



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA ROSMARİNİK ASİTİN AKUT PANKREATİT
ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Dr. MEHMET RENÇBER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ABDULLAH OĞUZ

DİYARBAKIR 2021

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitimimde süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri: Prof. Dr. Abdullah OĞUZ, Prof. Dr. Sadullah GİRGİN, Prof. Dr. Ercan GEDİK, Prof. Dr. Burak Veli ÜLGER, Prof. Dr. Mehmet YILMAZ, Doç. Dr. Mehmet Veysi BAHADIR, Doç. Dr. Ulaş ADAY, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tolga KAFADAR, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin BİLGE, Dr. Öğr. Üyesi Ömer BAŞOL 'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı; Patoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Dr. İbrahim İBİLOĞLU, Histoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi Eda YILDIZHAN, Genel Cerrahi Uzmanı Doç. Dr. Murat KAPAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım; Dr. Esra HAMURCU, Dr. M. Ali KIRŞAN, Dr. Faruk TATLI, Dr. Hikmet ÖZESMER, Dr. Faik Veysel AKPULAT, Dr. Mehmet Mazlum İNAN, Dr. Şakir KOCA, Dr. Azat KÖZGÜN, Dr. Baran DEMİR, Dr. Mahsum BARÇIN, Dr. Ömer Serhat DAĞ, Dr. Abdulkadir AKBAŞ, Dr. Ferdi BAYRAK, Dr. Mazlum GÜNDÜZ, Dr. Alper KIZIL' a ve diğer Cerrahi Anabilim dalı, Ameliyathanede görevli arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen aileme; biricik çocuklarım Ahmet Mert ve Ahsen Duru'ma sonsuz motivasyon ve sabır kaynağım oldukları için sevgilerimle teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
1. ÖZET.....	1
1.1. TÜRKÇE ÖZET ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	1
1.2. ABSTRACT	
KEYWORDS.....	3
2. GİRİŞ.....	5
3. GENEL BİLGİLER.....	6
3.1. PANKREAS	
ANATOMİSİ.....	6
3.1.1. Pankreas	
Kanlanması.....	7
3.2. PANKREAS	
FİZYOLOJİSİ.....	8
3.3. ETYOPATOGENEZ.....	10
3.3.1. Pankreatitte Semptom ve	
Bulgular.....	14
3.4. PANKREATİTTE	
TANI.....	15
3.4.1. Prognostik	
Kriterler.....	16
3.4.1.1. Ranson	
Kriterleri.....	16
3.4.1.2. APACHE II	
Skoru.....	17
3.4.1.3. Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu	
(SIRS).....	17

3.4.1.4. BISAP (Bedside Index Of Severity İn Acute Pancreatitis).....	17
3.4.1.5. Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru).....	17
3.4.1.6. İmrie	
Skorlaması.....	18
3.5. PANKREATİTTE TEDAVİ.....	19
3.6. PANKREATİTTE KOMPLİKASYONLAR.....	20
3.6.1. Lokal	
Komplikasyonlar.....	20
3.6.2. Sistemik	
Komplikasyonlar.....	21
3.6.2.1. Organ	
Yetmezliği.....	21
3.6.2.2.	
Sepsis.....	21
3.7.	
CERULEİN.....	22
3.8. ROSMARİNİK ASİT.....	22
3.9. DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELLERİ.....	23
3.9.1. Kapalı Duodenal Loop	
Tekniği.....	23
3.9.2. Diyetle Oluşturulan	
Pankreatit.....	23
3.9.3. Duktus	
Obstrüksiyonu.....	23
3.9.4. Arteriyel Obstrüksiyon ve	
İskemi.....	23
3.9.5. Duktal Perfüzyon	
Modeli.....	23
3.9.6. Sekresyonun	

Artırılması.....	24
4. MATERYAL VE METOD.....	24
4.1. DENEY HAYVANLARI GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	24
4.2. DENEY GRUPLARINA YAPILAN UYGULAMALAR.....	25
4.3. RUTİN HİSTOLOJİK TAKİP.....	25
4.4. HİSTOKİMYASAL METODLAR.....	26
4.4.1. Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü.....	26
4.4.2. Schoenberg'in Pankreas Skoruması.....	
İndeksi.....	27
4.5. BİYOKİMYASAL İNCELEME.....	28
4.6. TOTAL ANTİOKİDANT STATUS (TAS).....	28
4.7. TOTAL OKİDANT STATUS (TOS).....	28
4.8. İSTATİKSEL ANALİZ.....	29
5. BULGULAR.....	29
5.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	29
5.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	34
5.3. TAS VE TOS DEĞERLENDİRMESİ.....	36
6. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40
ÖZGEÇMİŞ.....	46

TABLO LİSTESİ

Tablo no

Sayfa no

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri	11
---	-----------

Tablo 2. Ranson Kriterleri.....	16
Tablo 3. Balthazar Skoru.....	18
Tablo 4. Imrie skorlaması.....	18
Tablo 5. Atlanta kriterleri ve Modifiye Atlanta kriterleri.....	20
Tablo 6. AP lokal sıvı koleksiyonlarında Atlanta sınıflaması.....	21
Tablo 7.Histolojik Takip Serileri.....	26
Tablo 8.Biyokimyasal Parametreler.....	35
Tablo 9.Serum OSI.....	36
Tablo 10.Pankreas dokusu ve Serum TAS-TOS ölçümleri.....	37



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no

Sayfa no

Şekil 1.Pankreas arterleri.....	7
Şekil 2.Pankreas venleri.....	8
Şekil 3.Pankreatit patofizyolojisi.....	13
Şekil 4. Kontrol grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü.....	30
Şekil 5. Cerulein grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü.....	31
Şekil 6. Cerulein grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü 2.....	32
Şekil 7. Rosmarinik asit grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü.....	33
Şekil 8. Cerulein+ Rosmarinik asit grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü.....	34



1. ÖZET

Ratlarda Rosmarinik Asit'in Akut Pankreatit Üzerindeki Koruyucu Etkinliğinin İncelenmesi

Öğrencinin adı ve soyadı: Mehmet RENÇBER

Danışman: Prof. Dr. Abdullah OĞUZ

Anabilim Dalı: Genel Cerrahi A.D.

1.1 TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Akut pankreatit her yüz bin kişide 5-35 kişi arasında görülen ciddi bir hastane yatış sebebidir. Hastane yatışlarının yaklaşık yüzde 5-10'u ölümlle sonuçlanmaktadır. Etyolojisi ne olursa olsun pankreatit sonrası vücutta IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, TNF, PAF, NO oluşumu sonrası batin içi abse, nekroz, şok ve ciddi akciğer hastalıkları oluşmaktadır. Pankreatit durumunun tedavisi konusunda her geçen gün yeni çalışmalar planlanmaktadır. Çalışmamızın amacı Rosmarinik asitin antioksidan, antiinflamatuvar ve diğer özelliklerinden yararlanarak akut pankreatit üzerinde etkin bir tedavi olup olmayacağını incelemek, böylesi ciddi ve ölümlle sonuçlanan bir hastalığın tedavisi konusunda bilime yeni bulgular katmaktır.

Gereç ve Yöntem: Deney süresince toplam 28 hayvan kullanılmış olup, her grupta 7 hayvan olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Grup 1 kontrol grubu olup deney süresince ratlara intraperitoneal salin enjekte edildi ve hiçbir ilaç kullanılmadı. Grup 2'deki ratlara saatte bir 75 µg/kg Cerulein birer saat arayla intraperitoneal olarak, toplam 4 defa enjekte edildi. Grup 3 deney hayvanlarına peroral gavaj yoluyla 50 mg/kg dozda Rosmarinik asit verildi. Grup 4'deki ratlara ise saatte bir 75 µg/kg Cerulein intraperitoneal olarak toplam 4 defa olmak üzere enjekte edildikten sonra, Rosmarinik asit peroral gavaj yoluyla 50 mg/kg verildi. Sonrasında çalışma gruplarındaki tüm hayvanlar ekzanguinasyon ile sakrifiye edildi, kalpten alınan kan örnekleri ve pankreas dokusu inceleme amacıyla alındı.

Bulgular: Akut pankreatit grubunda dokularda nekroz, ödem ve inflamasyon görüldü. Ayrıca serum TNF-α değerlerinde diğer gruplara nazaran istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu. Rosmarinik asit grubunun hem histopatolojik hem de serum değerlerinin kontrole

yakın olduğu ratlara ve dokulara zarar vermediği görüldü. Akut pankreatit sonrası Rosmarinik asit kullanımının dokularda ve kan değlerlerinde pozitif etkili olduğu, fakat yine de tamamen iyileşmeye neden olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Akut pankreatit durumunda Rosmarinik asitin kısmen iyileştirici özelliğinin olduğu fakat yine de tam bir iyileşme sağlamadığı kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Deneysel pankreatit modeli, Cerulein, Rosmarinik Asit



Evaluation of the Protective Effects of Rosmarinic Acid on Acute Pancreatitis in Rats

Student's Surname and Name: RENÇBER Mehmet

Adviser of Thesis: OĞUZ Abdullah Professor

Department: General Surgery

1. 2. ABSTRACT

Aim: Acute pancreatitis is a serious cause of hospitalization, seen in 5 to 35 people per 100,000 population. Approximately 5-10% of hospitalizations result in death. Regardless of the etiology, intra-abdominal abscess, necrosis, shock and serious lung diseases occur after IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, TNF, PAF, NO formation in the body after pancreatitis. New studies are planned every day on the treatment of pancreatitis. The aim of our study is to examine whether rosmarinic acid can be an effective treatment for acute pancreatitis by taking advantage of its antioxidant, anti-inflammatory and other properties, and to add new findings to science on the treatment of such a serious and fatal disease.

Materials and Methods: A total of 28 animals were used during the experiment, and 4 groups were formed with 7 animals in each group. Group 1 is the control group. During the experiment, the rats were injected with saline intraperitoneally and no drugs were used. The rats in group 2 were injected with 75 µg/kg Cerulein every hour intraperitoneally at one hour intervals, a total of 4 times. Group 3 experimental animals were given 50 mg/kg Rosmarinic acid with a way of peroral gavage. The rats in Group 4 were given 50 mg/kg Rosmarinic acid by peroral gavage after 75 µg/kg Cerulein was injected intraperitoneally 4 times per hour. Afterwards, all animals in the study groups were sacrificed by exsanguination, blood samples from the heart and pancreatic tissue were taken for examination.

Results: In the acute pancreatitis group, tissue necrosis, edema and inflammation were observed. In addition, a statistically significant difference was found in serum TNF- α values compared to other groups. It was observed that the rosmarinic acid group did not harm the rats and tissues with both histopathological and serum values close to the control. It was determined that the use of Rosmarinic acid after acute pancreatitis had a positive effect on

tissues and blood values, but still did not cause complete recovery.

Conclusion: In the case of acute pancreatitis, it was concluded that Rosmarinic acid has a partial curative effect, but still does not provide a complete cure.

Key Words: Experimental pancreatitis, Cerulein, Rosmarinic Acid



2. GİRİŞ

Akut pankreatit, hafif ile şiddetli bulgular arasında değişen inflamatuvar bir hastalıktır.

Pankreatitin şiddetini belirleyen faktörler bilinmemektedir. Genel olarak, akut pankreatitin evrimindeki en erken olayların, sindirim zimojenlerinin erken intraasiner hücre aktivasyonuna yol açtığına ve bu enzimlerin bir kez aktive edildiğinde asiner hücre hasarına neden olduğuna inanılmaktadır. Son çalışmalar, ortaya çıkan pankreatitin nihai ciddiyetinin, asiner hücre yaralanmasını takiben meydana gelen olaylar tarafından belirlenebileceğini ileri sürmüştür. Bu olaylarda inflamatuvar hücre alımı ve aktivasyonunun yanı sıra sitokinlerin ve inflamasyonun diğer kimyasal araçlarının üretimi ve salınımını içerir (1). Akut pankreatitte erken asiner hücre hasarı lokal bir inflamatuvar reaksiyona yol açar. Sonrasında sistemik bir inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) oluşur. Aşırı bir SIRS, uzak organ hasarına ve çoklu organ disfonksiyon sendromuna (MODS) yol açar. Akut pankreatit ile ilişkili MODS, bu durumdaki morbidite ve mortalitenin birincil nedenidir. Son çalışmalar, akut pankreatit patogeneğinde ve sonuçta ortaya çıkan MODS'ta inflamatuvar mediatörlerin oynadığı rolü ortaya koymuştur. Aynı zamanda, son araştırmalar pankreatit şiddetinin bir belirleyicisi olarak apoptoz ve nekroz şeklinde asiner hücre ölümünün önemini göstermiştir (2).

Akut pankreatitin revize edilmiş sınıflandırması hastalığın iki evresini tanımladı: erken ve geç evre. Şiddet ise hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılır. En yaygın şekli olan hafif akut pankreatit, organ yetmezliği, lokal veya sistemik komplikasyonları yoktur ve genellikle ilk haftada düzelir. Orta derecede şiddetli akut pankreatit, geçici organ yetmezliği, lokal komplikasyonlar veya eşlik eden hastalığın alevlenmesi ile tanımlanır. Şiddetli akut pankreatit, kalıcı organ yetmezliği, yani 48 saatten uzun süren organ yetmezliği ile tanımlanır. Lokal komplikasyonlar peripankreatik sıvı koleksiyonları, pankreas ve peripankreatik nekroz (steril veya enfekte), psödokist ve duvarlı nekrozdur (steril veya enfekte). BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntülerini raporlamak için standartlaştırılmış bir şablon sunuyoruz (3). Akut pankreatit ortalama olarak %10-15'e varan

oranlarda mortaliteye sahiptir. Kısa dönemdeki mortalite sebeplerinin başında vakaların %95'inde solunum sistemi komplikasyonları gelmektedir (4). 405 vakalık bir otopsi çalışmasında, pankreatit oluştuktan sonraki ilk yedi gün içinde ölenlerin %95'inde dominant mortalite sebebi pulmoner ödem ve konjesyon iken, yedinci günden sonra ölenlerin %77'sinde enfeksiyon mortaliteden sorumlu olarak bulunmuştur (5).

