

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RESVERATROL VE QUERCETİN'İN DENEYSEL ŞİDDETLİ
AKUT PANKREATİTTEKİ KORUYUCU ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet ASOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet YALNIZ**

**ELAZİĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Bana her konuda destek olup yönlendiren, bilgi, beceri ve deneyimlerini aktaran, uzmanlık eğitimim boyunca bu günlere gelmemde çok büyük emeği geçen, ilgi ve sevgisini hiçbir zaman eksiltmeyen, tez danışmanım çok değerli hocam Prof. Dr. Mehmet YALNIZ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde; bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN, Prof. Dr. Ahmet IŞIK, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Doç. Dr. Bilge AYGEN, Doç. Dr. Cem AYGÜN, Doç. Dr. Ulvi DEMİREL, Doç. Dr. Handan ÇİPİL, Yrd. Doç. Dr. Mustafa CANHOROZ, Yrd. Doç. Dr. Leyla KILIÇ, Yrd. Doç. Dr. Ramazan ULU ve Doç. Dr. Burak UZ 'a teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamalarında değerli bilgilerini aktaran, her konuda destek olarak yol gösteren; Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları öğretim üyesi Prof. Dr. Kazım ŞAHİN'e, tezimin istatistiklerinin yapılması ve sonuçlarının yorumlanması safhasında emeği geçen Fen Fakültesi Biyoloji bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU'ya, histopatolojik inceleme safhasındaki yardımlarından dolayı Patoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluklarını esirgemeyen tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, iç hastalıkları servislerinde çalışan tüm hemşire, personel ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen ve bana sabırlarını sunan sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

ÖZET

Akut pankreatit, hastalık ciddiyetiyle orantılı olarak tedaviye rağmen ciddi komplikasyonlar ve yüksek mortalite oranına sahiptir. İnflamatuvar bir hastalık olduğundan yapılmış çalışmalarda tedavide antiinflamatuvar özelliği olduğu bilinen bazı doğal bileşenler üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada antiinflamatuvar, antioksidan etkileri olan bitkisel kaynaklı bileşenler olan resveratrol ve quercetin 'in şiddetli akut pankreatitteki koruyucu etkilerinin araştırıldı. Çalışmada 7'şerli gruplarda toplam 42 adet dişi Wistar rat kullanıldı.

Grup 1'e (n=7) (K) bazal diyet uygulandı. Grup 2'ye (n=7) (DMSO) intraperitoneal DMSO (dimetil sülfoksit) uygulandı. 3. gruba (n=7) (C) 20 mcg/kg cerulein 1 saat aralıklarla 4 kez subkutan (s.c) olarak uygulandı. Grup 4 (n=7) (C+RES); cerulein ile akut pankreatit oluşturulan grupta 30 mg/kg resveratrol+DMSO ceruleinin ilk dozundan önce intraperitoneal olarak uygulandı. Grup 5 (n=7)(C+QUE); cerulein ile akut pankreatit oluşturulan grupta 50 mg/kg quercetin cerulein ilk dozundan önce orogastrik sonda ile uygulandı. Grup 6 (n=7) (C+RES+QUE); cerulein ile akut pankreatit oluşturulan grupta cerulein ilk dozundan önce 30 mg/kg resveratrol+DMSO intraperitoneal, 50 mg/kg quercetin orogastrik sonda ile uygulandı.

Çalışma protokolü tamamlandıktan sonra ratlar anestezi altında dekapite edildi. Biyokimyasal incelemeler için serum ve histopatolojik inceleme için pankreas doku örnekleri alındı. Serum örneklerinden amilaz, lipaz, AST, ALT çalışıldı. Pankreas dokusu fikse edildikten sonra hemotoksilen ve eozin ile boyanarak ödem, yağ nekrozu ve lökosit infiltrasyonu açısından değerlendirildi ve histopatolojik skorlama kriterlerine göre sınıflandırıldı. Pankreas dokusu homojenize edilerek HPLC yöntemiyle MDA, real time PCR yöntemiyle TNF alfa, COX-2, NFκB, IκB düzeyleri çalışıldı.

Çalışma sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum amilaz düzeyleri grup 3 (C) ve grup 4'te (C+RES) anlamlı yüksek saptanırken; grup 5 (C+QUE) ve grup 6' da (C+RES+QUE) anlamlı fark izlenmedi. Serum lipaz düzeyi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ile (C) grubu arasında anlamlı fark saptanırken, kontrol grubu ile 4. 5. ve 6. gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Serum amilaz, lipaz ve histopatolojik skorlama açısından bakıldığında grup 5 (C+QUE) ve grup 6

(C+RES+QUE) nın serum amilaz, lipaz düzeylerinde cerulein (C) grubuna göre anlamlı azalma ve histopatolojik skorlarda iyileşme sağladığı saptanmıştır. Resveratrol, quercetin ve her ikisi birlikte pankreas dokusunda MDA, TNF alfa, COX-2, NFκB düzeylerinde azalma sağladılar, IκB düzeyinde ise sadece kombine uygulamaları sonucu azalma olmasını önlediler.

Sonuçta quercetin ve resveratrol quercetin kombinasyonunun biyokimyasal parametrelerde, oksidatif stres elemanları ve proinflamatuvar sitokinlerde ve histolojik skorlarda akut pankreatit grubuna oranla en belirgin koruyucu etkiyi göstermiştir. Hem resveratrol hem quercetin hemde kombine olarak uygulanmaları hastalık şiddetini azaltmıştır.

Anahtar Kelimeler: Şiddetli akut pankreatit, cerulein, resveratrol, quercetin

ABSTRACT

THE PREVENTIVE ROLE OF RESVERATROL AND QUERCETIN IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Acute pancreatitis, occurs due to abrupt pancreatic inflammation. In proportion to the severity of disease despite therapy severe complications and mortality rates are high. In 15-20% of patients with acute pancreatitis can be terminated with life-threatening illness, long hospitalization, surgical intervention or death. In patients with severe pancreatitis, shock, acute renal failure, acute respiratory failure, multiorgan failure, and even death can be seen. Because of it is an inflammatuar disease, studies focused on natural ingredients with antiinflammatory property. Resveratrol and quercetin has anti-inflammatory and antioxidant effects, in this study we investigated their protective effects on severe acute pancreatitis. In this study in seven groups total of 42 female Wistar rats were used.

Group1 (n=7) (K) basal diet applied. Intraperitoneal DMSO (dimetil sülfoksit) applied to group 2 (n=7) (DMSO). In the group 3 (n=7) (C) 20 mcg/kg cerulein administered subcutaneously (sc) 4 times at intervals of 1 hour. In the group 4 (n=7) (C+R) 20 mcg/kg cerulein administered subcutaneously (sc) 4 times at intervals of 1 hour, 30 mg/kg resveratrol+DMSO administered intraperitoeal before first cerulein dose. Grup 5 (n=7) (C+Q) 20 mcg/kg cerulein administered subcutaneously (sc) 4 times at intervals of 1 hour, 50 mg/kg quercetin administered by orogastric gavage before first cerulein dose. In the group 6 (n=7) (C+R+Q) 20 mcg/kg cerulein administered subcutaneously (sc) 4 times at intervals of 1 hour, 30 mg/kg resveratrol+DMSO intraperitoneal, 50 mg/kg quercetin by orogastric gavage administered before fist cerulein dose.

After completing the study protocol rats were decapitated under anesthesia. Pancreatic tissue samples were taken for biochemical and histopathological examination. Amylase, lipase, AST and ALT were studied from serum samples. Pancreatic tissue was stained with hematoxylin and eosin after fixation. It assessed in therms of edema, acinar necrosis, fat necrosis, leukocyte infiltration and classified according to histopatological scoring critteria. Pancreatic tissue was homogenized. MDA studied by HPLC method, TNF alfa, COX-2, NFκB and IκB level studied by real time PCR method.

End of the study compared to control group, serum amylase levels were significantly higher in groups C, C+RES and there was no significant difference between control group and C+QUE, C+RES+QUE groups. In terms of the level of serum lipase significant difference revealed between control and cerulein group. There was no significant difference between control and group 4, 5, and 6. Serum amylase, lipase levels and histopatological scores concerned group 5 (C+QUE) and group 6 (C+QUE+RES) have improved serum amylase, lipase levels and histopatological scores significantly. Histopathological scores improved by both quercetin and resveratrol. The combined use of resveratrol and quercetin wasn't more effective than the only use of quercetin. Resveratrol, quercetin and the combined administration reduced the level of MDA, TNF alfa, COX-2, NFκB and the combined administration prevented the decrease in the level of IκB. Both resveratrol, quercetin and their combined use reduced the severity of disease.

