Menke A. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF-beta1 transgenic mouse model. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001;280(1)

119.Bratislav D, Irena L, Milica N, at Al, Effects of agmatine on chlorpromazine toxicity in the liver of Wistar rats: the possible role of oxidant/antioxidant imbalance. Exp Anim. 2017 Jan 27;66(1):17-27.

120. El-Kashef D, El-Kenawi A , Abdel RahimM , at. Al, Agmatine improves renal function in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats.Can J Physiol Pharmacol. 2016;94(3):278-86.

121.Özbilen G.O, Effects of no synthetase inhitibor agmatine on pancreatitis in experimental acute pancreatitis.352805.https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp

122. Coelho AM, Kunitake TA, Machado MC, Martins JO, Patzina RA, D'Albuquerque LA, et al. Is there a therapeutic window for pentoxifylline after the onset of acute pancreatitis? Acta Cir Bras. 2012;27(7):487-93.

123.Rashidian A, Keshavarz-Bahaghighat H, AbdollahiA,at Al, Agmatine ameliorates acetic acid-induced colitis in rats: involvement of nitrergic system. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2019 Apr;41(2):242-249.

124.Turan I, Sayan OzacmakH,OzacmakH,at Al, Agmatine attenuates intestinal ischemia and reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammatory reaction in rats. Life Sci. 2017 Nov 15;189:23-28.

125. Guyan PM, Uden S, Braganza JM. Heightened free radical activity in pancreatitis. Free Radic Biol Med. 1990;8(4):347-54.

126. Bachem MG, Zhou Z, Zhou S, Siech M. Role of stellate cells in pancreatic fibrogenesis associated with acute and chronic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(3):1440-746.

127.YenicerioguA, Cetinkaya Z, Girgin M, at Al, Effects of trimetazidine in acute pancreatitis induced by L-arginine. Can J Surg. 2013 Jun;56(3):175-9.

128.KeceliM, Kucuk C, Sozuer E, The effect of interleukin-10 on acute pancreatitis induced by cerulein in a rat experimental model. J Invest Surg.Jan-Feb 2005;18(1):7-12.

129.KotagaleN.R, Ali M.T, Chopde C.T,at Al, Agmatine inhibits nicotine withdrawal induced cognitive deficits in inhibitory avoidance task in rats: Contribution of α_2-adrenoceptors. Pharmacol Biochem Behav. 2018 Apr;167:42-49.

130. G.M, Gilad H.V, Evidence for oral agmatine sulfate safety--a 95-day high dosage pilot study with rats. Food Chem Toxicol. 2013 Dec;62:758-62.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Murat Yeniçeri

Doğum yeri ve tarihi: Üsküdar/25.05.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Muaf

İletişim adresi ve telefonu: Rauf Orbay cad: No:9/3H C2/6 daire:14 Hava Harp Okulu Lojmanları Yeşilyurt Bakırköy/İSTANBUL. E mail: 4256.gatf2006@gmail.com Telefon: 05012079801

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi(2007-2013)

Denizli Anadolu Lisesi(2003-2007)

Emsan Doğan Demirci İlköğretim Okulu(2001-2003)

Sait Kalaycıoğlu İlköğretim Okulu(1995-2001)

III- Mesleki Deneyimi

2014-2016: Kasımpaşa Asker Hastanesi Yeşilyurt Hava Harp Okulu Polikliniği, Uçuş Tabibi, İSTANBUL

2016-2020: GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastenesi, İç Hastalıkları Servisi-Asistan Doktor, İSTANBUL

2016-Halen: Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastenesi, İç Hastalıkları Servisi-Asistan Doktor, İSTANBUL

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	MURAT YENİÇERİ
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SUAM

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

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	22.03.2019
Karar No:	150
Tez Konusu:	( ) Uygundur. (x) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 29/03/2019-E.10624

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Murat YENİÇERİ'nin Tez Konusu Onayı

İSTANBUL SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Murat YENİÇERİ'nin tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Murat YENİÇERİ** **05012079801** **4256.gatf@gmail.com**
Uzmanlık Dalı:	**İç Hastalıkları**
Eğitim Kurumu:	**Sultan Abdülhamid Han SAUM**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**30.08.2016**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**30.08.2020**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Musa SALMANOĞLU** **05418132007** **drmusa1973@gmail.com**