Akut pankreatitte doku hasarının evrimindeki olayları çözmeye yönelik çabalar, bir dizi inflammatuar aracının dahil olduğunu göstermiştir. Pankreatitin etyolojisi ne olursa olsun, hasarın yolları benzerdir ve progresyonun üç aşaması vardır: lokal asiner yaralanma, sistemik yanıt ve jeneralize sepsis. Proinflammatuar yanıt, bir antiinflammatuar yanıtla karşılaşılır ve bu iki sistem arasındaki bir dengesizlik, lokalize doku yıkımına ve uzak organ hasarına yol açar. Sitokinler sorunun merkezinde yer alır. Sistemik inflammatuar yanıt sendromuna ve çoklu organ disfonksiyonu sendromuna yol açan kaskadın tüm yönleriyle ilgilidir. Başlıca proinflammatuar araçlar, tümör nekroz faktörü, interlökinler 1, 6 ve 8, trombosit aktivasyon faktörü ve kemokinlerdir. Başlıca antiinflammatuar faktörler arasında interlökin 10 ve interlökin 1 reseptör antagonisti bulunur. Yeni ara bulucular hakkında ortaya çıkan bilgiler ve gelecekteki hasar kontrolü stratejisi tartışılmaktadır (6). Yapılan çalışmalarda bu sitokinler akut pankreatitin şiddetini belirlemede etkin rol oynamışlardır (7,8).

Çalışmamızın amacı Rosmarinik asitin antioksidan, antiinflammatuar ve diğer tedavi edici özelliklerinden yararlanarak akut pankreatit üzerinde etkin bir tedavi olup olmayacağını incelemek ve böylesi ciddi ve ölümlü sonuçlanan bir hastalığın tedavisi konusunda bilime yeni bulgular katmaktır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. PANKREAS ANATOMİSİ

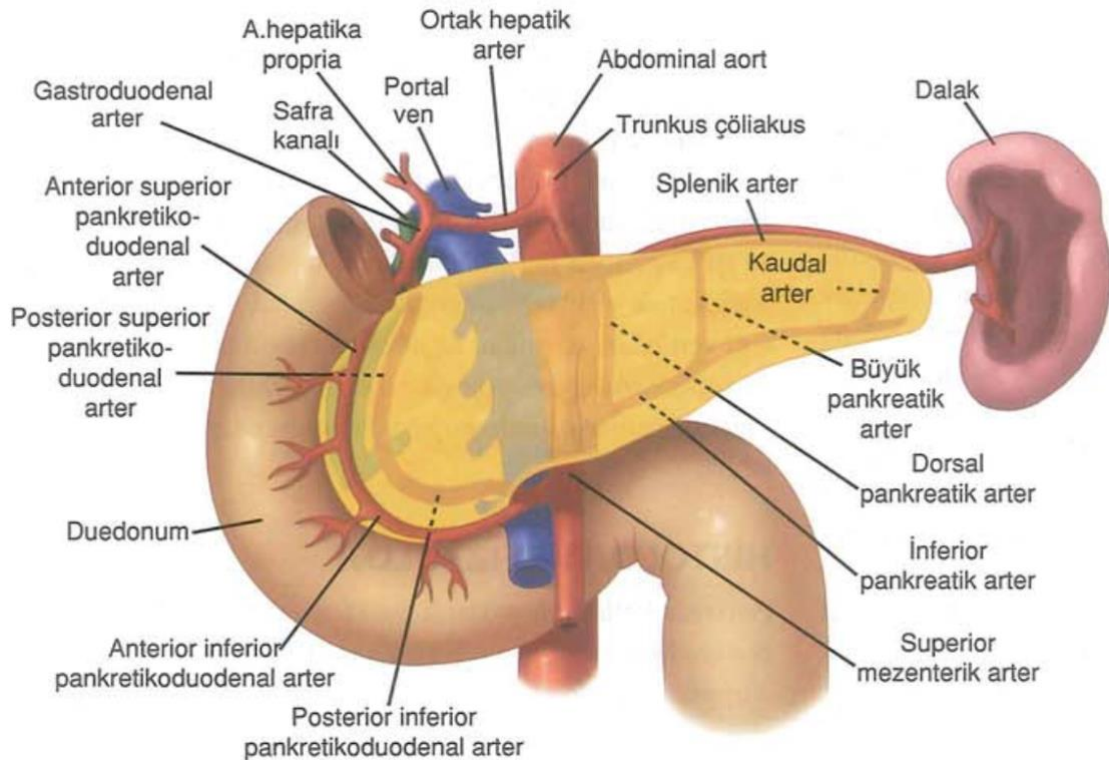
Pankreas, karın arka duvarında L1 ve L2 omurlarının gövdelerini çaprazlayarak retroperitoneal olarak bulunan genişlemiş, yardımcı bir sindirim bezidir. Pankreas, sağda duodenum ve solda dalak arasında üst karında enine uzanır. Pankreas 4 kısma ayrılır: baş, boyun, gövde ve kuyruk. Pankreasın başı, duodenumun C şeklindeki eğrisi ile çevrili bezin genişlemiş kısmıdır. Baş kısmı, inferior vena kava ve renal ven üzerinde yer alır. Safra kanalı duodenumun inen kısmına giderken başın posterosuperior yüzeyinde bir oluk içinde yer alır veya gömülüdür. Pankreasın boynu kısadır. Pankreasın gövdesi boyundan devam ederek aort ve L2 vertebra üzerinden geçer. Pankreas gövdesinin ön yüzeyi periton ile kaplıdır. Vücudun arka yüzeyi peritondan yoksundur ve aort, superior mezenterik arter (SMA), sol böbrek üstü bezi, sol böbrek ve böbrek damarları ile temas halindedir. Pankreasın kuyruğu sol böbreğin önünde yer alır ve dalak hilusuna kadar

uzanır. Süperiyorunda splenik arter uzanır. Pankreas kuyruk kısmı dalak hilusu ve sol kolik fleksura ile yakından ilişkilidir. Pankreas ekzokrin salgı (asiner hücrelerden pankreas suyu) ve endokrin salgıları (Langerhans'ın pankreas adacıklarından gelen glukagon ve insülin) üretir. Ekzokrin salgılar daha sonra ana ve yardımcı pankreas kanalları yoluyla duodenuma girer (9).

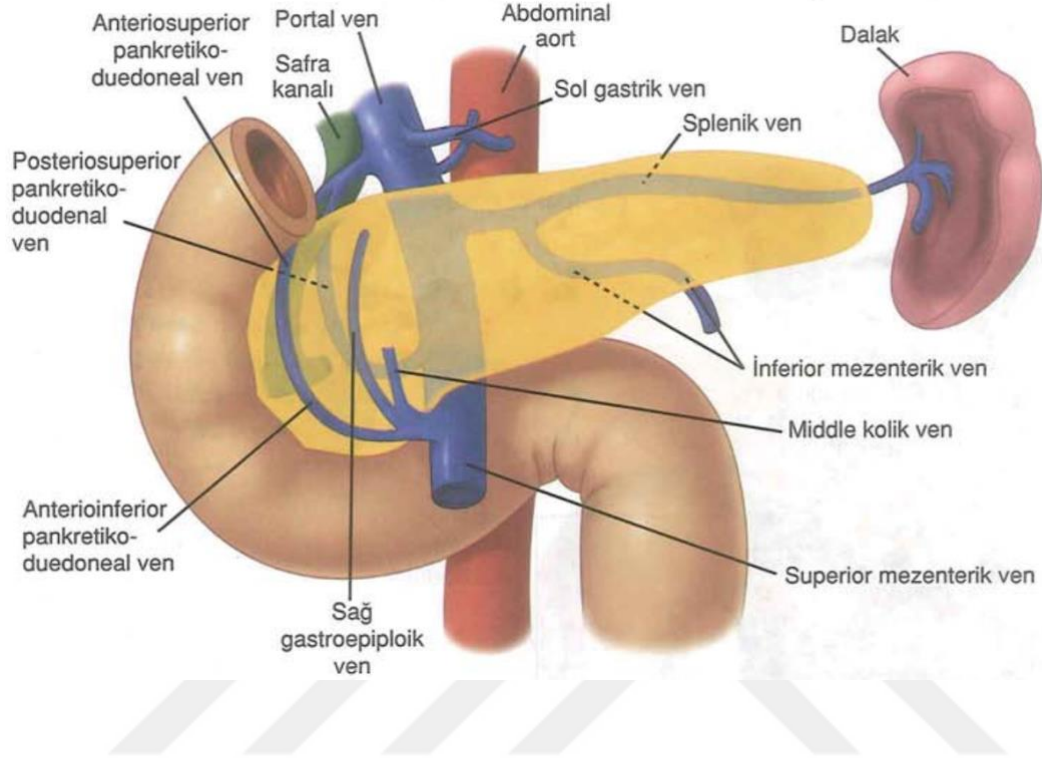
Pankreas salgılarını taşıyan ana pankreas kanalı, safra kanalı ile birleşerek duodenumun inen kısmına açılan hepatopankreatik ampulla oluşturur. Hepatopankreatik ampulla çevresindeki Oddi'nin hepatopankreatik sfinkteri, safra ve pankreas suyunun ampullaya akışını kontrol eden ve duodenal maddelerin ampullaya geri akışını engelleyen bir düz kas sfinkteridir (9).

3.1.1. Pankreasın Kanlanması

Pankreas baş kısmının beslenmesi gastroduodenal arterin dalı olan süperior anterior ve posterior pankreatikoduodenal arterler, süperior mesenterik arterin dalı olan inferior anterior ve posterior pankreatikoduodenal arterler ile sağlanır. Pankreas gövde ve kuyruk kısmı splenik arterin küçük dallarıyla beslenir (Şekil 1). Pankreasın venöz drenajı arterlerle beraber seyrederek ve aynı isimle adlandırılırlar (Şekil 2). Nihayetinde portal vene dökülürler (10).



Şekil 1. Pankreas Arterleri (10).



Şekil 2. Pankreas Venleri (10).

Pankreas hacminin %80'i ekzokrin , %18'i duktus, vasküler, sinir ve bağ doku, %2'si ise endokrin dokudan oluşur (11).

3.2. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas, ekzokrin ve endokrin fonksiyonları olan kompozit bir organdır. Endokrin kısmı, glukagon, insülin, somatostatin, ghrelin ve pankreas polipeptidi dahil olmak üzere en az beş hormon salgılayan beş farklı endokrin hücre tipinden (alfa, beta, delta, epsilon ve upsilon) oluşan ayrı Langerhans adacıkları olarak düzenlenmiştir (12)

İnsülin, beta hücrelerinden salgılanır. İnsülin dolaşımında tamamen serbest dolaşır yarılanma ömrü 6 dakikadır. Karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerinde etki gösterir. Plazmadaki glukoz seviyesi insülinin ana düzenleyicisidir. Plazmada artan glukoz seviyesini düşürür ancak artan

plazma yağ ve amino asit seviyeleri de insülin salınımını uyarır. Karaciğerde insülin glikolizi ve glikojenezi sağlar. Karaciğerde glikozun trigliseritlere dönüştürülmesini teşvik eder. Kasta, insülin glikozun alınmasını ve glikojen olarak depolanmasını sağlar. Yağ dokusunda insülin, glikoz alımını ve depolama için trigliseritlere dönüşümünü destekler (12).

Glukagon, pankreas adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanır. Glukagon, hepatositler üzerindeki insülin etkilerini antagonize etmek için yalnızca karaciğere etki eder. Glikojenolizi ve glukoneogenezi artırır. Aynı zamanda, keton cisimlerinin oluşumuna yol açabilen yağın oksidasyonunu da teşvik eder (12).

Amilin, pankreas adacıklarının beta hücrelerinden kalori alımına yanıt olarak insülin ile birlikte salgılanır. Beta hücreleri ve alfa hücreleri arasındaki parakrin etkileşimi yoluyla pankreastaki adacıkların alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını baskılar. Amilin, glikozun ince bağırsaktan dolaşıma Emilimini geciktiren gastrik boşalmayı da yavaşlatır. Ayrıca gıda tüketimini sınırlamak için beynin tokluk merkezini uyarır (12).

Somatostatin, pankreas adacıklarının delta hücreleri, hipotalamus ve mide bezlerinin D hücrelerinden salgılanır. Somatostatin, büyüme hormonu, insülin, glukagon, gastrin, vazoaktif bağırsak peptidi (VIP) ve tiroid uyarıcı hormon dahil olmak üzere birçok hormonun salgılanmasını engeller (12).

Ghrelın, pankreas adacıklarının epsilon hücreleri, mide ve hipotalamustaki endokrin hücrelerden salgılanır. Ghrelın, delta hücreleri ve pankreas adacıklarının beta hücreleri arasındaki parakrin etkileşimi yoluyla pankreas adacıklarının Beta hücrelerinden insülin salgılanmasını engeller. Ayrıca iştahı ve büyüme hormonu salgısını uyarır (12).

Pankreas Polipeptidi (PP), pankreas adacıklarının upsilon (F) hücrelerinden salgılanır. Besinlerin diyetle alınması, pankreas polipeptidinin salgılanmasını değiştirir. İşlevi henüz kesin olarak anlaşılmamıştır (12).

Pankreas ekzokrin işlevi duodenumuna gıda girişı ile uyarılır ve proteolitik enzimler (tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz, elastaz) salgılanır. Bu proteolitik enzimler inaktiftir (

tripsinojen, kemotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve proelastaz). Tripsin inhibitörü ile bu inaktivite idame ettirilir. Duodenumdan salgılanan enterokinaz tripsinojeni tripsine dönüştürür. Tripsin de kemotripsinojeni kemotripsine dönüştürür ve bu enzimleri aktifleştirir. Kemotripsin ve tripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipeptidaz da bu sindirimi sürdürüp peptidleri aminoasitlere ayırır. Karbonhidratlar pankreatik amilaz tarafından sindirilir. Pankreatik lipaz ile beraber kolesterol esterase ve fosfolipaz ise yağların sindiriminde rol oynar. Nükleik asitleri yıkan enzimler ribonükleaz ve deoksiribonükleaz enzimleridir. Bu enzimlerin yanında, bikarbonat iyonları ve su salgısı da iki önemli komponentdir (13).

Pankreas salgısı sinirsel olarak vagus tarafından uyarılırken, hormonal yol ise kimusun incebarsağı geçişinden sonra duvarın uyarılması ile salgılanan sekretin ve kolesistokinin ile başlar. Sekretin pankreastan bikarbonat ve su salgıtırken kolesistokinin uyarısıyla sindirim enzimleri salgılanır. Bu etkiler, pankreas sekresyonunun intestinal evresini temsil eder. Kolesistokinin pankreasın ekzokrin salgısından sorumlu esas hormondur. Asetilkolin, vazodilatör intestinal polipeptid, gastrin salgılatıcı peptid, substat P'de ekzokrin salgıya yardımcı olur. Pankreas ekzokrin salgısının inhibisyonunu somatostatin sağlar (11,13).