Keywords: Severe acute pancreatitis, cerulein, resveratrol, quercetin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	I
ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XI
RESİM LİSTESİ	XII
KISALTMALAR LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Akut Pankreatit	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Patogenez	5
1.1.1.3. Patofizyoloji	5
1.1.1.4. Etiyoloji	6
1.1.1.5. Patolojik Anatomi	6
1.1.1.6. Mikroskop Anatomi	7
1.1.1.7. Tanı	7
1.1.1.8. Skoring Sistemleri	8
1.1.1.9. Tedavi	10
1.1.1.10. Komplikasyonlar	11
1.1.2. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri	12
1.1.2.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği	12
1.1.2.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit	12
1.1.2.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi	12
1.1.2.5. Duktal Perfüzyon Modeli	12
1.1.2.6. Sekresyonun Artırılması	13
1.1.3. Oksidatif Sistem	13
1.1.3.1. Lipid Peroksidasyonu	14

1.1.4. Antioksidan Savunma Sistemleri	14
1.1.4.1. Antioksidanların Sınıflandırılması	14
1.1.4.2. Antioksidanların Etki Mekanizmaları	15
1.1.5. İnflamatuvar Sitokinler	16
1.1.6. Quercetin	16
1.1.7. Resveratrol	188
2. GEREÇ VE YÖNTEM	19
2.1. Çalışma Grupları	19
2.2. Labratuvar İncelemeleri	20
2.3. HPLC (Yüksek Basınç/Performans Sıvı Kromatografisi) de Analiz	20
2.4. Real Time PCR	21
2.5. Histopatolojik Değerlendirme	21
2.6. İstatistiksel Değerlendirme	22
3. BULGULAR	23
3.1. Labratuvar Bulguları	23
3.1.1. Biyokimyasal Bulgular	23
3.2. Dokuda MDA, TNF alfa, NFκB, IκB, COX-2 düzeyleri	25
3.3. Histopatolojik Bugular	28
4. TARTIŞMA	30
5. KAYNAKLAR	36
6. ÖZGEÇMİŞ	477

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Şiddetli Akut Pankreatitte Atlanta Kriterleri.....	4
Tablo 2.	Nonbilyer pankreatit için Ranson Prognostik Kriterleri.....	9
Tablo 3.	Bilyer pankreatit için Ranson Prognostik Kriterleri.....	9
Tablo 4.	APACHE II Prognostik Kriterleri	10
Tablo 5.	Antioksidan Maddelerin Sınıflandırılması.....	15
Tablo 6.	Real time PCR çalışma protokolü	21
Tablo 7.	Schönberg'in pankreatit skarlama indeksi.....	22
Tablo 8.	Çalışma gruplarındaserum amilazve lipaz ortalama ve st.sapma değerleri	23
Tablo 9.	Çalışma gruplarında seum AST ve ALT ortalama ve st. sapma değerleri	25
Tablo 10.	Pankreas dokusunda MDA düzeyleri	25
Tablo 11.	Çalışma gruplarında histopatolojik skorlar	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Quercetin'in kimyasal yapısı	17
Şekil 2. Gruplara göre serum amilaz düzeyleri.....	24
Şekil 3. Gruplara göre serum lipaz düzeyleri.....	24
Şekil 4. Pankreas dokusunda MDA düzeyleri.....	25
Şekil 5. Pankreas dokusunda TNF alfa düzeyleri.....	26
Şekil 6. Pankreas dokusunda NFκB düzeyleri	27
Şekil 7. Pankreas dokusunda COX-2 düzeyleri	27
Şekil 8. Pankreas dokusunda IκB düzeyleri.....	28

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Normal pankreas dokusu.....	29
Resim 2. Grup 3' e (cerulein) ait perivasküler ve parankimal infiltrasyon alanları....	29
Resim 3. Grup 3 e (cerulein) ait yağ nekrozunu gösteren alan.....	29
Resim 4. Grup 4 e (C+RES) ait azalmış iltihabi infiltrasyon alanı.....	29
Resim 5. Grup 5 (C+QUE) ait görünüm minimal perivasküler infiltrason ve ödem.	29
Resim 6. Grup 6 a (C+RES+QUE) ait görünüm seyrek infiltrason alanları	29

KISALTMALAR LİSTESİ

AP	Akut Pankreatit
ARDS	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu
C	Cerulein
CAT	Katalaz
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
ES	Endoskopik Sfinkterografi
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
IFN-γ	İnterferon-gama
IL	İnterlökin
i.p.	İntraperitoneal
İV	İntravenöz
LPO	Lipid Peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
MR	Magnetik Resonans
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF-κB	Nükleer Faktör-kappa B
NK	Natural Killer
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PÜ	Peptik Ülser
Q	Quercetin
RES	Resveratrol
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa

1. GİRİŞ

Akut pankreatit, pankreasın kendi enzimlerinin aktivasyonu, interstisyel alana sızması ve kendini sindirmesi sonucu oluşan, bakteriyel olmayan, karın ağrısı, bulantı, kusma ile kendini gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık süreci, minimal ödemden hemorajik nekroza, endokrin ve ekzokrin fonksiyonların her ikisinin de önemli oranda azaldığı fibrozise kadar değişkenlik gösteren geniş bir spektrum içerir (1).

Tanımlanmasının üzerinden çok uzun zaman geçmiş olmasına rağmen spesifik birtedavisi bulunamamış olan akut pankreatitte standart tedavi hala destek tedavisi tabanlıdır (2).

Şiddetli ve mortal seyreden bu hastalığın tedavisinde çeşitli antiinflamatuvar ve antioksidan ajanların kullanıldığı çalışmalar tedavi modalitelerini artırmaya yöneliktir.

Akut pankreatit ile ilk deneysel çalışmayı 1856 yılında Claude Bernard köpeklerin pankreas kanalına zeytinyağı vererek yapmıştır. Bu ilk çalışmadan itibaren değişik tedavi yöntemlerinin denenmesi amacıyla birçok deneysel pankreatit modeli oluşturulmuştur (3). Akut pankreatit patofizyolojisine uygun olan ve en çok tercih edilen yöntemlerden birisi sekresyonun arttırılmasıdır. Sekresyonun arttırılmasında en çok kullanılan madde ise ceruleindir (4).

Cerulein sekresyon arttırıcı etkisiyle birçok deneysel çalışmada başarı ile kullanılmıştır (5). Oddi sfinkterinde gevşeme ve safra kesesinde kontraksiyonlara neden olarak pankreas kanalına safra reflüsüne ve dolayısıyla da pankreatite yol açan bir kolesistokinin analogudur (6). İlk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (7).

Resveratrol NFκB ve aktivatör protein-1'i (AP-1) baskılayarak, proinflamatuvar ajanların salınım ve sentezini inhibe etmekte ve inflamatuvar cevabı baskılamaktadır (8). NFκB ve AP-1 hücre transformasyonu ve çoğalması, tümör gelişim düzenlenmesi ve apoptoziste rol almaktadır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, hücre adhezyon moleküllerinin, büyüme faktörlerinin, bazı akut faz proteinlerinin ve immün reseptörlerin esas düzenleyicisi olarak çok yönlü transkripsiyon görevleri bulunmaktadır. NFκB ve AP-1 bağımsız olarak veya koordineli bir şekilde hareket ederek, inflamasyon ve hücresel çoğalma gibi çeşitli

fizyolojik süreçlerde yer alan bu hedef genlerin belirlenmesini düzenlemektedir (9,10).

Hayvan deneylerinde hücre antioksidanları olan SOD, katalaz, GSH, glutatyon redüktaz (GSH-Rd), GSH-Px, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) konsantrasyonunu arttırdığı, ksantin oksidazı ve neden olduğu hücre hasarını azalttığı ve DNA hasarını önlediği gösterilmiştir (11).

Quercetin de antioksidan özellikleri olan bir bitki pigmentidir. Quercetin ve diğer flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme özelliklerinin yanında antiviral, antitümoral, antialerjik, antitrombotik gibi etkileri içeren çeşitli biyolojik özellikleri vardır. Flavonoidler XO, fosfolipaz-A2, lipooksijenaz, siklooksijenaz, enzimlerinin inhibisyonu, lökosit adhezyonunun ve aktivasyonunun azaltılması, mast hücresi degranülasyonunun inhibisyonu gibi etkileriyle antiinflamatuvar özellik gösterir (89).

Bu çalışmada cerulein ile oluşturulmuş şiddetli akut pankreatit modelinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olduğu düşünülen resveratrol ve quercetin koruyucu etkisi incelenmiştir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Akut Pankreatit

1.1.1.1. Tanım

Akut pankreatit, karın ağrısı ve kanda yüksek pankreas enzimleri ile karakterize, pankreasın inflamatuvar hastalığıdır. Etyolojisinde suçlanan birkaç durum olmasına karşın hastalığın patogenezi net değildir.

Hastalığın insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalarda her 100.000 kişide 4.8-38 arasında değişkenlik göstermektedir (12-14). Bunun nedeni hafif vakaların gözden kaçırılması, ağır vakaların ise 10% kadarının tanı almadan şiddetli pankreatit dolayısı ile kaybedilmesidir (15).

Pankreatit, pankreasın kendi enzimlerinin aktivasyonu, interstisyel alana sızması ve kendini sindirmesi sonucu oluşan, sık görülen non-bakteriyel, yangısal hastalığıdır. Hastalık süreci, minimal ödemden hemorajik nekroza ve fibroze kadar uzanan farklı klinik tabloları içerir. 1983 ve 1984 yıllarında Cambridge ve Marsilya' da yapılan toplantılarda yapılan sınıflamalara göre akut pankreatit akut karın ağrısı ve pankreatik enzimlerin kanda ve idrarda yükseldiği durum olarak tanımlanmıştır.

Atakların çoğu benign bir seyir göstermekle beraber, şiddetli ataklarda şok, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği gelişebilmektedir. Primer nedenin ortadan kaldırılmasıyla pankreasta meydana gelen morfolojik değişiklikler tamamen normale dönmektedir. Akut pankreatitin kronik pankreatite dönüşümü olağan değildir. Kronik pankreatit ise klinik olarak tekrarlayan karın ağrısı ile karakterizedir. Bu tekrarlayan atakların sonucunda pankreasta endokrin ve ekzokrin yetmezlik tablosu gelişebilmektedir (16).