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)

Deneysel rat akut pankreatit modelinde agmatin tedavisinin anti-inflamatuvar etkilerinin araştırılması

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Anti-inflamatuvar ve anti-oksidan bir molekül olan agmatinin , akut pankreatitit önlenmesi ve tedavisinde kullanımı ve hedef organ etkilerinin geri döndürülmesinde etkinliği?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Akut pankreatit; pankreas dokusu ödemi, hemoraji ve nekroz ile karakterize, pankreasın akut, inflamatuar ve hayatı tehdit edici bir hastalığıdır. Tüm tedavi yöntemlerinin ve yoğun bakım şartlarının gelişmesine rağmen ciddi seyirli olgularda %15 ila %40 arasında bildirilen mortalite oranlarına sahip bir hastalıktır. Akut pankreatitin patofizyolojisi halen araştırılmaktadır. Tartışmalı olmakla beraber araştırmacıların çoğu akut pankreatitin, tripsin akvitasyon regülasyonunun bozulması sonucu geliştiğine inanmaktadırlar. Enzim aktivasyonu pankreas bezinde otosindirim ve inflamasyona neden olmaktadır. Asiner hücrelerdeki tripsin aktivasyonundan sonra elastaz, fosfolipaz A2, kompleman ve kinin yolakları da aktive olur. Ek olarak nötrofil, makrofaj ve lenfositlerden IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α salınımı olur.IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α gibi inflamatuar sitokinlerin salınımı ile oluşan oksidatif stres ve açığa çıkan serbest O2 radikalleri de hasarın artmasına neden olur. Böylece başlangıçtaki tetikleyici faktöre bakılmaksızın inflamatuvar aktivasyon ve asiner zedelenmeye bağlı olarak pankreatik hasarın gelişir, şiddetli olgularda tüm organ sistemlerini etkileyen morbidite ve bazı vakalarda mortalite meydana gelebilir.Bu mortaliteye neden olabilen hastalığın tedavisinde ise ne yazık ki tedavi seçeneklerimiz oldukça kısıtlıdır; oral alımın kesilmesi, sıvı replasmanı ve analjezik tedavisi ve enfeksiyöz bir durum olduğu gösterilirse antibiyotikler kullanılması gibi geneli itibarı ile semptomatik tedavilerdir, Halen günümüzde akut pankreatit klinik tablosunu tedavi edecek dünya çapında kabul edilen etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu kısıtlı tedavi seçenekleri nedeniyle özellikle hastalığın patogenezindeki yolaklara etki edecek etkili tedavilere şiddetle ihtiyaç duyulmaktadır. Agmatin, arginin dekarboksilaz enzimi tarafından L-arginin dekarboksilasyonundan elde edilir. Agmatin, vücutta bir nörotransmitter / nöromodülatör olarak kabul edilir. Dahası, -2-adrenerjik ve imidazolin reseptörleri için bir agonist, ayrıca NMDA reseptörü için bir antagonisttir. Ayrıca, NO aşırı üretimini azaltan, iNOS inhibitörü ve antiinflamatuvar etkileri olan eNOS aktivatörü olarak da işlev görür. Agmatinin beyin, omurilik, retina, böbrek , kalp ve mide gibi birçok organ yaralanmalarına karşı oldukça koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, en azından bildiğimiz kadarıyla pankreas üzerindeki koruyucu etkisini gösteren herhangi bir yayınlanmış çalışma yoktur. Bu nedenle, bu çalışmada agmatinin pankreas hasarları üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaca ulaşmak için pankreas

histopatolojik olarak incelendi. Ek olarak, TNF-α ve IL-1,IL-6'nın plazma konsantrasyonları ölçüldü.
Bu çalışmayla akut pankreatitin önlenmesini, tedavisini ve hedef organ hasarının geri döndürülebileceğini değerlendirmekteyiz.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Deneysel rat akut pankreatit modelinde agmatine tedavisinin anti-inflamatuvar-proinflamatuvar sitokinler, pankreas ve hedef organların harabiyeti üzerindeki etkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesi

4-Hipotez (Hypothesis)

Agmatine kullanımı akut pankreatit tedavisinde etkili olup hedef organ hasarını azaltır

Prospektif plasebo kontrollü, deneysel çalışma

6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)

SBÜ Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)

40 adet wistar albino cinsi sıçan

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)

Agmatine tedavisi verilen deneklerde akut pankreatit etkilerinin düzelmesi birincil sonuç değişkenidir.