3.3. ETYOPATOGENEZ

Gelişmiş ülkelerde ana safra kanalının taşlarla tıkanması (%38) ve alkol kötüye kullanımı (%36) akut pankreatitin en sık nedenleridir (14). Safra taşı kaynaklı pankreatit, safra taşı göçü ile kanal tıkanıklığından kaynaklanır. Tıkanma safra kanalı ve pankreas kanalında veya her ikisinde lokalizedir. Kanal tıkanıklığı, kanal basıncını ve ardından sindirim enzimlerinin düzensiz aktivasyonunu artırarak pankreatiti teşvik eder (15). Alkolün kötüye kullanımı, akut pankreatitin ikinci en sık nedenidir ancak alkol ile pankreatit arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır (16).

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri (11)

Neden	Görülme Oranı
-Safra taşları	% 40
- Alkol	% 30
- Idiopatik	% 15
- Metabolik -Hiperlipidemi -Hiperkalsemi -Kistik fibrozis	% 5
-Anatomik ve fonksiyonel nedenler -Pankreatik kanal darlıkları veya tümörleri -Ampuller stenoz veya tıkanıklık -Oddi sfinkter disfonksiyonu	< %5
-Mekanik nedenler -Künt karın travması -Intraoperatif yaralanma -ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi)	< %5
-ilaçlar (Azotiyopürin, tiazid diüretikler, pentamidin vb.)	< %5
- Enfeksiyon ve toksik nedenler (kabakulak, viral hepatit, CMV, askariasis, Antikolinesteraz böcek ilaçları, Clonorchiasis)	< %5
-İskemi -Kardiyak cerrahi -Vaskülit	Nadir
-Hereditör	Nadir
-Diğer -Doğum travması -Uzun mesafe koşu -Peptik ülser penetrasyonu	Nadir

Otopsi serilerinin yaklaşık %7'sinde saptanan pankreas divisum, dorsal ve ventral duktal sistemler arasında füzyon olmamasından kaynaklanır. Pankreas divisumun olası sonucu, pankreatik sekresyonların normal drenajını engelleyen ve intraduktal basıncın artmasına yol açan stenozlu veya yetersiz açık minör papilladır. Ancak pankreas divisumunun pankreatit ile ilişkili olup olmadığı oldukça tartışmalıdır (17). Oddi sfinkter disfonksiyonunun

intrapankreatik kanal basıncını artırarak akut pankreatiti tetikleyip tetikleyemeyeceği düşünülmektedir (18). Safra çamuru, safra kesesi mukus iplikçiklerine gömülü kolesterol kristalleri ve kalsiyum bilirubin granülleri içeren viskoz bir safra süspansiyonunu ifade eder. Çamur, safra stazı, uzun süreli hızlı, distal safra kanalı tıkanıklığı ve total parenteral beslenme ile ilişkilidir. Safra çamuru olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Biliyer çamur sıklıkla nedeni bilinmeyen tekrarlayan akut pankreatitli hastalarda görülür ve kolesistektomi pankreas hastalığının tekrarını önleyebilir (19).

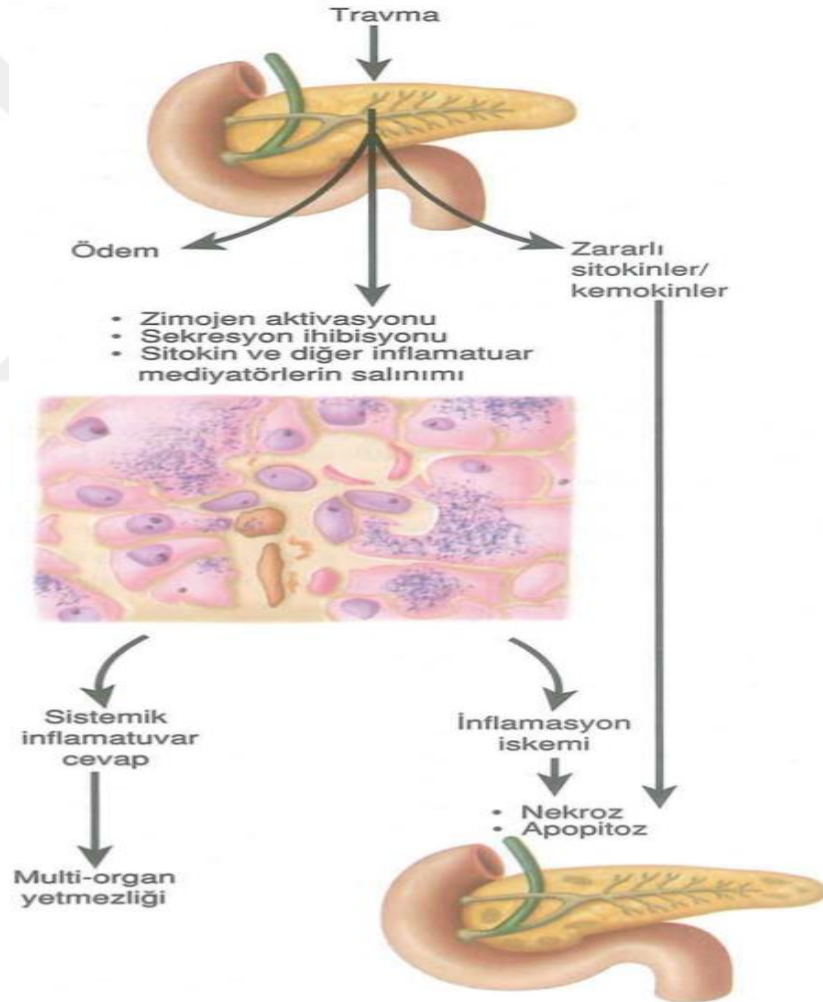
Kanal içi papiller müsinöz tümör, akut pankreatitin başka bir nedeni olabilir. Ürettiği tümör veya mukus, ana pankreas kanalını ve yan dalını veya her ikisini birden tıkar. Mantıksal olarak sonuç, pankreas hiperstimülasyonunun ve pankreas kanalı tıkanıklığının neden olduğu pankreas kanalı basıncının artmasıdır. Bu nedenle, bu tümörler, akut biliyer pankreatitin altında yatan mekanizmalarla aynı mekanizma yoluyla akut pankreatiti tetikleyebilir (20).

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), akut pankreatitin potansiyel bir nedenidir. İşlem sonrası hastaların %35-70'inde asemptomatik hiperamilazemi oluşur. ERCP, Oddi sfinkter disfonksiyonunu tedavi etmek için yapıldığında, safra kanalındaki safra taşlarını çıkarmaktan daha yüksek bir akut pankreatit indüklemeye riskine sahiptir. ERCP sonrası pankreatit için diğer risk faktörleri arasında genç yaş, kadın cinsiyet, papillayı kanülasyon girişimlerinin sayısı ve opasifikasyondan sonra pankreas kanalının yetersiz boşalması yer alır. Yüksek riskli hastalarda ERCP sonrası pankreatitin önlenmesi, geçici pankreas stentinin yerleştirilmesiyle sağlanabilir (21).

Hiperkalsemi, akut pankreatitin diğer bir nadir ve tutarsız nedenidir. Kronik hiperkalsemili hastalarda pankreatit insidansı düşük olduğundan, muhtemelen pankreatiti indüklemek için ek faktörlere ihtiyaç vardır (22). İlaçlar (azathioprine, mesalazine/sulfasalazine, 2',3'-dideoxyinosine (ddI), oestrogens, frusemide, hydrochlorothiazide, rifampicin) nadiren akut pankreatite neden olur. İlaça bağlı pankreatit vakaları bildirilmiştir (23). Birçok enfeksiyöz ajan (viruses mumps, coxsackie, hepatitis B, cytomegalovirus, varicella zoster virus, herpes simplex virus), bakteriler (Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella), mantarlar (Aspergillus) and parazitler (Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris), akut pankreatit ile ilişkilidir. Ancak pankreas içinde hiçbir mikroorganizma tespit edilmemiştir. Akut pankreatitin viral, bakteriyel enfeksiyonlarla ve parazitlerle enfestasyonla ilişkili olduğu bildirilen çalışmalar mevcuttur

(24). Birkaç araştırmacı, açıklanamayan tekrarlayan akut pankreatitin bilinen bazı genetik mutasyonlarla ilişkili olabileceğini öne sürse de, hiçbir kesin ve ikna edici kanıt bu görüşü desteklememektedir (25).

Özetle, akut pankreatitin birçok nedeni keşfedilmiştir. Ana nedenler safra taşı göçü ve alkol kötüye kullanımındır. Diğer nedenler yaygın olmayan ve bazıları tartışmalıdır. Akut pankreatitin patogenezi ile ilgili birçok teori olmasına rağmen kesin sonuçlar mevcut değildir ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.



Şekil 3. Pankreatit Patofizyolojisi (10).

Akut pankreatitin altında yatan patogenetik mekanizmaları açıklamaya çalışan birçok teori öne sürülmüştür (26). Akut pankreatitin patogenezi ile ilgili önemli teoriler arasında safra-

pankreatik kanal ortak yol teorisi, pankreas kendi kendine sindirim teorisi, safra taşı göç teorisi, enzim aktivasyon teorisi, kinin ve kompleman sistemi aktivasyon teorisi, mikrodolaşım bozukluğu teorisi, lökosit aşırı aktivasyon teorisi, pankreas asiner hücre apoptozisi ve nekroz teorisi bunların tümü hala tartışmalıdır (27). Sadece bazı spesifik pankreatit vakalarının patogenezi veya bazı akut pankreatit formlarının patojenetik sürecinin spesifik yönlerini açıklanabilmiştir. Aslında, şu anda akut pankreatitin patogenezi hakkında ideal teoriler mevcut değildir. Ancak günümüzde en yüksek kanıtlara göre akut pankreatit, sindirici zimojenlerin asiner hücre hasarına yol açması ile başlamaktadır. Çalışmalar pankreas şiddetinin, asiner hücre hasarına yanıt olarak ortaya çıkan olaylar tarafından belirlendiğini göstermektedir (28). Bu olaylar; sitokinler, inflamatuvar hücre aktivasyonu ve inflamasyon sonucu ortaya çıkan kimyasal mediyatörlerdir (şekil-3)

3.3.1. Pankreatitte Semptom ve Bulgular

Karın ağrısı baskın semptom olup bulantı ve kusma da eşlik edebilmektedir. Ani başlangıçlı gittikçe artan epigastriyum odaklı ağrı sırta ve her iki omuza yayılmaktadır. Ağrı öne doğru eğilerek ya da dizlerin karına çekilmesi ile hafifletilebilse de genellikle ağrı sebat eder. Şiddetli kusmalar sonrası Mallory Weiss Sendromu görülebilir. Pankreatitli hastalar daha ağrısız ve rahat bir pozisyon arayışında olurlar. İçi boş organ perforasyonlarıyla bu yönüyle farklılık gösterirler. Ağrıdan dolayı sinirli olurlar. Hipertermi ve hipovolemi bulguları mevcuttur. Plevratik ve abdominal ağrı nedeniyle solunum sesleri azalmıştır. Çoğunlukla solda olmak üzere plevral effüzyon görülebilmektedir.

Şiddetli pankreatitlerde klinik olarak "acute respiratory distress syndrome" gelişebilir (ARDS). Belli derecede sarılık sıktır. Sarılık, safra kesesi taşları ile safra yollarının obstrüksiyonu sonrası gelişmiş panreatiti bize gösterebilir. Ancak biliyer olmayan pankreatitlerde de inflame pankreasa cevaben oluşan kolestaz sonrası sarılık görülebilir. Akut pankreatit atağı sırasında ileus sonrası barsak sesleri azalmış olup batın distansiyonu ve batında perküsyonda timpanik ses alınır.

Batında istemli ve istemsiz defans, rebound mevcuttur. Bu bulgular lokalize ya da tüm batında olabilir. Batında kitle inflame pankreas ve onu çevreleyen dokuları gösterir. Nadir durumlarda

flank ekimoz (Grey Turner sendromu), periumbilikal ekimoz (Cullen belirtisi) görülebilir. Pankreatit sonrası ciltaltı yağ dokusu nekrozu ve eritema nodozumu taklit eden lezyonlar görülebilir (29).

3.4. PANKREATİTTE TANI

Pankreatitte önemli derecede sıvı kaybı olduğundan hipovolemi mevcuttur. Hastalarda artmış hematokrit, hemoglobin, artmış kan üre nitrojen ve kreatin seviyesi olabilir. Şiddetli kusmalar sonrası hipokloremik metabolik alkaloz gelişebilir. Kanda beyaz küre sayısı artışı sola kayma meylindedir. Kan şekeri azalmış insülin üretimine ve artmış glukagon, katekolaminler sonrası artma yönündedir. Pankreatit erken dönemlerinde hiperbilürinemi görülebilir. Pankreatit etyolojisinden hiperlipidemi sorumlu olabilir. Kanda azalan albumin seviyesi sonrası hipokalsemi görülür. Şiddetli pankreatitlerde Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİC) sonrası trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünleri, fibrinojende azalma, pariyel tromboplastin ve protrombin zamanında uzama görülebilir.

Serum amilazı sıklıkla yüksektir (üç kat artış) ancak atağın şiddeti ile paralellik göstermez. Yaklaşık %10 kadar serum amilazı normal aralıktadır. Serum amilazı semptom başlangıcından yaklaşık 12 saat içinde yükselip 3 ile 6 gün arasında normal değerlerine düşer. Bir haftadan uzun süren amilaz yüksekliği abse, psödokist ve pankreatik asit gibi komplikasyonların oluşabildiğini düşündürür. Üriner amilaz da pankreatitte yükselmekte olup daha uzun süre yüksek seyreder. Kolesistit, içi boş organ perforasyonu, mezenter iskemi, ileus gibi durumlarda da amilaz yükselebilir ancak pankreatitte olduğu kadar yükselme fazla değildir (29,30).