Hastalığın tanımında klinik olarak 3 kriterin 2'sinin bulunması pankreatit tanısını koydurur (17). Bu kriterler 1) hastada tipik sırta kuşak tarzında yayılabilen epigastrik ağrı varlığı, 2) serum amilaz veya lipaz değerlerinin normalin üç kat üzerine çıkması, 3) Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile tariflenmiş tipik görünümüdür. Akut pankreatitte önceleri semptomların şiddetine göre (ağrı, bulantı, kusma gibi) karar verilirken sonraları, pseudokist, abse veya ölüm gibi komplikasyonların varlığı şiddetin tanımlayıcısı olmuştur. Bunlara daha sonraları Ranson ve Imrie başta olmak üzere bazı prognostik kriterler ile APACHE veya sepsis skorlama sistemleri dahil olmuştur (18-20). Beger ve Buchler ise 1990'lı yıllara girerken 'şiddetli' akut pankreatit için pankreatik nekroz kavramını yeni bir kriter olarak önerdiler. Tanımlamalar ve öneriler karmaşası ard arda gelince 1992 yılında toplanan ve bu konuda söz sahibi kırk katılımcı ile yapılan "Atlanta Konsensusu"nda akut pankreatit ve komplikasyonları için ortak bir sınıflama elde etmek hedeflenmiştir (19). Toplantının bugün de geniş kabul gören sonucuna göre "şiddetli" akut pankreatit, organ yetmezliği ve lokal komplikasyonların (nekroz, pseudokist ve abse) varlığı demektir.

Atlanta kriterlerinde şiddetli pankreatit; organ yetmezliğinin mevcudiyeti veya kontrastlı BT'de pankreas nekrozunun varlığı olarak tanımlanmaktadır (Tablo-1).

Tablo 1. Şiddetli Akut Pankreatitte Atlanta Kriterleri

Hafif akut pankreatit	Organ, sistem bozukluklarının minimal olması ya da hiç olmaması. Tam ve sorunsuz iyileşme
Şiddetli akut pankreatit	Hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonların ya da pankreatik kolleksiyonların varlığı
Sistemik komplikasyonlar	1. Sistolik kan basıncı < 90 mmHg 2. Arteriyel pO₂ < 60 mmHg 3. Rehidratasyon sonrası kreatinin>2 mg/dl 4. Trombosit sayısı <100000, fibrinojen <1 g/l; fibrin yıkım ürünleri> 80 5. Gastrointestinal kanama > 500 ml/24 h 6. Hipokalsemi < 7,5 mg/dl
Pankreatik kolleksiyonlar	1. Pankreatik nekroz; diffüz ya da fokal cansız pankreas parankimi 2. Pankreatik abse; pürülan sıvı içeren, iyi sınırlı, çok az nekrozun bulunduğu ya da hiç bulunmadığı kolleksiyon 3. Akut psödokist; fibröz dokudan oluşan duvarla çevrili, enzimden zengin kolleksiyon

Akut pankreatit gidişatını iki farklı safhaya ayırabiliriz. Birinci safhada genellikle 1 hafta kadar sürer ve inflamatuvar bir süreç söz konusudur. Bu safhada hastalığın şiddetini belirlemede ekstrapankreatik organ yetmezliği belirleyicidir. Ateş, taşikardi, hipotansiyon, respiratuvar distres ve lökositoz tipik olarak SIRS ile ilintilidir. Bu zaman zarfında infeksiyöz komplikasyonlar beklenmez. Platelet aktive edici faktör, TNF- α ve çeşitli interlokinler bu süreçte katkıda bulunur. İnflamasyona bağlı olarak değişik derecelerde pankreatik ve peripankreatik iskemi veya ödem gelişir. Bunlar resorbe olabilir veya geri dönüşümsüz nekroz ve likefaksiyona veya parankim içi veya peripankreatik dokuda sıvı kolleksiyonlarına sebep olur. Pankreatik veya peripankreatik hasar ekstrapankreatik organ yetmezliği ile koreledir. Ancak bazen pankreatik nekrozdan bağımsız organ yetmezliği gelişebilir (21, 22). Hastaların %75-80'inde hastalık bu safhada (interstisyel pankreatit) rezolüsyona gider. %25'inde ise hastalık haftalar-aylar sürecektir olan nekrotizan pankreatit safhasına ilerler. Steril nekroza sekonder organ yetmezliği, infekte nekroz gelişimi veya cerrahi müdahaleye bağlı komplikasyonlar mevcudiyetinde mortalite belirgin olarak artar (23-25).

1.1.1.2. Patogenez

Hastalıkta başlangıç aşaması, asiner hücrelerde tripsinojenin aktif hale geçmesidir. Normal şartlarda az miktarda tripsinojen pankreas içinde spontan olarak aktif hale gelebilir ancak intrapankreatik mekanizmalar hızlıca aktif haldeki tripsini ortadan kaldırır. Tripsin, proenzimler olan tripsinojen, elastaz, fosfolipaz A2 ve karboksipeptidaz aktif formlarına dönüşünü katalizler. Bunun yanında tripsin kompleman ve kinin sistemlerini de aktive eder. Aktif hale geçmiş enzimler pankreas otodijesyonuna sebebiyet verir ve daha fazla proenzimin aktif forma geçişini katalizler.

Hereditör pankreatite sebep olan genetik mutasyonların tanımlanması, akut pankreatit patogenezinde intrapankreatik zimogen aktivasyonu hipotezine destek vermiştir (26, 27). Hereditör pankreatitteki mutant tripsin (genellikle R122H veya N29I mutasyonu) lizise karşı direnç veya prematur aktivasyona sebep olmaktadır. Bunların sonucunda pankreatik otodijesyon ve akut pankreatit atakları gelişmektedir (28, 29). CFTR (Cytic fibrosis transmembrane conductance regulator) gen mutasyonu pankreatit gelişiminde sorgulanmaktadır. Bu gende meydana gelen homozigot mutasyonlar konsantre, yapışkan asidik salgının pankreas duktal obstruksiyonuna ve infantil dönemde pankreas yetmezliğine sebebiyet vermektedir. Pankreatite sebep olan üçüncü genetik bozukluk ise SPINK1 gen mutasyonudur (30). SPINK1, prematür olarak aktive olmuş tripsini inhibe ederek pankreatik asinar hücreleri korur. Safra taşı ilişkili pankreatit patogenezini ise net değildir. Safra taşı ilişkili pankreatiti başlatan mekanizmalar safranın pankreas kanalına reflüsü (31, 32) veya ampullanın taş veya taşın geçişi sonrasında ödem dolayısı ile obstrüksiyonudur (33).

1.1.1.3. Patofizyoloji

Patofizyolojik mekanizmalar, mikrosirkülatuar hasar, lökosit kemoatraksiyonu, pro ve anti- inflamatuvar sitokin salınımı, oksidatif stres, pankreas salgısının sızması, pankreas ve sistemik dolaşıma bakterial translokasyon olarak sayılabilir.

Pankreas enzimlerinin aktivasyonu, vasküler endotel, interstisyum ve asiner hücre harabiyetine yol açar (34-36). Oluşan asiner hasar, ilerleyen dönemlerde inflamatuvar cevabın artışına yol açacak endotelial adhezyon moleküllerinin

ekspresyonunu artırır (örn:VCAM1) (37). Deneysel akut pankreatitin erken dönemlerinde vazokonstrüksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma ve progresif iskemi gözlenir. Bütün bu değişiklikler vasküler permeabiliteyi arttırarak pankreas bezinde ödeme sebep olurlar (ödematoz veya interstisyel pankreatit). Vasküler hasar lokal mikrosirkülasyonda bozulma ve pankreatik hasar artışına katkıda bulunur. İnsan ve hayvanlarda akut pankreatit erken dönemlerinde kompleman aktivasyonunu takiben salınan C5a, makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonuna neden olur (38-40). Aktive olmuş granulosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinler salgılanır. Bunlar TNF- α , IL1, IL6 ve IL8 ile platelet aktive edici faktördür (PAF). Proinflamatuvar sitokin salınımını inflamasyonu önlemeye yönelik IL-2, IL-10, IL-11 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı takip eder. Portal dolaşıma salınan aktive pankreas enzimleri (fosfolipaz, elastaz, tripsin) ve sitokinler muhtemelen SIRS ve sistemik komplikasyonlarda rol oynar (40).

1.1.1.4. Etiyoloji

Safra taşları (biliyer pankreatit): Bilier taşlarla pankreatik kanal akımının tıkanması sonucu, pankreas kanalına safra reflüsünün akut pankreatite yol açabileceği ileri sürülmüştür (41, 42).

Alkolizm (alkolik pankreatit)akut ve kronik pankreatite yol açabilmektedir (44). Travmanın akut pankreatite neden olduğu bilinmektedir. Künt karın travmalarından sonra pankreatit görülme sıklığı yaklaşık %1-3 oranında olup bu vakalarda mortaliteyi tayin eden faktör eş zamanlı diğer karın içi organ yaralanmalarının yaygınlığıdır (43).

Hiperlipidemi, hiperkalsemi, ilaçlara bağlı oluşan pankreatit, vasküler bakteriyel viral ve toksik ajanlar diğer akut pankreatit nedenleridir (16).

1.1.1.5. Patolojik Anatomi

Akut pankreatitte patolojik bulgular her olguda değişik olabilir. Sık görülen patolojik olaylar ödem, yağ nekrozu, kanama, parankim nekrozu ve süpürasyondur.

Akut pankreatit ödeminde genellikle baş kısmı olmak üzere bezin herhangi bir segmenti hastalanabilir. Beyaz opak plaklar halindeki yağ nekrozu, pankreasın

yüzeyinde, mezenterde, parietal ve visseral periton üzerinde ve nadiren plevra ve perikarda görülür.

Ödem ve kanama ile birlikte bulunan pankreatik nekroz, doku kaybı ve parçalanması ile kendini gösterir. Nekrozun geniş ve yaygın olması şart değildir ve çoğunlukla küçük noktalar halinde bulunur. Kanamaya bağlı periumblikal bölgede ve karnın yan taraflarındaki renk değişiklikler izlenebilir (Cullen ve Gray-Turner belirtileri) (44).