9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)

250-350 gr ağırlığında 40 adet wistar albino cinsi sıçan kullanılacak. Bu ratlar 12 saatlik gündüz-gece döngüsünde kafeslerde yaklaşık 24 C de barındırılacak. Serbest su ve yiyecek alımına izin verilen sıçanların 12 saat önceden yiyecek alımları kesilecek. Ödematöz pankreatit; 2 saat arayla 4 kez uygulanacak olan intraperitoneal cerulein enjeksiyonu ile oluşturulacak. Her grupta 10 sıçan olmak üzere, toplamdaki 40 sıçan, dört gruba eşit olarak dağıtılacak. **Grup 1:** Sham grubu (1 ml serum fizyolojik 2'şer saat arayla 4 kez intraperitoneal enjeksiyon şeklinde sıçanlara uygulanacak, başka ilaç uygulanmayacak, son enjeksiyondan 12 saat sonra sıçanlar sakrifiye edilecek) **Grup 2:** Akut pankreatit kontrol grubu (Akut pankreatit; 2'er saat arayla 4 kez intraperitoneal cerulein (20 µgr/kg cerulein 1 ml serum fizyolojik içinde çözünmüş şekilde) uygulanmasıyla indüklenecek, daha sonra başka ilaç uygulanmayacak, son enjeksiyondan 12 saat sonra sıçanlar sakrifiye edilecek **Grup 3:** 2'er saat arayla 4 kez intraperitoneal cerulein (20 µgr/kg cerulein 1 ml serum fizyolojik içinde çözünmüş şekilde) uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturulacak, her cerulein uygulamasında 30 dakika önce 5mg/kg dozunda Agmatine intraperitoneal olarak verilecek . Bu gruptaki sıçanlar son enjeksiyondan 12 saat sonra sakrifiye edilecek. **Grup 4:** 2'er saat arayla 4 kez intraperitoneal cerulein (20 µgr/kg cerulein 1 ml serum fizyolojik içinde çözünmüş şekilde) uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturulacak, her cerulein uygulamasında 30 dakika önce 10mg/kg dozunda Agmatine intraperitoneal olarak verilecek . Bu gruptaki sıçanlar son enjeksiyondan 12 saat sonra sakrifiye edilecek.Tüm gruplardaki sıçanlara; 18. saatte (cerulein yada plasebo uygulamasından 12 saat sonra) ksilazin/ketamin anestezisi altında midline laporotomi uygulanacak. İnferior vena cavadan kan örnekleri alındıktan hemen sonra pankreas dokusu çıkarılıp

sıçanlar 100 mg/kg intraperitoneal tiopental uygulanarak sakrifiye edilecek. Kan örnekleri 3000 rpm de 10 dakika çalışılıp -70 derecede çalışılıncaya kadar saklanacak. Sonra tüm kan örneklerinden aynı anda; lökosit, CRP, amilaz, lipaz, TNF-Alfa,IL-1-Alfa ve IL-6 çalışılacak.

Pankreatik hasarın ve hedef organların değerlendirilmesi amaçlı histopatolojik evaluasyon yapılacak. Bunun için sıçanlardan çıkarılan pankreas dokuları, akciğer dokuları, karaciğer dokuları ,kalp dokuları ve böbrek dokuları formaldehit içinde fiske edildikten sonra parafinlenecek. Hematoksilen eozin boyamadan sonra ışık mikroskopunda incelenecek. Patoloji örnekleri Schonberg evreleme sistemine göre patoloji kliniğinde tarafından değerlendirilecek. İstatistiki değerlendirmeler SPSS for Windows 20 programı kullanılarak yapılacak. Ayrıca tunnel yöntemi ile pankreas dokuları, akciğer dokuları, karaciğer dokuları ,kalp dokuları ve böbrek dokularının semi kantitatif olarak apoptoz durumu değerlendirilecektir.