Pankreatitte serum lipaz değerleri amilaz değerleriyle paralellikte artar (normal limitinden üç kat artış). Lipaz seviyeleri serum amilaz normale döndükten sonra da bir süre yüksek seyreder. Tripsinojen, kimotripsinojen, fosfolipaz, elastaz içerikli diğer pankreatik enzimler de pankreatitte artar ancak bunların ölçümü rutin yapılmaz. Pek çok inflamatuvar ve IL-1, IL-6, TNF- α , CRP gibi akut faz reaktanları akut pankreatitte yükselir ve hastalığın şiddeti hakkında

bilgi verir (29,30).

Pankreatit tanısında direk grafiler tanıda yardımcı olmasa da ayırıcı tanıda fayda sağlayabilir. Direkt grafilerde diafragmada yükseklik, akciğer bazallerinde atelektaziler, batında gaz paterni görünümü görülebilir. Ultrasonografi safra kesesi ve safra yollarını değerlendirmede ideal iken pankreas değerlendirmesinde yoğun gaz imajı nedeniyle incelemeler kısıtlıdır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) hastalığın teşhisi ve tedavisinde en yaygın kullanılan görüntülemedir. Pankreatitin erken dönemlerinde pankreasta ödem, şişme görüntülenirken daha şiddetli geç pankreatitlerde pankreasta nekroz, pankreas içinde ve çevresinde sıvı toplanması görülebilir. Şiddetli pankreatit düşünülen ancak BT’de normal pankreas görüntülenen hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir (29,30).

3.4.1. Prognostik Kriterler

Akut pankreatitte muayene, bulgular tetkikler sonrası hastalığın gidişatını belirlemek ve uygun tedaviye yönelmek için bazı kullanılan kriterler vardır. Bu riski en doğru şekilde bulmak için Ranson kriterleri veya modifiye Glaskow kriterleri (İmrie kriterleri) yaygın olarak kullanılan başlıcalarıdır.

3.4.1.1. Ranson Kriterleri

Akut pankreatitte gidişatı belirlemek için 1974'te J.H.Ranson tarafından belirlenmiştir. Yaklaşık 50 yıldır süregelip kullanılmaktadır (31). Ranson kriterleri cerrahi endikasyon ve mortalite öngörüsünde yardımcı olmaktadır. Çalışmalarda sensitivitesinin %90’a kadar vardığı gösterilmiştir (32). Hastaneye ilk başvuruda 11 kriterin 5 tanesi, sonrakiler ise 48 saat içinde incelenir (Tablo 2).

Tablo 2. Ranson Kriterleri (10).

Başvuru anı	İlk 48 saat	Skor	Mortalite
1- Yaş> 55	1-Hematokrit düşmesi> %10	0-2	%2
2- Lökosit> 16000/ µL	2-BUN artışı> 5 mg/dl	3-4	%15
3- Kan şekeri> 200 mg/dl	3- Serum Ca< 8 mg/dl	5-6	%40
4- Serum LDH> 350 IU/L	4- Arteriyel PO ₂ < 60 mmHg	7-8	%100
5- SGOT (AST)> 250 IU/L	5- Baz açığı>4 mEq/L		

	6- Sıvı sekestrasyonu> 6 lt		
--	-----------------------------	--	--

Skor 3' ten az ise hafif akut pankreatit, 6 ve daha fazla ise ağır pankreatit olup mortalite oranları %40' a kadar çıkabilmektedir. Skor arttıkça mortalite oranı da arttığı gösterilmiştir. Yapılan geniş kapsamlı bazı çalışmalarda ise Ranson Kriterlerinin çok da güçlü öngörülerde bulunamadığını göstermektedir (33,34).

3.4.1.2. APACHE II Skoru (Acute Physiology And Chronic Health Examination)

Yoğun bakım hastaları için kullanılmaktadır. Akut pankreatitte yaygın kullanılır. Yaş ve ek kronik hastalıklara ilaven 12 fizyolojik parametre mevcuttur. Ranson ve Imrie skorlarına göre daha fazla parametre içermesinin yanında ilk 24 saat içinde değerlendirme yapılabilmektedir. Skor 8'den az ise mortalite %4 ve daha düşük, skor 8' den fazlaysa mortalite %11-18'dir (35).

3.4.1.3. Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS)

Kolay uygulanabilen her an hasta başında değerlendirme yapılabilecek güvenli bir skaladır. SIRS varlığı mortalitenin arttığını gösterir (36,37). Akut pankreatitte SIRS varlığı erken mortalite sebeplerinden olup ilk iki haftada ölümler kalıcı organ yetmezliği sebebiyle oluşmaktadır (38).

3.4.1.4. BISAP (Bedside Index Of Severity In Acute Pancreatitis)

Başvuruda BUN (Blood Ürea Nitrogen) >25mg/dL, mental durumda bozulma, SIRS, yaş>60, plevral effüzyon değerlendirilir. Her bir kriter 1 puandır. Mortalite, skor 0 ise <%1, skor 5 ise %22' e kadar çıkabilmektedir. BISAP'da, APACHE II skorunda da olduğu gibi hastanede yatış süresi, yoğun bakım ve girişimsel tedavi gerekliliği değerlendirilemiyor.

Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda Balthazar Skoru, Ranson Kriterleri, APACHE II değerlendirmesindeki sonuçlar benzer bulunmuştur (39).

3.4.1.5. Bilgisayarlı tomografi (BT) şiddet indeksi (Balthazar Skoru)

BT'de nekroz derecesi, sıvı varlığı, inflamasyon olup olamamasına bağlı olarak 1990 yılında geliştirilmiştir (tablo 4). Bu skorlamada maksimum değer 10 'dur. Skor 6 ve üzeri olması hastalık ciddiyetinin arttığını göstermektedir. Mortalite ve morbiditede en önemlisi nekroz varlığı olarak gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda nekroz varlığı ile mortalite ve morbidite artmış olup nekrezektomi riskinin de arttığı gösterilmiştir (40,41).

Tablo 3. Balthazar Skoru (42).

Kontrastsız BT	
Grade Skor	Bulgular
A	Normal pankreas - normal boyut, keskin sınırlı, düz kontur, homojen kontrast tutulumu, Retroperitoneal peripankreatik yağ kontrast tutmuyor
0	
B	Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi, konturlar düzensiz olabilir, heterojen kontrast tutulumu olabilir fakat peripankreatik inflamasyon üzerinde tutulum yok
1	
C	Pankreas içi anormallikler ile peripankreatik inflamasyon
2	
D	İntrapankreatik veya ekstrapankreatik sıvı koleksiyonları
3	
E	Pankreas veya retroperitoneumda 2 veya daha fazla gaz koleksiyonları
4	
Kontrastlı BT	
Nekroz oranı (%)	
Skor	
0	
0	
<33	
2	
33-50	
4	
≥50	
6	

CTSI = Kontrastsız BT skoru + Kontrastlı BT: maximum = 10, ≥6 = ciddi hastalık.

3.4.1.6. İmrie skorlaması (Modifiye Glasgow II skorlaması)

Ranson kriterlerine göre daha net sonuçlar vermekte olup hem biliyer hem de alkolik pankreatitlerde kullanılabilir. İlk 48 saat içerisinde 8 adet parametre değerlendirilir (tablo 5). 8 parametreden skorun 3 ve daha fazla olması ağır akut pankreatit olarak

değerlendirilmektedir (43).

Tablo 4. Imrie skorlaması (44).

İlk 48 saat içinde	
PO2	<60 mmHg
Yaş	>55
Nötrofiller	>15.000/mm3
Kalsiyum	<8 mg/dL
Renal fonksiyon (BUN)	>16 mg/dL
Enzimler (LDH, AST)	>600, >200 U/L
Albümin	< 3.2 mg/dL
Şeker	>180 mg/dL

3.5. PANKREATİTTE TEDAVİ

Akut pankreatitte ilk değerlendirmede nekroz olmaması sonrası tedavi medikaldir. Pankreatitte ağrı yönetimi önemlidir. Meperedin türevi narkotik ilaçlar morfine tercih edilmelidir. Çünkü morfin oddi sfinkterini indükler ve biliyer pankreatit atağını arttırır. Pankreatit tedavisinde başlangıçta agresif sıvı ve elektrolit replasmanı çok önemlidir. Önemli ölçüde hipovolemi gelişebilmektedir. Üçüncü boşluğa kaçan sıvılar yanında kusma da sıvı eksikliğini arttırır. Pankreas çevresine, akciğerlere, retroperitona ve vücudun diğer bölümlerine sıvı kaçağı gelişir. Bu durumların hepsi pankreatitte oluşan kapiller kaçak fenomeni sonucudur. Serum albumini düşük olan hastalarda sıvı replasmanı sonrası düşüklük artar. Serum kalsiyumu ve magnezyumu düşüktür. Ancak iyonize kalsiyum genellikle normaldir. Fakat bazı durumlarda düşer ve karpopedal spazmlar görülebilir. Sıvı replasmanında idrar çıkışı takibi sıvı dengesinde çok önemlidir. Dirençli kusmalarda hem çıkardığı takibi hem olası özefago-gastrik mukozal yırtılmaların önüne geçip hasta konforunu arttırmak adına nazogastrik dekompresyon önemlidir (29,30).

Akut pankreatitte antibiyoterapi yapılan bazı çalışmalarda şiddetli pankreatitlerde faydalı görülmüştür (45). Yapılan başka çalışmalarda da gereksiz antibiyotik kullanımı enfeksiyon direnci ve fungal enfeksiyonları arttıracak düşünlüştür (46). Akut pankreatitte profilaktik

antibiyotik kullanımı tartışmalıdır.

Akut pankreatitte oral alımın kesilmesi üzerinde tartışmalar mevcuttur. İlk 24 saatten sonra oral tolerasyona göre enteral beslenmenin barsak mukozasında trofik etki yarattığı gösterilen çalışmalarda olmasına rağmen bakteriyel translokasyonunu arttırdığı yönünde de çalışmalar mevcuttur. 2 ile 3 gün içerisinde enteral beslenmenin tolerasyona göre arttırılması gerekirse nazogastrik ile verilmesi denenmiştir (47,48). Günümüzde hafif akut pankreatitlerde karın ağrısının geçmesinden sonra katı gıdaya geçilebilmektedir.

Özetle akut pankreatitte esas tedavi sıvı resüstasyonu ve analjezidir. Diğer destek tedaviler etyolojiye göre ve oluşan komplikasyonlara göre revize edilmektedir. Safra taşı nedeniyle akut pankreatit geçiren hastalarda taburcu olmadan kolesistektomi önerilmektedir. Ancak tüp kolesistostomili hastalarda akut inflamatuvar sürecin dinmesi beklenmelidir (29,31).

3.6. PANKREATİTTE KOMPLİKASYONLAR

Akut pankreatitte komplikasyon varlığı ve organ yetmezliği varlığı sonrası hastalık şiddeti Atlanta kriterlerinde gösterilmiştir (tablo 6) (49,50). Hastalık şiddeti komplikasyon ve organ yetmezliği varlığıyla paralel olup erken mortalite sebepleri SIRS ve çoklu organ yetmezliği, geç mortalite sebepleri de enfeksiyon ve sepsistir (51).

Tablo 5. Atlanta Kriterleri ve Modifiye Atlanta Kriterleri (49,50).

Atlanta Kriterleri (1992)	Modifiye Atlanta Kriterleri (2013)
Hafif Akut Pankreatit	Hafif Akut Pankreatit
- Organ yetmezliği yok - Lokal komplikasyon yok	- Organ yetmezliği yok - Lokal komplikasyon yok
Şiddetli Akut Pankreatit	Hafif Şiddetli Akut Pankreatit
1-)Lokal komplikasyon ve / veya	- Lokal komplikasyon ve / veya 48 saatten az süren organ yetmezliği
- Pankreatik nekroz - Pankreatik abse	
2-)Organ yetmezliği	Şiddetli Akut Pankreatit
- Gastrointestinal kanama - Şok (Tansiyon < 90 mmHg) - PaO₂<60 - Kreatinin > 2 mg/dl	48 saatten uzun süren organ yetmezliği

3.6.1. Lokal Komplikasyonlar

Pankreas ve çevresinde sıvı içeriği, kapsülasyonu ve sıvının sebat süresi baz alınarak 4 tip olup Revize Atlanta kriterlerinde sunulmuştur (52).

1. Peripankreatik sıvı birikimi: Akut pankreatitin erken döneminde görülür. Genellikle asemptomatik ve kendiliğinden düzelir. 4 haftadan uzun sürmesi nadirdir ancak uzun sürerse pankreatik psödokist gelişebilir.
2. Pankreatik psödokist: İntertisyel ödemli akut pankreatitlerin uzun sürmesi sonrası duvarlı pankreas dışında yerleşen ve çok büyük boyutlara ulaşan lezyondur. Nekroz içerebilir.
3. Akut nekrotik koleksiyon: Akut nekrotizan pankreatitte mortalitenin en önemli sebebidir. Yaklaşık %30'a kadar enfekte olabilir.
4. Duvarlı nekroz-Walled-off pancreatic necrosis (WON): Akut nekrotizan pankreatit sonrası duvarı olan heterojen koleksiyon birikimidir.

Tablo 6. AP lokal sıvı koleksiyonlarında atlanta sınıflaması (52).

Akut peripankreatik koleksiyon	Akut nekrotik koleksiyon
< 4 hafta	<4 hafta
İntertisyel pankreatit	Nekrotik pankreatit
Tam duvar yok	Tam duvar yok
Peripankreatik	Heterojen
Homojen sıvı dansitesi	İntra veya ekstrapankreatik
Normal	
Psödokist	Walled-off nekrosis
>4 hafta	>4 hafta
İntertisyel pankreatit	Nekrotik pankreatit
Belirgin duvar	Belirgin duvar
Peripankreatik	İntra veya ekstra pankreatik
Homojen sıvı dansitesi	Heterojen
Solid komponent yok	

Lokal komplikasyonun hastanın gidişine göre BT ve enflamatuvar markerlar ile beraber değerlendirilir. Mümkün oldukça non-invaziv gidilmelidir. Girişim için uygun süre hastalığın başlangıcından 3-4 hafta sonraki süredir. Batın içi drenaj gerekliliğinde perkütan kateter drenaj uygulanır (53). Bu işleme yanıt alınamaması durumunda "step up" daha ileri tedavilere gerek

duyulmaktadır. Bunlara örnek olarak endoskopik transgastrik drenaj ve videoskop yardımıyla retroperitoneal debridman verilebilir. Yapılan çalışmalarda açık dekomprasyon gereken abdominal kompartman sendromu dışında bu "step up" girişimlerin uygulanmasının yararlılığı gösterilmiştir (54).