1.1.1.6. Mikroskop Anatomi

Çok erken evrelerde yalnızca interstisiyel bir ödem vardır. Bunu pankreas parankiminin endokrin ve ekzokrin hücrelerinde fokal ya da oldukça yaygın nekroz alanları izler. Akut pankreatik nekrozun kendine özgü histolojik değişikliği, stromal ve peripankreatik yağ depolarında ortaya çıkan fokal yağ nekrozu alanlarıdır denebilir. Eğer hasta yaşarsa, akut nekrotizan yıkım yavaş yavaş rezolüsyona uğrar ve bunun yerini diffüz ya da fokal, parenkimal veya stromal fibrozis, kalsifikasyon ve düzensiz duktal dilatasyonlar alır (45).

1.1.1.7. Tanı

Klinik bulgular: Akut pankreatit olgularında en önemli semptom karın ağrısıdır. Sırtta kuşak tarzında ve bazen de sol omuza yayılan epigastrik veya üst abdominal ağrı şeklinde olabilir. Sarılık, ciltte karın yan kadranslarında Gray-Turner veya göbek çevresinde Cullen belirtisi adı verilen ekimotik lezyonlar görülebilir. Bu cilt lezyonları peri pankreatik alandan retroperitoneal bölgeye kan sızması nedeni ile oluşur ve % 1 oranında ve nekrotizan pankreatit olgularında görülür. Hastalık şiddetlendiğinde peri pankreatik, retroperitoneal, intraperitoneal alanda sıvı toplanması ortaya çıkabilir (46, 47).

Klinik bulgular genellikle doğru tanı için yönlendirse de bulgular laboratuvar bulguları ile desteklemek gerekir (46, 47).

Laboratuvar bulguları: Akut pankreatit tanısı klinik bulgulara dayandırılır. Klinik bulgular laboratuvar ve radyolojik bulgular ile desteklenir. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır (46, 47).

Serum amilaz değerleri akut atağın başlaması ile birlikte ilk 6 saat içinde normalin yaklaşık 2,5 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. Kronik pankreatit olgularında önemli oranda parankim fibrozisine bağlı amilaz salınım yetersizliği olacağından, serum amilaz düzeyleri akut atak sırasında normal olarak ölçülebilir. Serum amilaz düzeyi ile pankreatit şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (46-48).

Lipaz sadece pankreatik kaynaklı olduğundan, akut pankreatit tanısında daha güvenilir görünmektedir. Ancak lm zaman aldığından ve her yerde ölçüm olanağı olmaması nedeni ile rutin laboratuvar tetkiki olarak sık kullanılmamaktadır. Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir, bu da gecikmiş olgularda tanısıl değer taşır (47, 49). Başka laboratuvar bulguları da akut pakreatite eşlik edebilir. Lökositoz, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Bunlara ilave olarak serum kalsiyum düzeyinde, serum albumini ile eşzamanlı düşme gözlenir, ancak iyonize kalsiyum düzeyi çoğunlukla normaldir (22, 25, 50).

Radyolojik yöntemler: Görüntüleme yöntemleri, özellikle USG ve BT, akut pankreatit tanısını teyid etmede, etiyolojiyi belirlemede ve atağın ciddiyetini öngörmede oldukça faydalıdır.

Düz batın grafisi, akut pankreatit tanısı için duyarlı olmaktan çok aynı semptomatolojiye sahip bir dizi hastalığı (mekanik obstruksiyon, içi boş organ perforasyonu) ekarte etmede faydalıdır.

Ultrasonografi akut pankreatitten şüphelenilen vakalarda ilk başvurulması gereken görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı Tomografi ve USG genellikle akut pankreatitli hastalarda birlikte kullanılır. Akut pankreatit tanısının konulduğu hallerde dahi, hastalığın ağırlığını ve komplikasyonları değerlendirmek için yapılma endikasyonları vardır. Ek olarak MRCP safra yollarındaki taşların görüntülenmesinde %80-86 duyarlılığa sahip, özel bir metoddur.

Biliyer pankreatitli olgularda ERCP uygulanmalı, koledokta taş saptanırsa taş ekstraksiyonu ve ES (endoskopik sfinkterotomi) uygulanmalıdır (51, 52).

1.1.1.8. Skorlama Sistemleri

Ranson kriterleri: Ranson ve arkadaşları akut pankreatitte ilk 48 saatte prognostik önemi olan 11 belirteç tanımlamışlardır. Yüksek skorlar şiddetli hastalık

göstergesidir. Skorun <2 olduğu hafif vakalarda mortalite oranı 2,5% iken, skorun >3 olduğu şiddetli vakalarda mortalite 62%'dir (53).

Tablo 2. Nonbiliyer pankreatit için Ranson Prognostik Kriterleri

Başvuru anında	İlk 48 saatte
> 55 yaş	> % 10 hematokrit düşüşü
WBC > 16.000	> 5 mg/dl BUN artışı
> 200 mg/dl kan glukozu	< 8 mg/dl serum Ca düşüşü
> 350 IU/l LDH	Arter pO ₂ < 60 mmHg
> 250 U/dl SGOT	> 4 mEq/l baz defisiti
	> 6 lt den fazla sıvı sekerstrasyonu

Tablo 3. Biliyer pankreatit için Ranson Prognostik Kriterleri

Başvuru anında	İlk 48 saatte
> 70 yaş	> % 10 hematokrit düşüşü
WBC > 18.000	> 2 mg/dl BUN artışı
> 220 mg/dl kan glukozu	< 8 mg/dl serum Ca düşüşü
> 400 IU/l LDH	Arter pO ₂ < 60 mmHg
> 250 U/dl SGOT	> 5 mEq/l baz defisiti
	> 4 lt den fazla sıvı sekerstrasyonu

APACHE -II skoru: Hastalık şiddetini tahmin amaçlı sık olarak kullanılan skarlama sistemidir. Pozitif ve negatif prediktif değerleri Ranson kriterleri ile benzerdir. APACHE –II skarlama sisteminde yaş ve kronik hastalık durumlarının dahil edildiği toplam 12 fizyolojik değişken üzerinden skarlama yapılmaktadır. İlk 48 saatteki APACHE-II skorları 9 veya altında olanlar büyük olasılıkla hastalığı atlattırlar. Buna karşılık 13 veya üzerindeki skarlarda mortalite belirgindir. Başvuru esnasında sensitivitesi 34%-70%, spesifitesi ise 76%-98%'dir. 48.saatte sensitivite 50%'nin altına düşerken spesivite 90%-100% olur (54) (Tablo 4).

Tablo 4. APACHE II Prognostik Kriterleri

Puanlar	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal ateş	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ortalama kan basıncı	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız/dk	>100	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum hızı/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenasyon FiO ₂ > 0.5	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
Oksijenasyon FiO ₂ <0.5	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Arteriyel pH	>7.7	7.6-7.69	-	7.5-7.59	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<7.15
Serum Na	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Kreatinin	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hemotokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
Hct-3 (kangazı yok ise)	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

BISAP: Ranson ve APACHE sistemlerinde mortalite ve morbidite tahmini ancak 48. saatte doğru yapılmaktadır. Bu zaman zarfında ise hastada ciddi organ yetmezliği gelişebilmektedir. Başvuru anından ilk 12 saat için hassas bir skorum sistemidir. 5 parametreden oluşmaktadır ve pozitiflikleri halinde 1'er puan alırlar, toplam skor maksimum 5'tir. Parametreler; BUN 25 mg/dL'nin üzerinde olması, bozulmuş mental durum, SIRS, 60 yaşının üzerinde olma, plevral efüzyonun mevcudiyetidir. BISAP skorunun 3'ün üzerinde olması, organ yetmezliği geliştirme ihtimalini 7 ila 12 kat arttırmaktadır (55).

1.1.1.9. Tedavi

Akut pankreatit tedavisindeki yeni yaklaşımlara rağmen özellikle nekrotizan pankreatit olgularında mortalitede çok anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Akut pankreatit olgularının çoğu hafif klinik tablo ile seyreder. Tedavinin esası medikaldir. Hastaların ilk 24-48 saat içerisinde yoğun bakım ünitesinde takibi gerekebilir. İntravenöz sıvı desteği, elektrolitlerin düzenlenmesi ve pankreasın

sekretuar fonksiyonunun inhibisyonu sağlanır. Kusması ve ağrısı fazla olmayan, klinik tablonun hafif olduğu hastalara, nazogastrik sonda ile dekompresyon gerekemeyebilir. Gastrointestinal motilite düzelene kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz seviyesi normale gerileyecektir. Ağrı akut pankreatitli olgularda en önemli semptomdur ve iyi bir analjezi sağlanmalıdır. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir.

Sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Yeterli hematokrit ve kan hacmini sağlamak, renal fonksiyonları korumak amacı ile albumin, taze donmuş plazma ve kan gibi kolloid sıvılar ve kristaloidler tercih edilmelidir.

Şok nedeni ile pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine neden olacaktır. Hastaların %30'unda arteriyel hipoksi görülür ve O₂ desteğine ihtiyaç duyulur. Bazı hastalarda ise ARDS gelişir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulur (46, 47).

Uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalar dışında parenteral beslenmenin özel bir faydası görülmemiştir (47). Kolanjit mevcut ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir (46-48). Komplikasyon görülmeyen biliyer olmayan pankreatit olgularında cerrahi tedavi gerekli değildir (46-48).

1.1.1.10. Komplikasyonlar

Akut pankreatit iki şekilde karşımıza çıkar. Ya tıbbi tedavi ile tamamen iyileşen hafif form (%75) veya nekroz ile seyreden ağır form (%25). Ağır form da steril ve enfekte nekroz olarak ikiye ayrılır.

Akut pankreatit komplikasyonlarını lokal ve sistemik olmak üzere iki ana başlık altında toplayabiliriz.