10-Ornek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)

%80 güç ve 0,05 tip 1 hata , orta düzey etki büyüklüğü(effect size:0,5) ile farkı tespit etmek için çalışmaya her bir grupta 10 fare olmak üzere toplam 40 fare dahil edilmesi bulundu

11- Istatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Sayısal veriler normal dağılım ölçümleri sağlandığında one-way anova istatistiksel analizi yapılacaktır. Normal dağılım göstermeyen sayısal verilerde Kruskal-wallis testi kullanılarak değerlendirilecektir. Frekansla belirtilen değişkenler Ki-kare testi ile analiz edilecektir. $P< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)

Etik kurul onayını Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 13.02.2019 tarihinde alınmıştır.

13- Anahtar kelimeler (Keywords)

Akut pankreatit, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa,IL-6,IL-1 Serulein, Agmatine

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir.Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecendaryOutcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss ≥500mL/bloodloss<500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of eventsoccurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği

TEZ KONUSU HAKEM DEGERLENDIRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	MURAT YENİÇERİ
Kurumu	SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Araştırmayı yeterince tanımlıyor. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer alıyor: Uygun bir başlık
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Hedefe odaklanmış ve özgün bulundu.
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Arka plan ve gerekçe yeterli bulundu.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Uygun bulundu.
4-Hipotez (Hypothesis)	Hipotezin fevkalade olduğu görüldü.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Prospektif plasebo kontrollü, deneysel çalışma
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Laboratuar çalışması
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Herhangi bir sıkıntı yok.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Birincil sonuç verilmiş, ikincil sonuç yazılmamış.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmiştir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Yeterli ve uygun olduğu düşüncesindeyim.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmez.
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Uygun.
Hakemin kararı	Tez konusu, açıklanan eksiklik giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Çalışma tamamlandığında tıp bilimlerine önemli katkı sağlayacaktır.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Prof. Dr. Yaşar NAZLIGÜL Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi 21.03.2019

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendirmecinizi açıklayınız.*

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	MURAT YENİÇERİ
Kurumu	SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Deneysel rat akut pankreatit modelinde agmatin tedavisinin anti-inflamatuvar etkilerinin araştırılması
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	**UYGUN**
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	**UYGUN**
3-Araştırma amacı (Objectives)	**UYGUN**
4-Hipotez (Hypothesis)	**UYGUN**
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	**UYGUN**
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	**UYGUN**
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	**YETERLİ**
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	**UYGUN**
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	**UYGUN**
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	**YETERLI**
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	**UYGUN**
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	**UYGUN**
13- Anahtar kelimeler (Key words)	**UYGUN**
Hakemin kararı	**(X) Tez konusu uygundur.** **(.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **(.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	**DOÇ. DR. AYHAN HİLMİ ÇEKİN** **07/03/2019**

Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 21/10/2019-E.34019

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 46418926-605.02
Konu : Etik Kurul Kararı (2019-08/04)
Hakkında

Dr. Öğr. Üyesi Musa SALMANOĞLU
(SBÜ Sultan Abdülhamid Han SUAM İç Hastalıkları Anabilim Dalı)

Yürütücüsü olduğunuz ***"Deneysel Rat Akut Pankreatit Modelinde Agmatin Tedavisinin Pankreas ve Hedef Organların Harabiyeti Üzerine Etkilerinin Araştırılması"*** başlıklı bilimsel çalışma önerisi, SBÜ Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 16.10.2019 tarih ve 2019-08/04 sayılı toplantısında görüşülerek, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde ve sunulan prosedürlere uygun olarak, 3 yıllık bir süre içerisinde gerçekleştirilmesinin etik açıdan **"uygun"** olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Sadrettin PENÇE
HADYEK Başkanı

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0216 346 36 38 Faks:0216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Esra ALPTEKİN
Unvanı: Veri Giriş Personeli