Akut enfekte olmayan psödokist spontan resorbe olma eğilimindedir. Ancak pankreatik kanal ile ilişkili olanlarda psödokist sebat eder. Bu hastalar için uygun tedavi EUS (Endoskopik Ultrasonografi) ile mide ya da duodenuma internal drenajdır. Bu hastalara perkütan drenaj önerilmemektedir (55).

3.6.2. Sistemik Komplikasyonlar

3.6.2.1. Organ Yetmezliği

Akut pankreatitlerde %20 olasılıkla muhtemeldir. Erken dönemde SIRS kriterleri ile geç dönemde de APACHE II ile takip edilebilir (56).

3.6.2.2. Sepsis

Akut pankreatitte en nihayetinde geç dönemde oluşabilecek mortal bir durumdur (57).

3.7. CERULEİN

Cerulein düz kasları uyaran ve pankreas salgılarını arttıran bir oligopeptiddir. Kolesistokinin benzeri etki yapar. Deneysel modellerde pankreatiti indüklemek için kullanılmaktadır. Ranoidea Caerulea adı verilen bir kurbağanın derisinden izole edilip keşfedilmiştir (58,59).

Cerulein intravenöz ve periton içine uygulanabilip akut interstisyel pankreatit gelişmesine neden olan deneysel modellerde çok yaygın kullanılan farmakolojik bir ajandır (60). Cerulein ile oluşturulan pankreatitler başlangıç ve gelişiminin toksik ajan etkileri ortadan kalktıktan sonra da rejenerasyonunu ve rezolüsyonunu gösterebilmesinden ötürü diğer pankreatit modellerine göre avantajlıdır. Aynı zamanda kullanımı kolay, ucuz ve uygulanması noninvazivdir.

3.8. ROSMARİNİK ASİT

Rosmarinic asit (RA), doğal olarak oluşan, birçok sayıda geleneksel bitkilerde bulunan polifenolik bir antioksidandır. RA, *Melissa Officinalis*, *Rosmarinus Officinalis* ve *Prunella Vulgaris* dahil olmak üzere nane bitkilerinden izole edilir (61-63).

RA'nın antioksidan, antikarsinojenik, antiinflamatuvar, antidepresan ve antimikrobiyal etkileri olduğu gösterilmiştir (64-70). Rosmarinic asit, antioksidan özelliğini, sitoprotektif genlerin ekspresyonunu artırarak ve böylece antioksidan sistemin birkaç enzimini etkileyerek dolaylı olarak gösterir. RA'nın, Ksantin Oksidaz ve Hidrojen Peroksit (H₂O₂) ile indüklenen oksidatif ve elektrofilik sitotoksitenin yanı sıra serbest oksijen radikallerinin hücre içi konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (67). Ayrıca yapılan başka çalışmalarda Prostaglandin E₂ üretimini arttırdığı, Lökotrien B₄, İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-1 beta (IL-1 β) ve Tümör Nekroz Faktörü alfa (TNF- α) üretimini azalttığı ve kompleman sistemini inhibe ettiği gösterilmiştir (71,72).

3.9. DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELLERİ

3.9.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği

Duodenumun ikinci kısmındaki papilla duodeninin proksimal ve distal kısımlarının bağlanması sonrası pankreatik kanal içine safra reflü oluşturulmasıyla meydana gelen pankreatit tekniğidir (73). Pankreatik enzimler ile duodenal sekresyonların pankreas içinde bakteriyel çoğalmayla beraber pankreatik kanalcıklar rüptüre olur ve akut hemorajik pankreatit gelişir (74).

3.9.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit

Pankreas parankim hücreleri üzerinde toksik etkisi olan etiyoninin ratlarda ve diğer deney hayvanlarda diyetle arttırılarak verilmesi sonrası pankreatit oluşturabilmektedir (75).

3.9.3. Duktus Obstrüksiyonu

Pankreatik kanalın ligasyonu sonrası duktal tansiyon artışı ile yaklaşık ilk bir saatte pankreasta ödem oluşmaya başlar (76). Ancak tam obstrüksiyon sonrası pankreasta atrofi gelişmesi üzerine parsiyel obstrüksiyon denenmiş modeller de vardır (77).

3.9.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi

Arteriyel beslenmenin bozulması sonrası pankreasta nekroz oluşturulan yöntemdir (78).

3.9.5. Duktal perfüzyon Modeli

Pankreatik duktaların permeabilitesinin safra tuzları, aspirin, etanol, hidroklorik asit ajanlarla bozulması ve pankreas parankimine zerk etmesiyle oluşturulan pankreatit modelidir (79,80).

3.9.6. Sekresyonun Artırılması

Cerulein intravenöz ve periton içine uygulanabilip akut intertisyel pankreatit gelişmesine neden olan deneysel modellerde çok yaygın kullanılan farmakolojik bir ajandır (81). Cerulein ile oluşturulan pankreatitin toksik ajan etkileri ortadan kalktıktan sonra da rejenerasyonunu ve rezolüsyonunu gösterebilmesinden ötürü diğer pankreatit modellerine göre avantajlıdır. Aynı zamanda kullanımı kolay, ucuz ve noninvazivdir.

Ceruleinin intraperitoneal uygulama dozu 5-200 µg/kg doz aralığında ve birer saatlik aralarla tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (82).

Yapılan bazı çalışmalarda, antioksidan etkinin incelenmesinde ratları 30. dakika, 3.5 saat ve 12. saat sakrifiye etmişler (83). Otuzuncu dakikada histopatolojik değişiklik görülmemiş ancak 3.5 saatte intertisyel ödem ve asiner hücre nekrozu görülmüştür. Pankreastaki ödem ise 12. saatte

yaygınlaşmış PMNL (Poli Morf Nüveli Lökositler) infiltrasyonu ve yağ nekrozu artmıştır (84).

4. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi “Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu”nun 09/ 09/ 2021 tarih ve 23 protokol numarası ile Dicle Üniversitesi Sabahattin Payzın Araştırma Merkezi’nden temin edilen (DÜSAM) 8-10 haftalık 28 adet Wistar Albino cinsi erkek rat üzerinde yapılmıştır.

4.1. DENEY HAYVANLARI GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmada ortalama 8-10 haftalık 250-300 gr ağırlığında 28 adet Wistar Albino cinsi erkek ratlar kullanıldı. Ratlar paslanmaz çelik kafeslerde 22 ± 2 °C de, % 60 nemli ortamda 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta normal diyet ile herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Ratlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda, özel olarak hazırlanmış kafeslerde 7’li gruplar halinde 4 grup olarak ayrıldı. Davranışsal değişiklikleri, fiziksel görünimleri günlük olarak gözlemlenip kaydedildi. Her bir sıçan ayrı ayrı tartılıp ağırlıkları ve literatürlere uygun hesaplanan verilecek olan ilaç dozları belirlendi. Sıçanların deneysel uygulama yapılacak safhaya kadar bakımlarına bu şekilde devam edildi.

4.2. DENEY GRUPLARINA YAPILAN UYGULAMALAR

Deneysel aşamaya geçildiğinde hayvanlara 90 mg/kg Ketamin, 10 mg/kg Xylazine intraperitoneal (I.P.) uygulanarak genel anesteziye alınmış ve ilgili işlemler gerçekleştirilmiştir. Genel anesteziye alınan hayvanlarda sedasyon kontrolü cilt veya parmak kıstırma hareketine bakılarak düzenli aralıklarla yapıldı. Alınan pankreas dokuları %10’ luk tamponlanmış formol içeren kaplarda fikse edildi.

Grup 1 (n=7): Kontrol grubu olup, deney süresince ratlara intraperitoneal salin enjekte edildi ve hiçbir ilaç kullanılmadı. Hayvanlar deney sonunda ekzanguinasyon ile sakrifiye edildi ve kalpten alınan kan ve doku örnekleri inceleme amacıyla kullanıldı.

Grup 2 (n=7): Ratlara saatte bir 75 µg/kg Cerulein birer saat arayla intraperitoneal olarak, toplam 4 defa enjekte edildi. Deney sonunda hayvanlar ekzanguinasyon ile sakrifiye edildi ve kalpten alınan kan örnekleri ve pankreas dokusu inceleme amacıyla alındı.

Grup 3 (n=7): Ratlara peroral gavaj yoluyla 50 mg/kg dozda Rosmarinik asit verildi. Deney sonunda hayvanlar ekzanguinasyon ile sakrifiye edildi ve kalpten alınan kan örnekleri ve pankreas dokusu inceleme amacıyla alındı.

Grup 4 (n=7): Ratlara saatte bir 75 µg/kg Cerulein intraperitoneal olarak toplam 4 defa olmak üzere enjekte edildikten sonra, Rosmarinik asit perioral gavaj yoluyla 50 mg/kg verildi. Deney sonunda hayvanlar ekzanguinasyon ile sakrifiye edildi ve kalpten alınan kan örnekleri ve pankreas dokusu inceleme amacıyla alındı.

4.3. RUTİN HİSTOLOJİK TAKİP

Sakrifiye edilen hayvanlardan alınan pankreas örnekleri %10 formalin (Sigma #SZBE2450V) içerisinde 24 saat fiksasyona tabii tutulduktan sonra, küçültülen dokular 24 saat daha fikse edildi. Fiksasyon sonrası 12 saat çeşme suyunda yıkanan doku örnekleri dehidrasyon için artan alkol serilerinden geçirildi.

Tablo 7: Histolojik takip serileri

Sıra	İşlem	Süresi
1	% 70 Alkol	2 saat
2	% 80 Alkol	1.5 saat
3	% 96 Alkol I	30 dakika
4	% 96 Alkol II	30 dakika
5	% 100 Alkol I	30 dakika
6	% 100 Alkol II	30 dakika

7	Alkol + Xylol	15 dakika
8	Xylol I	25 dakika
9	Xylol II	25 dakika
10	Yumuşak parafin + Xylol	45 dakika
11	Yumuşak parafin	1 Saat
12	Yumuşak parafin – Sert parafin	1.5 saat
13	Sert Parafin	3 saat
14	Gömme	

4.4. HİSTOKİMYASAL METODLAR

Pozitif şarjlı lamlara alınan doku örneklerine boyama öncesi 1 saat 58°C'deki etüvde parafin depolimerizasyonu sağlanmıştır. Etüvden alınan kesitlere, histolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama protokolü uygulandı. Pankreas dokusundaki ödem, asiner nekroz, hemorajik/yağ nekrozu ve inflamasyon, 0-4 arasında değişen Schoenberg'in Pankreas Hasarı Skorum Sistemi kullanılarak değerlendirildi (85).

4.4.1. Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

1. Alınan kesitler xylolde 2x15 dakika bekletilerek deparafinize edildi.
2. Kesitler azalan alkol serilerinin her birinde (%100, %100, %96, %90, %80, %70) 5 dakika geçirilerek distile suya getirildi.
3. Çekirdek boyaması için Harris Hematoksilen solüsyonunda kesitler 7 dakika boyunca bırakıldı.
4. Akarsuda 5 dakika kadar yıkandıktan sonra %90'lık etil alkole kesitler daldırıldı.
5. Zıt boyama olarak kesitler %1 alkolik eozin de 2 dakika boyunca boyandı.
6. Ardından kesitler artan alkol serilerinden geçirildi.
7. Daha sonra Xylolde 2x15 dakika bekletilerek şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi.
8. Kesitler entellan ile kapatıldı.

4.4.2. Schoenberg'in Pankreas Skorum İndeksi

Ödem

- 0 Yok
1 İnterlobar septalarda diffüz genişleme

- 2 1 (+) interlobüler septalarda diffüz genişleme
- 3 2 (+) interasiner septalarda diffüz genişleme
- 4 3 (+) interasiner septalarda diffüz genişleme

inflamasyon

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

1 1-4 nekrotik hücre

2 5-10 nekrotik hücre

3 11-16 nekrotik hücre

4 >16 nekrotik hücre

2 - 5 arası hafif pankreatit, 5 - 8 arası orta derceli pankreatit, 8 ve üzeri ağır pankreatit olarak değerlendirildi (85).

4.5. BİYOKİMYASAL İNCELEME

Amilaz ölçümü için alınan kan örnekleri, buz içinde saklanarak Biyokimya Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Alınan kan örnekleri 3000/dk devirle 3 dakika santrifüje edilerek serum örnekleri ayrıştırıldı. Serum Amilaz düzeyi, Serum OSI ve TNF- α değerleri çalıştırıldı.

4.6. TOTAL ANTİOKİDANT STATUS (TAS)

Güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur. Bu çalışmada tüm gruplardaki ratlardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak, 900 g'de 4°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri ayrılarak çalışma süresine kadar -

80°C’de saklandı. Çalışma başlamadan önce kitlerin ve spesmenlerin oda ısısına (+25 °C) gelmesi beklendi. Spesmenlerin TAS düzeyleri ölçümü Rel Assay Diagnostic Türkiye kiti (Lot: NN21117A) ile çalışıldı. TAS’ın ölçü birimi olarak mmol/L kullanıldı. Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem kullanıldı (86).

4.7. TOTAL OXİDANT STATUS (TOS)

Bu çalışmada tüm gruptaki ratlardan alınan venöz kan örnekleri EDTA’lı tüplere alınarak, 900 g’de 4°C’de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri ayrılarak çalışma süresine kadar -80°C’de saklandı. Çalışma başlamadan önce kitlerin ve spesmenlerin oda ısısına (+25 °C) gelmesi beklendi. Spesmenlerin TOS düzeyleri ölçümü Rel Assay Diagnostic Türkiye kiti (Lot: NN211290) olarak çalışıldı. TOS’un ölçü birimi olarak $\mu\text{mol/L}$ kullanıldı. Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem kullanıldı (87).