Sistemik komplikasyonlar: Akut pankreatitin en sık ve en erken görülen komplikasyonu sıvı elektrolit imbalansıdır. Hiperglukagonemiye bağlı hiperglisemi gelişebilir, beta hücrelerinin kaybı sonucu hipoglisemi gelişebilir.

Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alana yayılabilir. Bu durumda da retroperitoneal yada intraperitoneal fibrozis, adezyonlar ve hatta kanamalar oluşabilir (56-59).

Lokal komplikasyonlar:

Pankreas çevresinde sıvı birikimi, pankreas pseudokisti, pankreas absesi akut pankreatitin lokal komplikasyonlarıdır (60, 61).

Pankreas absesinin standart tedavisi drenajdır. Drenaj cerrahi veya perkütan yapılabilir. Antibiyotik tedavisi yapılacak esas tedavi yöntemlerine yardımcı olarak mutlaka kullanılmalıdır. Pankreas absesinde mortalite %10 civarındadır (56, 57).

1.1.2. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri

1.1.2.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği

Duodenumun, pankreatit kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının, intraduodenal basınç artışıyla pankreatik kanala reflü olmasıyla pankreatit oluşturulur (62).

1.1.2.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit

Etiyoninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile ratlarda pankreatit oluşturulabilir. Etiyonin pankreasın asiner hücrelerine karşı toksik etki göstermektedir (63).

1.1.2.3. Duktus Obstrüksiyonu

Pankreatik kanalın bağlanması pankreatite neden olmadan pankreas asiner hücrelerinin atrofisine neden olmaktadır (64). Ancak beraberinde sekretin ile stimülasyon olursa ileri düzeyde ödem ve yağ nekrozu görülmektedir (64).

1.1.2.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi

İskemi, akut pankreatiti başlatmak veya şiddetini artırmak için kullanılabilir. Köpekte, mikron çaplı polietilen mikro küreler kullanılmış ve bu yöntemle 11. saatte hemorajik nekroz oluşmuştur (65).

1.1.2.5. Duktal Perfüzyon Modeli

Pankreatit kanalın permabilitesinin artırılması, pankreatite neden olabilecek bazı maddelerin parankime geçmesiyle sonuçlanmaktadır. Pankreatik kanalın permabilitesi; enfekte safra, aspirin (pH: 2.3), HCl (pH: 2.3), etanol (%5-10) ve sekonder safra asitiyle bozulabilir (66, 67).

1.1.2.6. Sekresyonun Artırılması

Cerulein, kolesistokininin-pankrezimin analogudur. Pankreas asiner hücrelerinin kaba endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinler golgi cisimciği tarafından kullanılacakları yere göre ayrılmaktadır. Sindirim enzimleri ve zimojenler, inaktif formlarında sekresyon için hazırlanmakta, lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içine yerleştirilmektedirler. Cerulein bu aşamaları bozmakta ve her iki enzim grubu büyük immatür vakuoller içinde toplanmaktadır. Lizozomal bir enzim olan katepsin B'nin tripsinojeni aktive ederek sindirim enzimlerinin intrasellüler aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (68, 69). Sitoplazma içinde bulunan zimojen granüller içeriklerini lizozomlara boşaltırlar. Buna krinofaji denilmektedir. Sonuçta yaygın inflamasyon ve pankreatit görülmektedir (70). Cerulein intraperitoneal verileceği zaman 5-200 µg/kg doz aralığında ve birer saatlik intervallerle tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (71). Schoenberg ve ark. (72) antioksidan tedaviyi denedikleri çalışmalarda ratları 30.dakikada, 3,5 saatte ve 12. saatte sakrifiye etmişlerdir. Otuzuncu dakikada histopatolojik hasar görülmemiş 3,5 saatten sonra interstisyel ödem, granülositlerin intravasküler migrasyonu, zimojen degranülasyonu ve asiner hücre nekrozu tespit edilmiştir. Ödem 12. saatte yaygınlaşmakta PMNL infiltrasyonu ve yağ nekrozu artmaktadır (69, 72). Ayrıca deneysel pankreatit modeli olarak; “izole exvivo perfüzyon modeli”, “retrograd infüzyon modeli”, “exvivo duktal perfüzyon modeli”, “intraparenkimal sodyum taurokolat enjeksiyonu” ve çeşitli infüzyon modelleri kullanılabilir. Bu modeller, yapılacak çalışmaya göre kombine de edilebilirler (72, 73).

1.1.3. Oksidatif Sistem

Oksijen doğada dioksijen olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız yapısını giderebilmek için başka bir oksijen atomunun dış yörüngesindeki iki elektronu ortaklaşa kullanarak “Oksijen Radikalleri”ni oluşturur (74).

Serbest oksijen radikalleri yapısal özellikleri nedeni ile lipid, protein ve nükleik asit gibi hücre bileşenlerini okside etme kapasitesine sahiptir. Özellikle hücre membranında bulunan doymamış yağ asitleri oksidasyona duyarlıdır ve bunların oksidasyonu lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarının başlamasına neden olur. Hücre ölümüne kadar giden bir süreç oluşur (75). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijenin dış yörüngesine, bir

veya daha fazla eşleşmemiş elektron eklenmesiyle, bu molekül güçlü bir toksine yani bir serbest oksijen radikaline dönüşür. Bu bileşikler de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içerdikleri için kolayca diğer moleküllerle reaksiyona girerek onları tahrip edebilen bileşikler oluştururlar ve organizmada çok etkili bir hasar oluşturur (76).

1.1.3.1. Lipid Peroksidasyonu

Serbest radikallerin etkisiyle ortaya çıkan bozuklukların başında çeşitli zarlardaki lipid peroksidasyonu (LPO) gelmektedir. LPO, serbest radikaller tarafından başlatılan ve zarların yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır (77).

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA)'dır. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit meydana gelir. Oluşan malondialdehid, hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinogeniktir (76, 78).

1.1.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar, "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu baskırlar (79).

1.1.4.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidan maddeler endojen, eksojen ve gıda kaynaklı antioksidanlar olarak 3 grupta toplanırlar. Tablo. 5'de antioksidan maddelerin sınıflaması gösterilmiştir (80).

Tablo 5. Antioksidan Maddelerin Sınıflandırılması

I-Endojen antioksidanlar
1-Enzim olanlar
a-Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi
b-Süperoksid dismutaz
c-Katalaz
d-Glutatyon peroksidaz, Glutatyon –S-transferaz
e-Hidroperoksidaz
2-Enzim olmayanlar
a-Lipid fazda bulunanlar
i - α - tokoferol (E vitamini)
ii - β - karoten
b-Sıvı fazda bulunanlar: Askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferin, myoglobin, hemoglobin, ferritin, metionin, albumin, bilirubin, glutatyon
II- Eksojen Antioksidanlar (ilaçlar)
1- Ksantinoksidaz İnhibitörleri: Tungsten, allopurinol, oksipurinol, folik asit
2- NADPH Oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestetikler
3- Rekombinant Süperoksid Dismutaz
4- Endojen antioksidan aktiviteyi arttıran maddeler: Ebselen, asetilsistein
5- Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albumin
6- Demir redoks döngüsünün inhibitörleri: Desferroksamin, seruloplazmin
7- Sitokinler: Tümör nekroz factor(TNF), IL-1
8- Demir şelatörleri
III- Gıda antioksidanları
1- Butylated Hydroxytoluen(BHT)
2- Butylated Hydroxyanisone (BHA)
3- Sodyum Benzoat
4- Fe-Süperoksid Dismutaz

1.1.4.2. Antioksidanların Etki Mekanizmaları

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1)Reaktif oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Reaktif oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidlerbu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Reaktif oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir (81).

1.1.5. İnflamatuvar sitokinler

Nükleer faktör kappa B (NFκB)

NFκB immünite ve inflamasyon ile ilgili çok çeşitli genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinden sorumlu nükleer bir transkripsiyon faktörüdür. Akut pankreatit sırasında oluşan inflamatuvar yanıtta pankreatik asiner hücrelerde NFκB aktivitesinin önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. NFκB nın selektif inhibisyonu pankreastaki infalamasyonun azalmasına yol açmıştır (122, 123).

IκB

İnhibitör kappa B (IκB) inflamasyona karşı oluşan hücreyel yanıtın yayılması ile ilgili bir enzim kompleksidir. Bu kompleks NFκB sinyal transdüksiyon kaskadının bir parçasıdır. IκBα nükleer lokalizasyon sinyallerini maskeleyerek NFκB transkripsiyon faktörünü inaktive eder (127).

TNF alfa

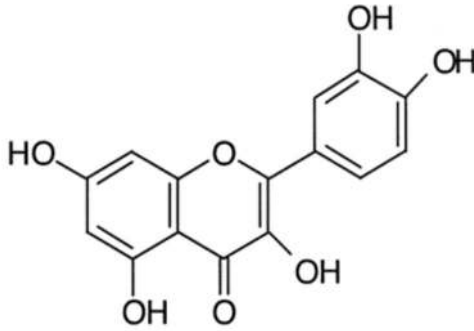
TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler akut pankreatitte erken patofizyolojik olaylarda kritik rol oynarlar. Bu sitokinler sistemik infalatuvar yanıtın tüm sonuçlarının başlangıcını ve ilerlemesini sağırlar. Akut pankreatitte hem insanda hem ratlarda IL-1β ve TNF-α düzeyleri artmıştır (124-126).