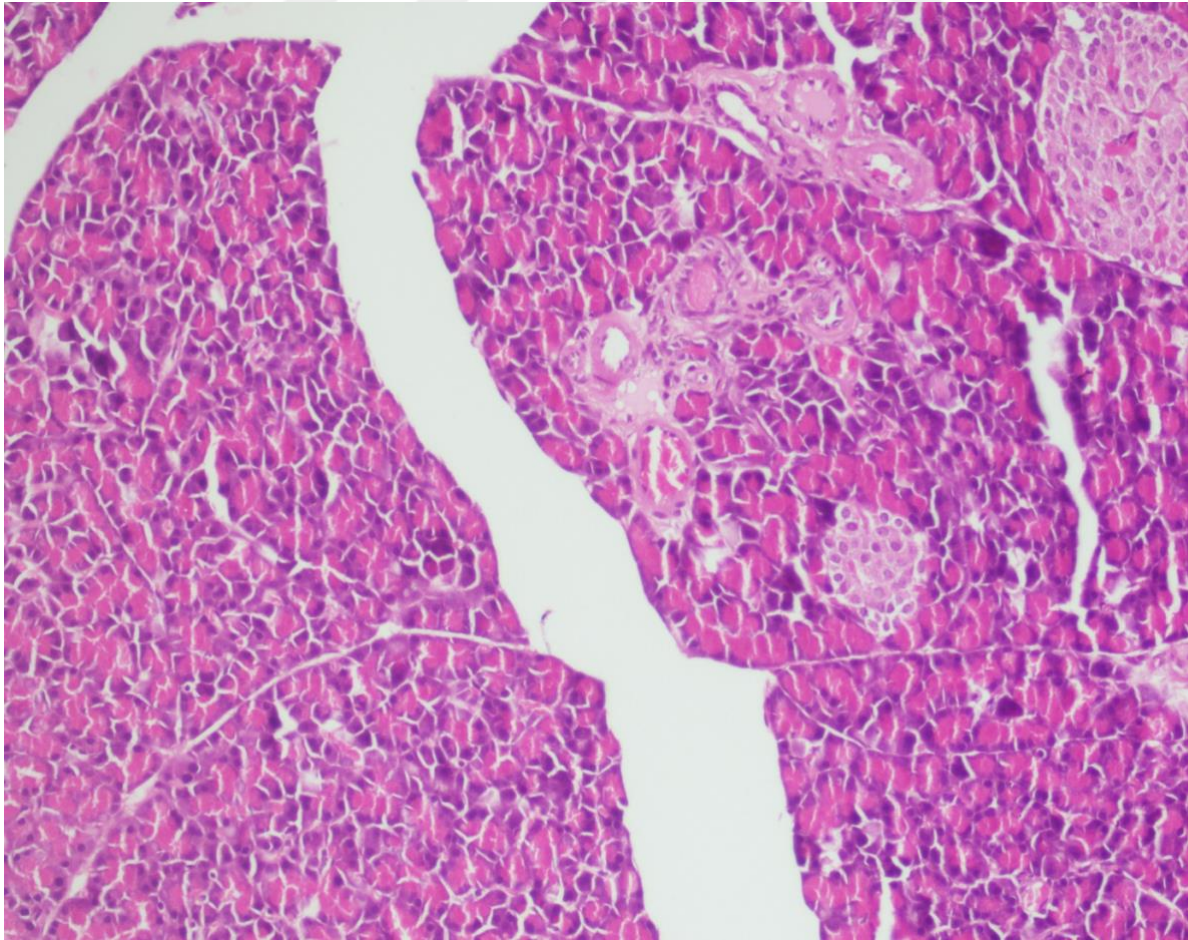
4.8. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programında yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar nicel değişkenler için Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Grupların ortalama değerleri gruplar arasında ayrı ayrı karşılaştırılarak, farklılıkların anlamlılığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ değeri durumunda anlamlı olarak kabul edildi.

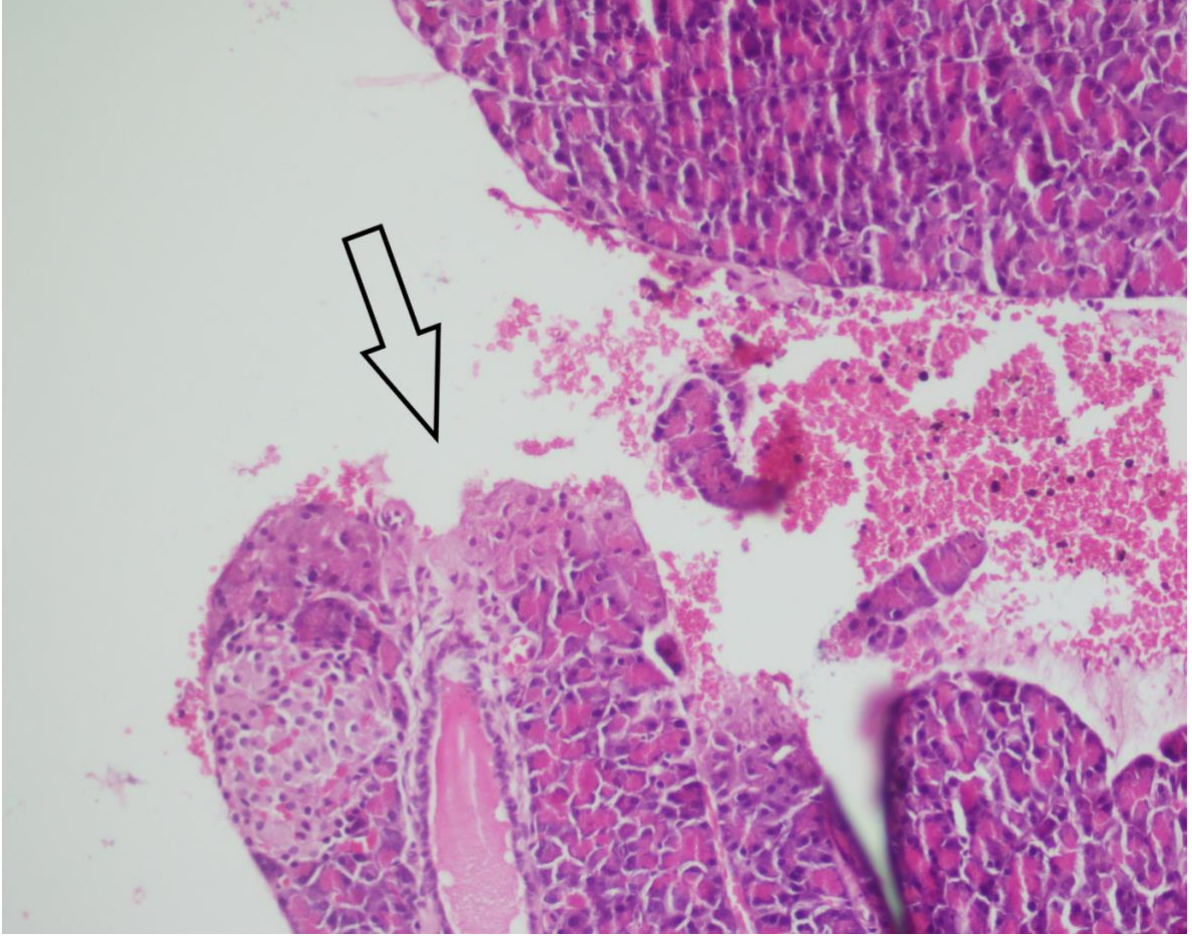
5.BULGULAR

5.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

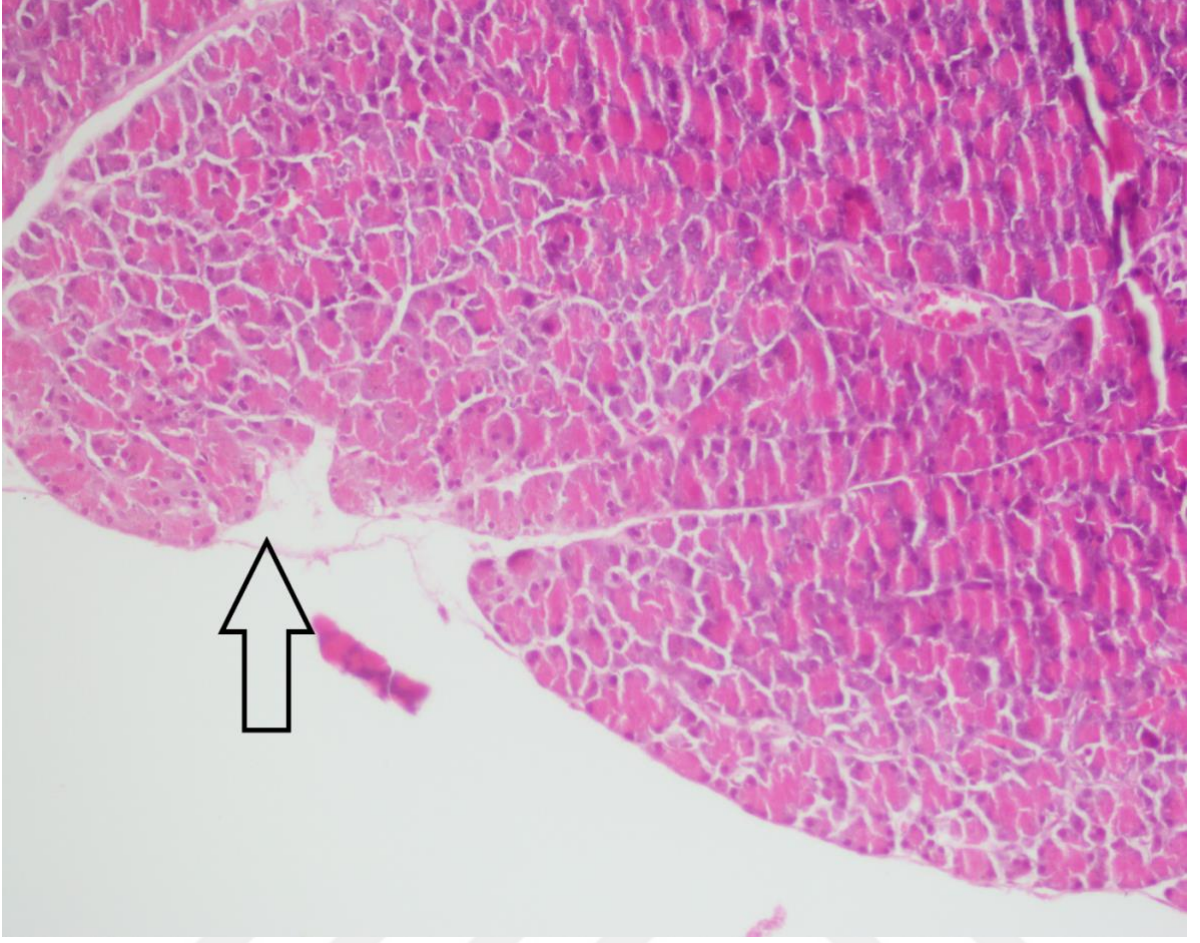
Dicle Üniveritesi Sabahattin Payzın Araştırma Merkezi'nde 28 rat üzerinde yapmış olduğumuz bu deneysel çalışmada; rat'lardan alınan doku örnekleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Gruplar ödem, nekroz ve inflamasyon açısından değerlendirildiğinde; kontrol grubuna ait pankreas dokularında herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmadı (Resim 1). Cerulein alan grubun pankreas dokularında ise çok sayıda hücre nekrozuna, inflamasyona ve stoplazmik vakuollere rastlandı (Resim 2,3). Benzer şekilde Rosmarinik asit grubunun da pankreas dokusunda herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Resim 4). Cerulein+ Rosmarinik asit grubunun pankreas dokuları incelendiğinde ise Cerulein alan gruba kıyasla bulguların şiddetinin azaldığı fakat kontrol veya Rosmarinik asit grubu kadar da negatif olmadığı gözlemlendi (Resim 5).



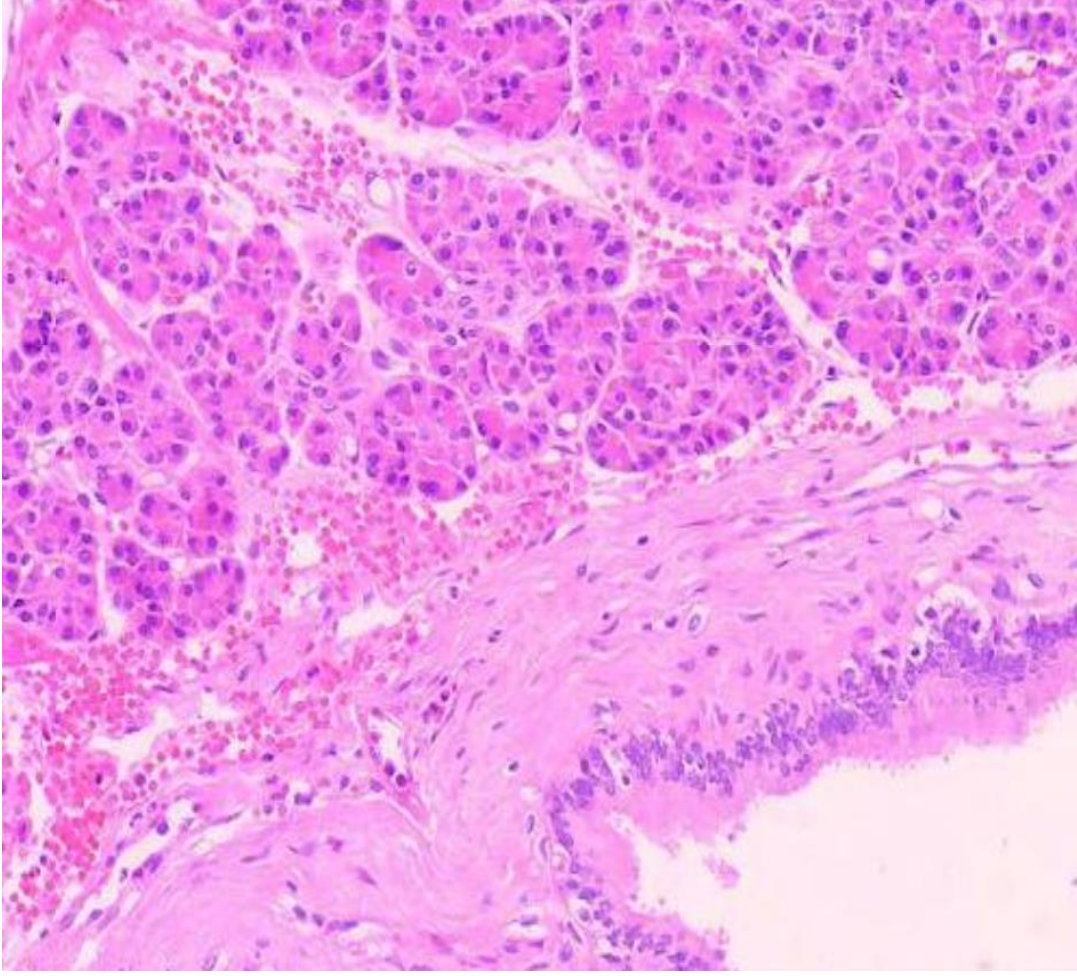
Şekil 4. Kontrol grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü. Normal histolojik görünümde pankreas dokusu izlenmektedir (HE; X200)