1.1.6. Quercetin

En iyi tanımlanmış flavonoidlerden biri olan quercetin (3,5,7,3',4'-pentahidroksiflavon), sebze ve meyvelerde bulunan bir bileşikdir. Başlıca elma, soğan, brokoli, çilekgiller, yeşil bezelye ve çayda bulunur. Batı diyeti yaklaşık 25 mg/gün flavonoid içerir; 16 mg/gün ile quercetin bu diyetle flavonoidlerin en büyük bileşenini oluşturur. Flavonoidler ve quercetin gıdalarda genellikle glikozid şeklinde bulunan büyük moleküllü yapılarıdır. Bu özelliklerinden dolayı barsaklarda emilmeleri zordur. Gastrointestinal sistemde serbest fenolik kısma ayrılır (82, 84). Çünkü bunların barsaktan emilebilmesi için küçük molekül ağırlıklı formlara dönüşmeleri gerekir. Barsaklarda bulunan mikroorganizmalar, flavonoid glikozidlerinin çözülmesini gerçekleştirirler. Yaklaşık %1'i bozulmadan, büyük bir kısmı ise çeşitli hidroksi aromatik asitlere dönüştürölerek böbreklerden atılır.

Quercetin'in distribüsyon yarı ömrünün 3.8 saat, eliminasyon yarı ömrünün 16.8 saat olduğu bildirilmiştir (82, 84, 85).

Quercetin, antioksidan özellikleri olan bir bitki pigmentidir. Bu pigment, kötü kolesterolün okside olmasını önleyebilir ve hücrelerin kansere dönüşmesini geciktirebilir. Ayrıca quercetin adlı madde çok güçlü bir antioksidan olup kolesterolü düşürmekte, kalp hastalıkları ve akciğer kanseri riskini azaltmaktadır. Akciğerleri ve solunum yollarını sigara ve kirli havanın etkilerinden korumaya yardımcı olduğu saptanmıştır (86).



Şekil 1. Quercetin'in kimyasal yapısı (86)

Quercetin ve diğer flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme özelliklerinin yanında antiviral, antitümoral, antialerjik, antitrombotik gibi etkileri içeren çeşitli biyolojik özellikleri vardır. Flavonoidler XO, fosfolipaz-A2, lipooksijenaz, siklooksijenaz, enzimlerinin inhibisyonu, lökosit adhezyonunun ve aktivasyonunun azaltılması, mast hücresi degranülasyonunun inhibisyonu gibi etkileriyle antiinflamatuvar özellik gösterir. Quercetin'in XO aktivitesini inhibe ettiği ve oksidatif hasarı azalttığı görülmüştür (87, 88).

Quercetin'in bir diğer özelliğide siklooksijenaz ve lipooksijenaz denilen inflamatuvar mediatörlerini inhibe etmesidir. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz genel inflamatuvar cevabı başlatan araşidonik asidin salınımına neden olurlar. Lipooksijenazı içeren nötrofiller araşidonik asitten kemotaktik bileşiklerin oluşumuna neden olurlar, aynı zamanda sitokin salınımını sağlarlar. Quercetin hem siklooksijenazı hemde lipooksijenazı inhibe eder (antiinflamatuvar etki) Bu nedenle inflamatuvar metabolitlerin oluşumunu azaltır (89, 90).

1.1.7. Resveratrol

Bir fitokimyasal olan resveratrol, ilk kez 1940 yılında *veratrum grandiflorum*'un köklerinden izole edilmiştir. Resveratrol, bitkilerde infeksiyon, sıcaklık dalgalanmaları, ultraviyole, radyasyon ve ozon gibi çevresel etkilere maruz kalındığında fitoaleksinin (bitki antibiyotiği) olarak sentezlenmektedir. Doğadaki en önemli kaynağı üzüm ve şaraptır (9).

Aromatik grup içeren birçok bileşik rezonans yapıları nedeniyle stabil radikaller oluşturarak antioksidan özellik taşımaktadır. Resveratrol içerdiği iki aromatik grup nedeniyle antioksidan aktiviteye sahip olup, oksidatif stresin yol açtığı hücre hasarını ve hastalıkları önlemekte veya geciktirmektedir (91, 92).

Hayvan deneylerinde hücre antioksidanları olan SOD, katalaz, GSH, glutatyon redüktaz (GSH-Rd), GSH-Px, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) konsantrasyonunu arttırdığı, ksantin oksidazı ve neden olduğu hücre hasarını azalttığı ve DNA hasarını önlediği gösterilmiştir (11).

Resveratrol NFκB ve aktivatör protein-1'i (AP-1) baskılayarak, proinflamatuar ajanların salınım ve sentezini inhibe etmekte ve inflammatuar cevabı baskılamaktadır (8). NFκB ve AP-1 hücre transformasyonu ve çoğalması, tümör gelişim düzenlenmesi ve apoptoziste rol almaktadır. Ayrıca proinflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin, hücre adhezyon moleküllerinin, büyüme faktörlerinin, bazı akut faz proteinlerinin ve immün reseptörlerin esas düzenleyicisi olarak çok yönlü transkripsiyon görevleri bulunmaktadır. NFκB ve AP-1 bağımsız olarak veya koordineli bir şekilde hareket ederek, inflamasyon ve hücresel çoğalma gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alan bu hedef genlerin belirlenmesini düzenlemektedir (9, 10). Gulcubuk ve ark. deneysel akut pankreatit modelinde resveratrolün NFκB, TNF alfa düzeylerinde azalma IκB düzeylerinde yükselmeyi göstermişlerdir (111). Çalışmamızda resveratrolün daha önce gösterilen bu etkilerine ek olarak quercetinle kombinasyonunun göstereceği etkiler ve yine MDA, COX-2 üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamaktayız.

Resveratrol profibrotik bir sitokin olan TGF-β inhibisyonu ile antifibrotik özelliğe de sahiptir. Resveratrolün kardiyak kas fibroblast aktivitesini proliferasyon ve diferansiasyon basamaklarında engelleyerek, kardiyak fibrozis ve kardiyak kas hipertrofisini önlediği rapor edilmiştir (93, 94).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu 05/09/2013 tarih ve 98 sayılı onayı alındıktan sonra Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde (FÜDAM) yapıldı.

Çalışmamızda kullanılan ratlar $21 \pm 2^\circ$ C oda ısısında 12 saat ışık (7:00-19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00-7:00) tutulan özel olarak yaptırılan ve hergün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Bütün gruplardaki hayvanlar deneye başlanmadan önce tartıldı. Gruplarda bulunan bütün ratlar aynı ortamda gözetim altında tutuldu. Deneyde 6-8 haftalık ortalama 150-200 gr ağırlığı olan toplam 42 adet Wistar cinsi dişi rat kullanıldı. Tüm ratlar deney öncesi bir gecelik bağlandı ve belirtilen gruplara ayrıldı. Cerulein (Sigma Aldrich C9026) -20 de muhafaza edildi, serum fizyolojik ile çözünerek ratlara uygulandı. Resveratrol DMSO da çözünerek 7,5 mcg/ml olacak şekilde ratlara uygulandı.

2.1. Çalışma Grupları

Her grupta 7 rat olmak üzere toplam 42 rattan oluşan 7 grup oluşturuldu.

Grup1 (n=7) (K): Bazal diyet uygulandı.

Grup 2 (n=7) (DMSO): İntraperitoneal 1ml DMSO (dimetil sülfoksit) uygulandı.

Grup 3 (n=7) (C): 20 mcg/kg cerulein (s.c) olarak 1 saat aralıklarla 4 kez uygulandı.

Grup 4 (n=7) (C+R): 20 mcg/kg cerulein subkutan (s.c) olarak 1 saat aralıklarla 4 kez uygulandı. Cerulein ilk dozundan önce 30 mg/kg resveratrol+DMSO intraperitoneal olarak uygulandı.

Grup 5 (n=7) (C+Q): 20 mcg/kg cerulein(s.c) olarak 1 saat aralıklarla 4 kez uygulandı. Cerulein ilk dozundan önce 50 mg/kg quercetin orogastrik sonda ile uygulandı.

Grup 6 (n=7) (C+R+Q): 20 mcg/kg cerulein subkutan (s.c) olarak 1 saat aralıklarla 4 kez uygulandı. Cerulein ilk dozundan önce 30 mg/kg resveratrol+DMSO intraperitoneal, 50 mg/kg quercetin orogastrik sonda ile uygulandı.

Deney protokolü uygulanması sırasında herhangi bir grupta ölen rat olmadı. Son cerulein dozundan 24 saat sonra ratlar anestezi altında dekapite edildi ve kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 5000 rpm’de 5 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri analiz edilinceye kadar -20 °C de saklandı. Abdomenleri açılıp pankreasları doku bütünlüğü bozulmadan çıkartıldı. Pankreasın farklı bölgelerinden doku örnekleri alınıp % 10’luk formalin solüsyonu ile tespit edildi. Aynı gün Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında parafin blokları hazırlandı.

2.2. Labratuvar İncelemeleri

Ratlardan alınan kan santrifüj edilerek alınan plazma örnekleri -20 derecede analiz yapılınca kadar bekletildi. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), amilaz, lipaz düzeyleri Siemens Advia 1800 biyokimya cihazında çalışıldı. Pankreas NF-kappa B, COX-2, TNF α , I κ B, ölçümleri sağlanan ticari kitlerle (Primer assay for rat NF-kappa B, COX-2, TNF α , I κ B Qiagen, Hilden, Germany) Real-Time PCR cihazlarında analiz edildi. Plazma ve pankreas doku MDA düzeyleri sağlanan ticari kitlerle HPLC cihazında analiz edildi.

2.3. HPLC (Yüksek Basınç/Performans Sıvı Kromatografisi) de Analiz

Lipid peroksidasyonu, membran lipid peroksidasyonunun önemli bir ürünü olan malondialdehid (MDA) oluşumu açısından Karatepe’den (117) modifiye edilerek yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC, Shimadzu, Tokyo, Japonya) yöntemiyle Shimadzu UV-Vis SPD-10 AVP detektör ve C18- ODS - 3,5 μ m, 4.6 $\times$ 250 mm kolon kullanılarak ölçüldü.

- Hareketli faz olarak 30 mM KH₂PO₄ - metanol (% 82.5 – 17.5; pH: 3.6) kullanıldı.
- Kromatogramları 250 nm’de takip edildi ve enjeksiyon hacmi 20 μ l idi.
- Akış hızı 1.2 ml/dakika olarak belirlendi.

2.4. Real Time PCR

Tablo 6. Real time PCR çalışma protokolü

Uygulama	RNA
Kit	RNeasy® Mini Kit
Örnek materyal	Pankreas dokusu
Kısa protokol ismi	Standart
Versiyon	3
Protokol adı	Pankreas doku ve hücrelerinden RNA saflaştırılması
Düzenlenebilir parametreler	Elution volümü: 30–100 µl, 10 µl lik artışlarla; varsayılan 50 µl
Gerekli yazılım sürümleri	Ürün sürümü FIW-50-001-J_FW_MB. hex ve PLC program sürümü FIW-50-002-G_PLC_MB.prs

20 mg dondurulmuş veya 10 mg stabilize veya 5×10^6 hücre 350 µl RLT tampon içinde parçalandı (başlamadan önce hücreler çözüldü). Çözünen doku mikrosantrifüj içinde tam hızda 3 dk santrifüj edildi. Santrifüje edilen doku pellete dikkat edilerek 2 ml lik temiz mikrosantrifüj tüpüne alındı. Tablo 6’da belirtilen protokole göre çalışıldı.

2.5. Histopatolojik Değerlendirme

Sakrifikasyonu takiben ratların karınları orta hat kesi ile açılarak, histopatolojik inceleme için pankreas dokuları total olarak çıkarıldı. Real time PCR ve MDA çalışılmak üzere pankreas dokusu ayırdıktan sonra kalan pankreas dokuları %10’luk tamponlanmış formalin içeren kaplara konularak patoloji laboratuvarına götürüldü. Formalinli solüsyon içinde 24 saat fikse edilen pankreas dokuları parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 4-6 µm’lik kesitler alınıp, bunlar Hemotoksilen & Eosin ve massaon trichom boyası ile boyandı. Hazırlanan kesitler uygulanan deney protokünden habersiz bir patolog tarafından ödem, hemoraji ve yağ nekrozu inflamasyon ve perivasküler hücre infiltrasyonu açısından değerlendirildi. Değerlendirme X400 büyütmede rastgele 10 alanda hücresel ödem, fokal ve diffüz tutulumuna göre asiner nekroz, odak sayısına göre hemoraji ve yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon ise inflamatuvar hücre sayısına göre derecelendirilip toplam puana göre skorlanıp sonlandırıldı (5) (Tablo. 7).

Tablo 7. Schönberg'in pankreatit skorum indeksi

Ödem
0 Ödem yok
1 İnterlobüler ödem
2 İnterlobuler ödem + intra-asiner ödem
3 Şiddetli interlobüler ve intra-asiner ödem
İnflamatuvar infiltrasyon
0 İnfiltrasyon yok
1 İntravasküler granülosit marginasyonu
2 Perivasküler granülosit infiltrasyonu
3 Tüm pankreas dokusunun diffüz infiltrasyonu
Yağ nekrozu
0 Nekroz yok
1 1-4 nekrotik hücre (her mikroskopik alanda)
2 5-10 nekrotik hücre
3 11-16 nekrotik hücre

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonucunda elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Kruskal-Wallis testi ile gruplar arasında anlamlı farklılıklar izlendi. Parametrelerin gruplar arasından değerlendirilmesinde *Paired T testi*, ikili değerlendirmelerde ise *Mann Whitney U testi* ile değerlendirme yapıldı. Ayrıca Bazı parametreler için Pearson Spearman korelasyon testleri kullanıldı. İstatistik değerlendirmeler SPSS statistic 18 programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. Labratuvar Bulguları

3.1.1. Biyokimyasal Bulgular

Kontrol grubunda amilaz ve lipaz düzeyleri normaldi. DMSO grubunda serum amilaz ve lipaz değerleri kontrol grubu ile benzerdi ($p>0,05$). Kontrol grubuna kıyasla akut pankreatit grubunda (C) amilaz ve lipaz düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Kontrol grubu ile QUE ve RES+QUE grupları arasında amilaz ve lipaz düzeyleri açısından fark izlenmedi ($p>0,05$). Quercetin tek başına ve kombine uygulandığı gruplarda amilaz ve lipazın yükselmesini önledi. RES grubunda lipaz düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi; bu grupta amilaz kontrol grubuna oranla yüksek olmasına rağmen cerulein grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Resveratrol tek başına lipaz düzeylerinin yükselmesini önledi, amilazda ise akut pankreatit grubuna kıyasla anlamlı düşüş sağladı.

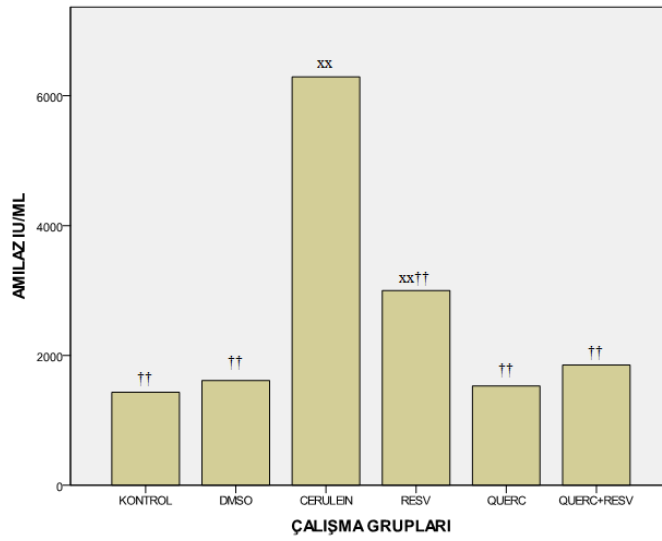
QUE ve RES+QUE gruplarında serum amilaz düzeyi RES grubuna kıyasla daha düşüktü ($p<0,05$). Lipaz düzeyleri açısından ise bu gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Biyokimyasal olarak quercetin resveratrole oranla fazla koruyucu etki gösterdi.

Tablo 8. Çalışma gruplarındas serum amilazve lipaz ortalama ve st.sapma değerleri

	Kontrol	DMSO	Cerulein	RES	QUE	RES+QUE	P
Amilaz	1431±143 ^{††}	1641±446 ^{††}	6290±1103 ^{××}	2999±639 ^{××††}	1530±789 ^{††}	1850±969 ^{††}	<0,001
Lipaz	17±1 ^{††}	16±1 ^{††}	42±9 ^{××}	25±7 [†]	19±2 ^{††}	23±4 ^{††}	<0,001

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; [×] $p<0,05$, ^{××} $p<0,01$, ^{×××} $p<0,001$

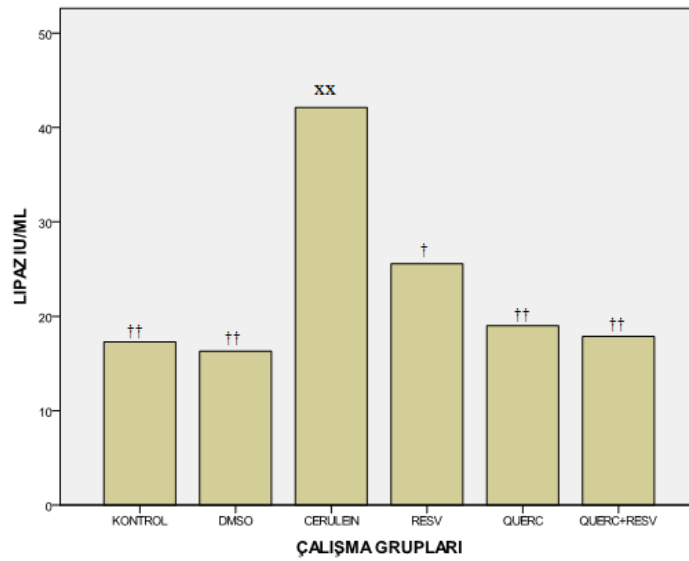
Cerulein grubu ile karşılaştırıldığında; [†] $p<0,05$, ^{††} $p<0,01$, ^{†††} $p<0,001$.



Şekil 2. Gruplara göre serum amilaz düzeyleri

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

Cerulein grubu ile karşılaştırıldığında; † $p<0.05$, †† $p<0.01$, ††† $p<0.001$.



Şekil 3. Gruplara göre serum lipaz düzeyleri

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

Cerulein grubu ile karşılaştırıldığında; † $p<0.05$, †† $p<0.01$, ††† $p<0.001$.