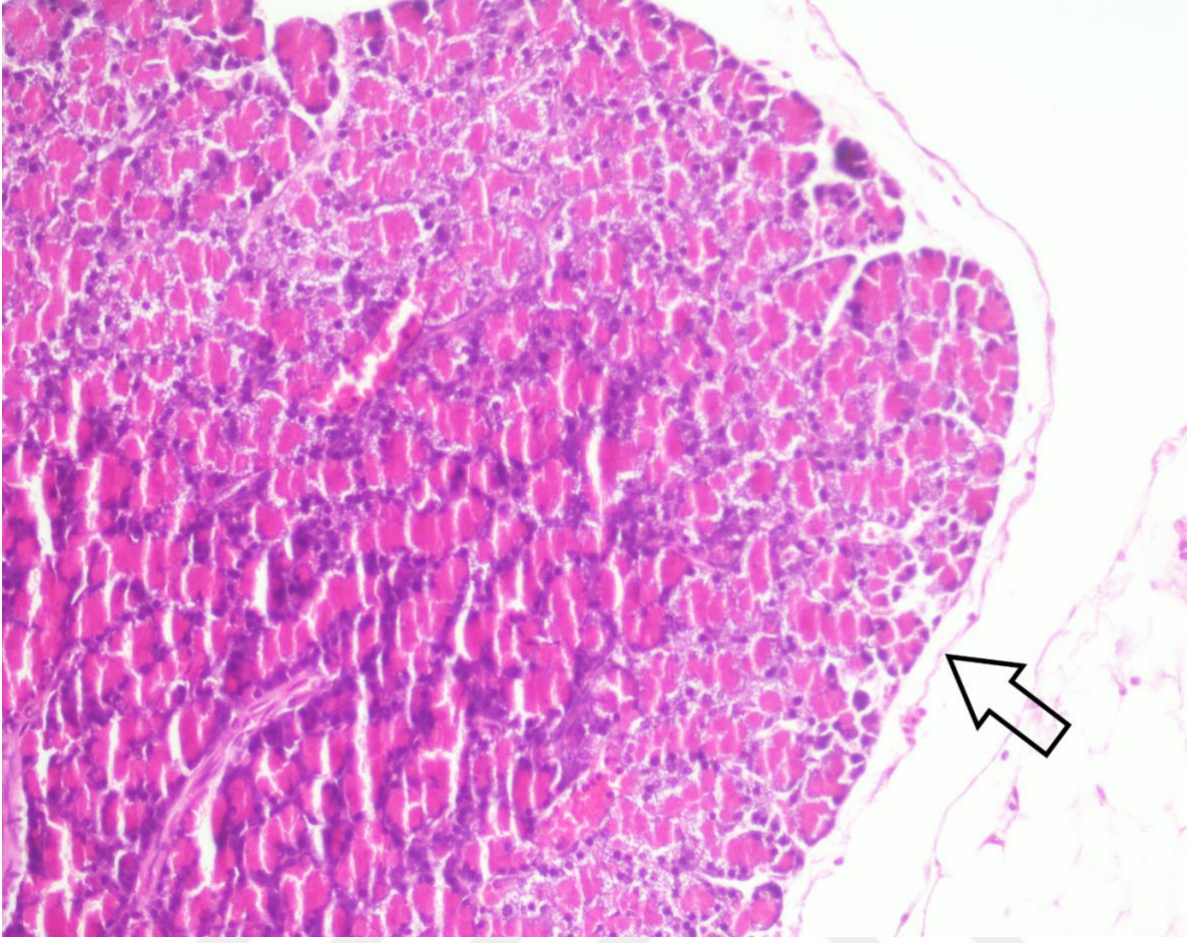
Şekil 5. Cerulein grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü. Çok sayıda pankreas asiner hücre nekrozları izlenmektedir (ok). (HE;X200).



Şekil 6. Cerulein grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü. Çok sayıda pankreas asiner hücre nekrozları izlenmektedir (ok). (HE;X200).



Şekil 7. Rosmarinik asit grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü. Normal histolojik görünüme oldukça yakın pankreas dokusu izlenmektedir (HE; X200)



Şekil 8. Cerulein+ Rosmarinik asit grubuna ait pankreas dokusu ışık mikroskop görüntüsü. Az sayıda pankreas asiner hücre nekrozları izlenmektedir (ok). (HE;X200).

5.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Aldığımız kan örnekleri sonucunda bakmış olduğumuz serum amilaz, serum Oksidatif Stres İndeksi (OSI) ve TNF- α düzeyleri Kruskal Wallis testinde anlamlı derecede farklı oldukları bulunarak ($p \leq 0,05$) Mann-Whitney U testine geçildi. Gruplar arası karşılaştırmada kullanmış olduğumuz Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre;

Serum amilaz düzeylerinin akut pankreatit grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p < 0.01$). Akut pankreatit+ rosmarinik asit grubunda ise akut pankreatit grubuna kıyasla düşük olduğu, fakat kontrol ve Rosmarinik asit gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p < 0.01$).

Serum OSI düzeylerinin akut pankreatit grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede

yüksek olduğu bulundu ($p<0.01$). Akut pankreatit+ rosmarinik asit grubunda ise akut pankreatit grubuna kıyasla düşük olduğu, fakat kontrol ve Rosmarinik asit gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p<0.01$).

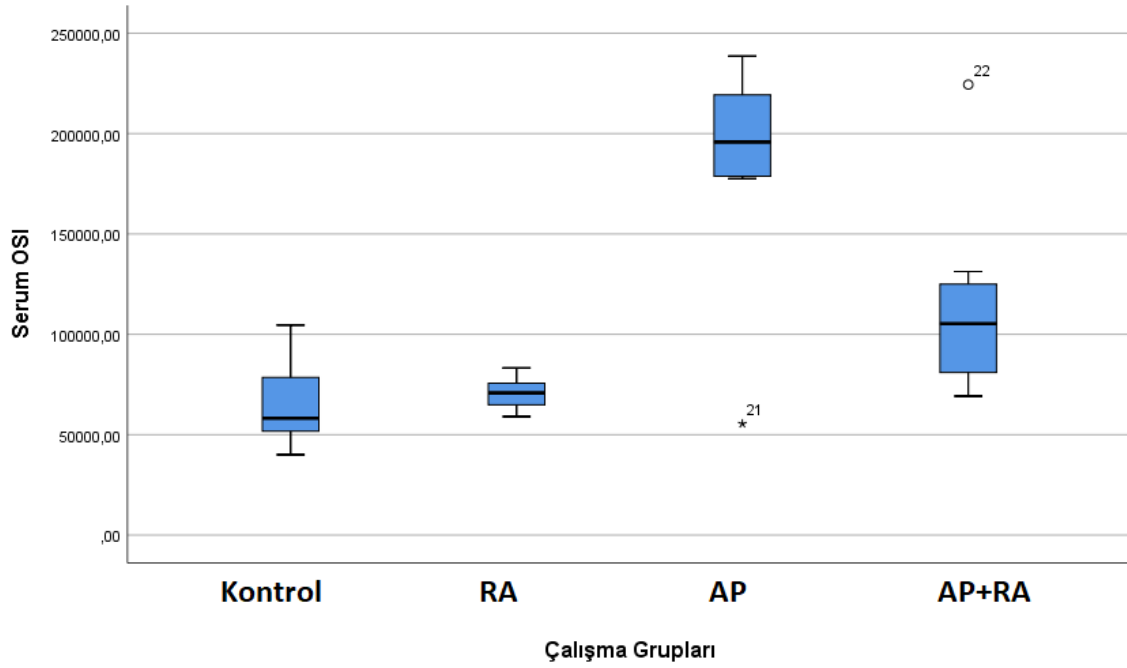
TNF- α düzeylerinin akut pankreatit grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p<0.01$). Akut pankreatit+ rosmarinik asit grubunda ise akut pankreatit grubuna kıyasla düşük olduğu, fakat kontrol ve Rosmarinik asit gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p<0.01$).

Tablo 8. Biyokimyasal parametreler

	Kontrol	RA	AP	AP+RA	P
Serum amilaz	760.85 $\pm$ 96.88	674.85 $\pm$ 46.84	2042.42 $\pm$ 593.21 ^{a,b,c}	1473.71 $\pm$ 339.31 ^{a,b,d}	$p<0.001$
Serum OSI	66172.92 $\pm$ 22672.39	70628.2 $\pm$ 8369.91	183723.88 $\pm$ 60828.14 ^{a,b,c}	115854.27 $\pm$ 52963.21 ^{a,b,d}	$p<0.005$
TNF-α	47.26 $\pm$ 3.74	44.45 $\pm$ 2.13	133.71 $\pm$ 25.75 ^{a,b,c}	46.19 $\pm$ 2.42 ^{a,b,d}	0,001

RA: Rosmarinik asit. AP: Akut pankreatit. a: kontrolden farklı, b: rosmarinik asitten farklı, c: akut pankreatit+rosmarinik asitten farklı. d: akut pankreatitten farklı.

Tablo 9. Serum OSI



RA: Rosmarinik asit, AP: Akut pankreatit, AP+RA: Akut pankreatit+ Rosmarinik asit

5.3. TAS VE TOS DEĞERLENDİRMELERİ

Pankreas dokusunda bakmış olduğumuz TAS ve TOS sonuçları Kruskal Wallis testinde anlamlı derecede farklı oldukları bulunarak ($p \leq 0,05$) Mann-Whitney U testine geçildi. Gruplar arası karşılaştırmada kullanmış olduğumuz Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre;

TAS düzeylerinin hem dokuda hemde serumda değerlendirilmesi sonucu gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p > 0,05$).

TOS düzeylerinin dokuda ve serumda değerlendirilmesi sonucu ise akut pankreatit grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p < 0,01$). Akut pankreatit+ rosmarinik asit grubunda ise akut pankreatit grubuna kıyasla düşük olduğu, fakat kontrol ve Rosmarinik asit gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p < 0,01$).

Tablo 10. Pankreas dokusu ve serum TAS ve TOS ölçümleri

	Kontrol	RA	AP	AP+RA	P
Total Antioksidan Kapasite-doku	0.32 ±0.29	0.39±0.33	0.35±0.14 ^{a,b}	0.55±0.29 ^{a,b,c}	AD
Total Oksidatif Aktivite-doku	326.29±109.9	320.95±103.1	1561.10±647.89 ^{a,b,c}	1202.03±344.50 ^{a,b,d}	<0.001
Total Antioksidan Kapasite-serum	0.84±0.05	0.78±0.06	0.87±0.26 ^a	0.83±0.16	AD
Total Oksidatif Aktivite-serum	565.58±223.95	553.29±87.64	1638.01±910.11 ^{a,b,c}	908.01±247.22 ^{a,b,d}	0,003

RA: Rosmarinik asit. AP: Akut pankreatit. AD: Anlamlı değil. a: rosmarinik asitten farklı. b: akut pankreatit+rosmarinik asitten farklı. c: kontrolden farklı. d: akut pankreatitten farklı.

6. TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreas bezi parankiminin akut inflamasyonu veya nekrozu ile sonuçlanabilen inflamatuvar bir hastalıktır (88). Akut pankreatitte asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin erken hücre içi aktivasyonunu sonrası pankreas dokusunun kendi kendini sindirmesi ile oluşur ve uzak organ üzerine etkileri oluşabilir. Sekretuar asiner hücrelerin, beyaz kan hücrelerini toplayan ve pankreas ödemi ve nötrofil birikimine neden olan bir inflamatuvar yanıtı tetikleyen kemokinleri ve sitokinleri de saldığı düşünölmektedir (89). Akut pankreatit hastalarının prognozu büyük ölçüde organ yetmezliği ve enfekte pankreas nekrozu insidansına bağlıdır. Artan insidansa rağmen řu anda hastalığın semptomlarını ve seyrini hafifletecek spesifik ilaçlar bulunmamaktadır (90). Bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada pankreatit durumunda tedavi amaçlı alternatif bir seçenek olan Rosmarinik asitin koruyucu etklilerini inceledik.

Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş akut pankreatit modelinde sıçanlarda oluşan akut pankreatitin patolojisi, hızlı nekroz başlangıcı ve pankreas

peripankreatik doku iltihabı ile karakterize olduğunu bulmuştur. Bu da insanlardaki şiddetli akut pankreatit ile benzerlik göstermektedir (91). Enflamatuvar tepkiler, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ve NF-KB (Nuclear Factor Kappa B)'nin aktivasyonu akut pankreatitte çok önemli bir rol oynar (92). Luo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Rosmarinik asit ön tedavisinin pankreastaki patolojik değişikliği belirgin şekilde iyileştirdiğini göstermiştir. Aynı zamanda azalmış serum amilaz ve lipaz aktivitesi olduğunu bulmuştur (93). Benzer şekilde bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada Rosmarinik asit grubunun kontrol grubuna oldukça yakın olduğunu ve akut pankreatit sonrası Rosmarinik asit alan grubun serum Amilaz ve serum OSI değerlerinde kontrole yakın azalmalar olduğunu gözlemledik. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α değerlerinin akut pankreatit sonrası Rosmarinik asitle muamele edilen gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı pozitif değişikliklerin olduğu izlendi.

Ilhan ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada Rosmarinik asit alan grubun TAS düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir (94,95). Fakat biz yapmış olduğumuz bu çalışmada hem doku hem de serumda TAS düzeylerinin değerlendirilmesi sonucu, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik. Çalışmamız bu bağlamda uyum göstermemiştir

Roche ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada Rosmarinik asitin ratlar üzerinde yüksek antioksidan özelliğe sahip olduğunu göstermiştir (96). Benzer şekilde Mccue ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada Rosmarinik asitin serum amilaz düzeyini düşürdüğünü göstermiştir (97,98). Bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada Rosmarinik asit alan grubun serum amilaz düzeyi üzerine olumlu etkileri olduğunu gözlemledik.

Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamızı destekleyen Rosmarinik asit etkileri olduğu görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin Rosmarinik asidin antienflamatuvar ve antioksidan etkisi sayesinde olumlu sonuçları olduğu doğrulanmıştır (99-102). Bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada akut pankreatit sonrası Rosmarinik asit alan grubun histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmesinde olumlu sonuçları olduğunu, fakat TAS düzeylerinde anlamlı sonuçlarının olmadığını gözlemledik.

7. SONUÇ

Yaptığımız bu deneysel çalışmanın sonucunda cerulein ile oluşturulan akut pankreatitin ratların pankreas dokusu ve kan değerlerinde ciddi bozulmalara neden olduğunu gözlemledik. Çalışmada biyokimyasal parametreler ve histopatolojik incelemeler sonucunda antioksidan özelliği ile bilinen Rosmarinik asitin ratlara ve dokulara zarar vermediği görüldü. Ayrıca akut pankreatit durumunda pankreas dokusuna ve kan değerleri üzerine kısmen iyileştirici özellikte olduğu, fakat yine de tam olarak iyileşmeye neden olmadığını görüldü. Bu bilgiler doğrultusunda akut pankreatit durumunda Rosmarinik asitin iyileştirici etkisinin, hücresel düzeyde hangi mekanizmalarla oluştuğunun anlaşılması için farklı doz ve sürelerde daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğinin kanaatindeyiz.



8. KAYNAKLAR

1. Saluja AK, Steer ML. Pathophysiology of pancreatitis. Digestion . 1999;60:27–33.

2. Bhatia M. · Wong F.L. · Cao Y. · Lau H.Y. · Huang J. · Puneet P. · Chevali L. Pathophysiology of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2005;5:132–144.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 ;62(1):102-111.
4. Beger HG, Büchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 1988;75(3):207-212.
5. Renner LG, Savage WT, Pantoja JL. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci*.1985;30:1005-1985
6. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(4):401-410.
7. Norman J, Franz M, Riker A, Fabri PJ, Gower WR. Rapid elevation of systemic cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas. *Surg Forum* 1994;45:148-150
8. Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, McFadden DW, Reber HA. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice. *Surgery*. 1996 ;120(2):284-288.
9. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. 2021 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30422507.
10. Schwartz's Principles of Surgery,chapter, 33;2019; 1429-1435.
11. Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. *Surgey Basic Science and Clinic*1990 517-584. Springer-Verlag 1st ed
12. El Sayed SA, Mukherjee S. Physiology, Pancreas. 2021 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29083590.
13. Guyton A C. *Text Book of Medical Physiology*. 7th ed. Saunders Co. 1989
14. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci*. 2001;46:2470–2474.
15. Diehl AK, Holleman DR Jr, Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med*. 1997;157:1674–1678.
16. Gorelick FS. Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell. *Pancreas*. 2003;27:305–310.
17. Gelrud A, Sheth S, Banerjee S, Weed D, Shea J, Chuttani R, Howell DA, Telford JJ, Carr-Locke DL, Regan MM, et al. Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1557–1562.
18. Fazel A, Geenen JE, MoezArdalan K, Catalano MF. Intrapancreatic ductal pressure in sphincter of Oddi dysfunction. *Pancreas*. 2005;30:359–362.
19. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1992;326:589–593.
20. Pilleul F, Rochette A, Partensky C, Scoazec JY, Bernard P, Valette PJ. Preoperative evaluation of intraductal papillary mucinous tumors performed by pancreatic magnetic resonance imaging and correlated with surgical and histopathologic findings. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21:237–244.
21. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:139–147.
22. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA*. 1980;243:246–247.

23. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995;37:565–567.
24. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13:356–371.
25. Felley C, Morris MA, Wonkam A, Hirschel B, Flepp M, Wolf K, Furrer H, Battegay M, Bernasconi E, Telenti A, et al. The role of CFTR and SPINK-1 mutations in pancreatic disorders in HIV-positive patients: a case-control study. *AIDS*. 2004;18:1521–1527.
26. Gabryelewicz A. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis--current view. *Rocz Akad Med Bialymst*. 1995;40:218–226.
27. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006;33:323–330.
28. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):132-144.
29. Sabiston Text Book of Surgery ,chapter 10,2010;1648-1663
30. Schwartz S I. *Pancreas*. Reber H A. *Principles of Surgery*. 1439-1480. MvGraw-Hill Co 7th ed. 2019
31. Ranson J. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;139:69-81.
32. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg*. 2013;2013:367581.
33. Abu-Eshy SA, Abolfotouh MA, Nawar E, Abu Sabib AR. Ranson's criteria for acute pancreatitis in high altitude: do they need to be modified? *Saudi J Gastroenterol*. 2008 ;14(1):20-23.
34. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Critical care medicine*. 1999;27:2272-2283
35. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, de Diego JM, Campos R, Yangüela J, de la Morena J. 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(6):682-686.
36. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
37. Buter A, Imrie C, Carter C, Evans S, McKay C. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2002;89:298-302
38. Mofidi R, Duff M, Wigmore S, Madhavan K, Garden O, Parks R. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2006;93:738-744
39. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105:435-441.

40. Tenner S, Sica G, Hughes M et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113:899-903.
41. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *The American Journal of Surgery*. 2000;179:352-355.
42. Balthazar, EJ, Robinson, DL, Megibow, AJ, Ranson, JH, *Radiology* 1990; 174:331
43. Huang QL, Qian ZX, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2010 ;57(102-103):1295-1299.
44. Blamey S, Imrie C, O'Neill J. Prognostic factors in acute pancreatitis *Gut*. 1984;25:1340-1346.
45. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Masahiro Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:42–47
46. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(3):261-270.
47. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. 2012 ;41(1):153-159
48. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009 Nov;96(11):1243-1252.
49. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993;128(5):586-590.
50. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123:118-124
51. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:292-299
52. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(3):118-124.
53. Windsor JA. Infected pancreatic necrosis: drain first, but do it better. *HPB (Oxford)*. 2011 ;13(6):367-368.
54. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruij PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1491-1502.
55. Nealon WH, Walser E. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage). *Ann Surg*. 2002 ;235(6):751-758.
56. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15
57. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008-2023.

58. Anastasi A, Erspamer V, Endean R. Isolation and structure of caerulein, an active decapeptide from the skin of *Hyla caerulea*. *Experientia*. 1967 15;23(9):699-700.
59. De Caro G, Endean R, Erspamer V, Roseghini M. Occurrence of caerulein in extracts of the skin of *Hyla caerulea* and other Australian hylids. *Br J Pharmacol Chemother*. 1968;33(1):48-58.
60. Kim H. Cerulein pancreatitis: oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Gut Liver*. 2008;2(2):74-80.
61. Han S, Yang S, Cai Z, et al. Anti-Warburg effect of rosmarinic acid via miR-155 in gastric cancer cells. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 2695–2703.
62. Miranda LE, Capellini VK, Reis GS, et al. Effects of partial liver ischemia followed by global liver reperfusion on the remote tissue expression of nitric oxide synthase: lungs and kidneys. *Transplant Proc*. 2010; 42(5): 1557–1562.
63. Xu Y, Jiang Z, Ji G, et al. Inhibition of bone metastasis from breast carcinoma by rosmarinic acid. *Planta Med*. 2010; 76(10): 956–962.
64. Chu X, Ci X, He J, et al. Effects of a natural prolyl oligopeptidase inhibitor, rosmarinic acid, on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Molecules*. 2012; 17(3): 3586–3598.
65. Domitrović R, Skoda M, Vasiljev Marchesi V, et al. Rosmarinic acid ameliorates acute liver damage and fibrogenesis in carbon tetrachloride-intoxicated mice. *Food Chem Toxicol*. 2013; 51: 370–378.
66. Jordán MJ, Lax V, Rota MC, et al. Relevance of carnosic acid, carnosol, and rosmarinic acid concentrations in the in vitro antioxidant and antimicrobial activities of *Rosmarinus officinalis* (L.) methanolic extracts. *J Agric Food Chem*. 2012; 60(38): 9603–9608.
67. Moon DO, Kim MO, Lee JD, et al. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF- α -induced NF- κ B activation and ROS generation in human leukemia U937 cells. *Cancer Lett*. 2010; 288(2): 183–191.
68. Nunes S, Madureira AR, Campos D, et al. Therapeutic and nutraceutical potential of rosmarinic acid- cytoprotective properties and pharmacokinetic profile. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(9): 1799–1806.
69. Ramalho LN, Pasta ÂA, Terra VA, et al. Rosmarinic acid attenuates hepatic ischemia and reperfusion injury in rats. *Food Chem Toxicol*. 2014; 74: 270–278.
70. Xu Y, Xu G, Liu Li, et al. Anti-invasion effect of rosmarinic acid via the extracellular signal regulated kinase and oxidation- reduction pathway in Ls174-T cells. *J Cell Biochem*. 2010; 111(2): 370–379.
71. Lee HJ, Cho HS, Park E, et al. Rosmarinic acid protects human dopaminergic neuronal cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Toxicology*. 2008; 250(2-3): 109–115.
72. Sotnikova R, Okruhlicova L, Vlkovicova J, et al. Rosmarinic acid administration attenuates diabetes-induced vascular dysfunction of the rat aorta. *J Pharm Pharmacol*. 2013; 65(5): 713–723.
73. Mc Cutcheon AD. Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 1964;5:260-265.
74. Aritas Y. Kopeklerde deneyisel akut afferent loop sendromunda safra akımının onlenmesinin ve venoz stazın etkileri. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni* 1978;11:280-283.
75. Yoshino T, Yamaguchi I. Possible involvement of 5-HT₂ receptor activation in aggravation of diet-induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 ;283(3):1495-502.
76. Churg A, Richter WR. Early changes in the exocrine pancreas of the dog and rat after ligation of the pancreatic duct. A light and electron microscopic study. *Am J Pathol*. 1971 ;63(3):521-546.
77. Austin JC, Roberts C, Rosenholtz MJ, Reber HAO Effects of partial duct obstruction and drainage on

pancreatic function. *J Surg Res* 1980;28:426-432.

78. Spormann H, Sokolowski A, Letko G. Effect of temporary ischemia upon development and histological patterns of acute pancreatitis in the rat. *Pathol Res Pract*. 1989;184(5):507-513.

79. Lankisch PG, Ihse I. Bile-induced acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1987 ;22(3):257-260.

80. Reber HA, Roberts C, Way LW. The pancreatic duct mucosal barrier. *Am J Surg*. 1979 ;137(1):128-134.

81. Wang L, Li Y, Ma Q, Liu Y, Rui YY, Xue P, Zhou ZG. Chaiqin Chengqi Decoction decreases IL-6 levels in patients with acute pancreatitis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011; 12:1034-1040

82. Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F. Cerulein pancreatitis increase mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *AJP Gastrointestinal and liver physiology* 1997;273:937-945.

83. Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990;31:1138-1143.

84. Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984;200:405-413.

85. Schoenberg M H, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990; 31: 1138-1143.

86. Erel O.A. Novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004 ; 37(2):112-119.

87. Erel O.A. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status . *Clin Biochem*. 2005;38:1103-1111.

88-Irrera, N., Bitto, A., Interdonato, M., Squadrito, F., Altavilla, D. (2014). Evidence for a role of mitogen-activated protein kinases in the treatment of experimental acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 20 (44), 16535–16543.

89-Makhija, R., Kingsnorth, A. N. (2002). Cytokine storm in acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg*. 9 (4), 401–410.

90-Kambhampati, S., Park, W., Habtezion, A. (2014). Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 20 (45), 16868–16880.

91-Fan, Y. T., Yin, G. J., Xiao, W. Q., Qiu, L., Yu, G., Hu, Y. L., et al. (2015). Rosmarinic acid attenuates sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats by inhibiting nuclear factor-kappaB activation. *Am. J. Chin. Med*. 43 (6), 1117–1135

92-Ma, R., Yuan, F., Wang, S., Liu, Y., Fan, T., Wang, F. (2018). Calycosin alleviates cerulein-induced acute pancreatitis by inhibiting the inflammatory response and oxidative stress via the p38 MAPK and NF-kappaB signal pathways in mice. *BioMed. Pharmacother*. 105, 599–605.

93- Luo C, Zou L, Sun H, Peng J, Gao C, Bao L, Ji R, Jin Y, Sun S. A Review of the Anti-Inflammatory Effects of Rosmarinic Acid on Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol*. 2020 Feb 28;11:153

94- İlhan N, Bektas I, Susam S, Ozercan IH. Protective effects of rosmarinic acid against azoxymethane-induced colorectal cancer in rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;12:e22961

95-Mohammed, F. S., Karakas, M., Akgul, H., & Sevindik, M. (2019). Medicinal properties of a ru aop collected from gara mountain (iraq). *feb-fresenius environmental bulletin*, 7419.

96- Rocha J, Eduardo-Figueira M, Barateiro A, Fernandes A, Brites D, Bronze R, Duarte CM, Serra AT, Pinto R, Freitas M, Fernandes E, Silva-Lima B, Mota-Filipe H, Sepodes B. Anti-inflammatory effect of rosmarinic

acid and an extract of *Rosmarinus officinalis* in rat models of local and systemic inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116(5):398-413.

97- McCue, P. P., & Shetty, K. (2004). Inhibitory effects of rosmarinic acid extracts on porcine pancreatic amylase in vitro. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 13(1).

98- Alagawany, M., Abd El-Hack, M. E., Farag, M. R., Gopi, M., Karthik, K., Malik, Y. S., & Dhama, K. (2017). Rosmarinic acid: modes of action, medicinal values and health benefits. *Animal Health Research Reviews*, 18(2), 167-176.

99- Ramalho, L. N. Z., Pasta, Â. A. C., Terra, V. A., Augusto, M. J., Sanches, S. C., Souza-Neto, F. P., ... & Ramalho, F. S. (2014). Rosmarinic acid attenuates hepatic ischemia and reperfusion injury in rats. *Food and chemical toxicology*, 74, 270-278.

100- Ahmed, M. M. (2016). Rosmarinic acid attenuates the hepatotoxicity induced by ethanol in rats. *American Journal of Biochemistry*, 6(3), 82-90.

101- Oğuz, A., Böyük, A., Ekinci, A., Alabalık, U., Türkoğlu, A., Tuncer, M. C., ... & Aday, U. (2020). Investigation of antioxidant effects of rosmarinic acid on liver, lung and kidney in rats: a biochemical and histopathological study. *Folia morphologica*, 79(2), 288-295.

102- Sadeghi, A., Bastin, A. R., Ghahremani, H., & Doustimotlagh, A. H. (2020). The effects of rosmarinic acid on oxidative stress parameters and inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced peripheral blood mononuclear cells. *Molecular biology reports*, 47(5), 3557-3566.