Gruplar arasında serum AST ve ALT düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 9. Çalışma gruplarında serum AST ve ALT ortalama ve st. sapma değerleri

	Kontrol	DMSO	Cerulein	RES	QUE	RES+QUE	P(tüm gruplar arasında)
AST	242±73	225±45	251±64	320±112	240±65	280±80	>0,05
ALT	57±15	54±6	68±18	78±25	61±14	51±9	>0,05

3.2. Dokuda MDA, TNF alfa, NFκB, IκB, COX-2 düzeyleri

Doku MDA düzeyleri:

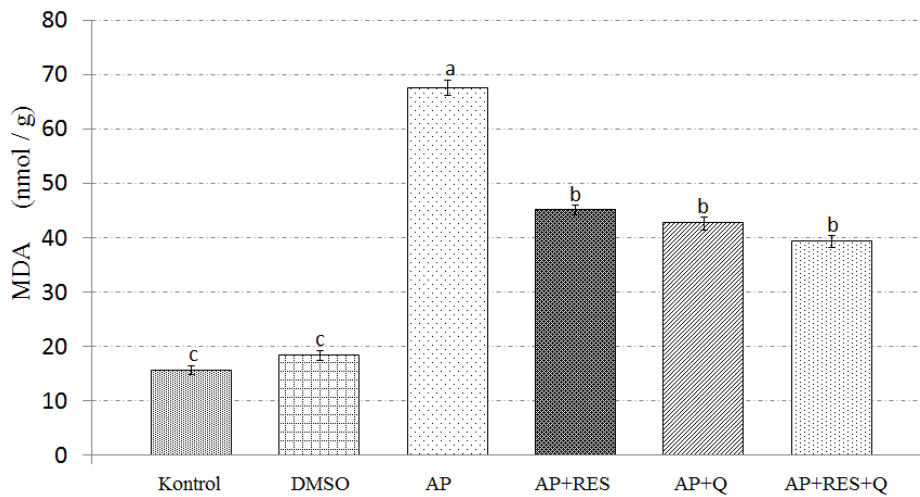
Tablo 10. Pankreas dokusunda MDA düzeyleri

Item	Kontrol	DMSO	Akutpankreatit(AP)	AP+Res	AP+Quer	AP+Res+Quer
MDA	15.6±0.8	18.4±1.5	67.6±1.4 [*]	45.1±0.7 ^{*†}	42.7±1.2 ^{*†}	39.3±1.1 ^{*†}

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^{*}p<0.05

Cerulein grubu ile karşılaştırıldığında; [†]p<0.05

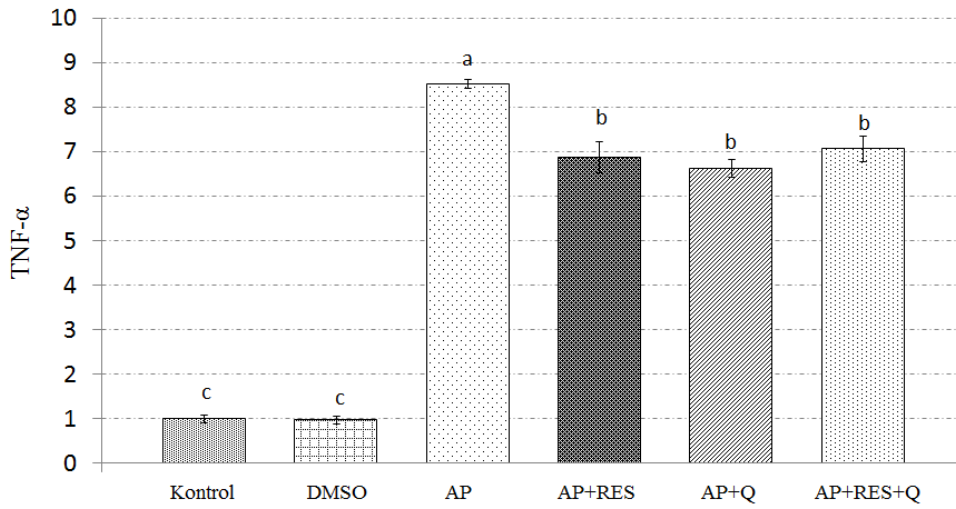
Kontrol ve DMSO grubuyla karşılaştırıldığında diğer tüm gruplarda MDA yüksek saptandı (p<0,05). En yüksek MDA değeri akut pankreatit grubunda görüldü. Tedavi gruplarında (RES, QUE, RES+QUE) MDA düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek olmasına rağmen akut pankreatit grubuna kıyasla anlamlı olarak azalmıştı (p<0,05). Resveratrol ve quercetin kombinasyonu uygulanması daha düşük MDA değeri sağlasa da istatistiksel olarak tek başına uygulandıkları gruplarla fark yoktu. (Tablo 10, Şekil 4).

**Şekil 4.** Pankreas dokusunda MDA düzeyleri

* Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Dokuda TNF alfa, NFκB, IκB, COX-2 düzeyleri:

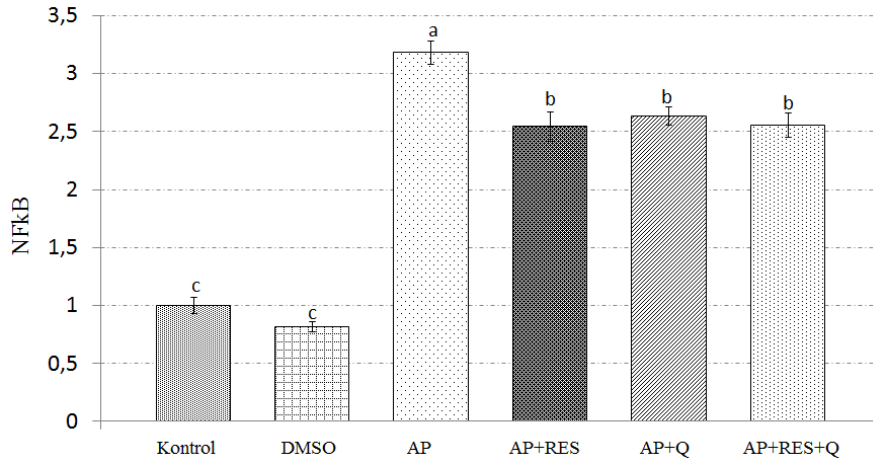
TNF alfa düzeyleri; kontrol ve DMSO gruplarında en düşüktü. Diğer tüm gruplarda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Akut pankreatit grubunda en yüksekti. RES, QUE ve her ikisinin kombine uygulandığı RES+QUE grubunda TNF alfa düzeylerinde cerulein grubuna oranla iyileşme olduğu izlendi ($p<0,05$). Her iki koruyucu maddenin kombine uygulanması daha fazla iyileşme sağlamadı, aditif etki görülmedi (Şekil 5).



Şekil 5. Pankreas dokusunda TNF alfa düzeyleri

* Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

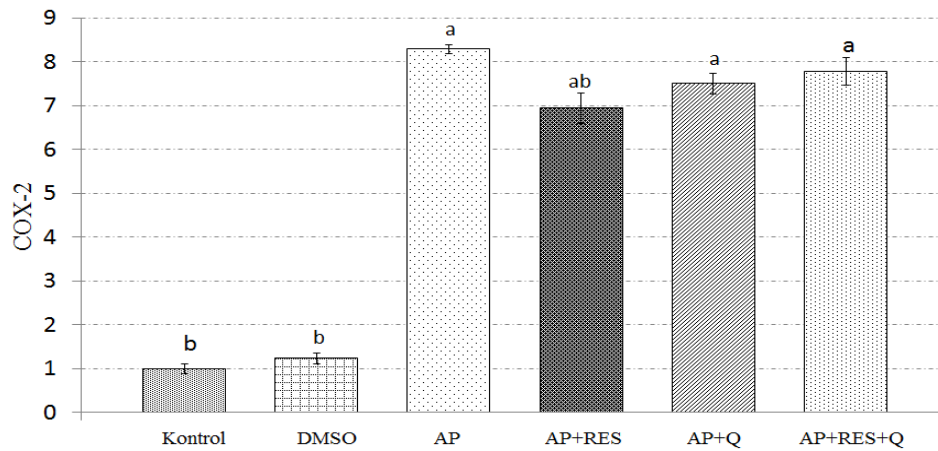
Nükleer faktör kappa B (NFκB) düzeylerine bakıldığında TNF alfa düzeyleriyle paralel sonuçlar elde edildi. Kontrol ve DMSO grupları arasında anlamlı fark izlenmedi. Kontrol grubuna kıyasla diğer tüm gruplarda NFκB anlamlı yüksek saptanırken ($p<0,05$) en yüksek değer cerulein grubunda görüldü. Resveratrol, quercetin ve kombine uygulandıkları gruplarda NFκB düzeylerinde cerulein grubuna oranla anlamlı azalma izlendi ($p<0,05$). Kombine uygulandıkları RES+QUE grubunda tek başına uygulandıkları gruplara göre daha fazla iyileşme görülmedi (Şekil 6).



Şekil 6. Pankreas dokusunda NFκB düzeyleri

* Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

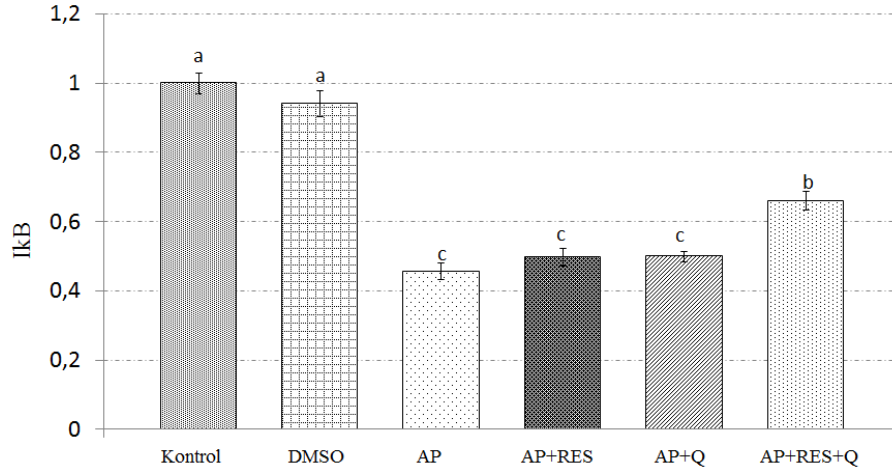
Pankreas dokusunda COX-2 düzeyleri kontrol ve DMSO gruplarına benzerdi ($p > 0,05$). Cerulein uygulanan tüm gruplarda COX-2 düzeyleri yükseldi ($p < 0,05$). Tek başına resveratrol verilen grupta COX-2 düzeylerinde akut pankreatit ve diğer tedavi gruplarına kıyasla anlamlı azalma saptandı ($p < 0,05$). Quercetin tek başına ve kombine uygulandığı gruplarda COX-2 düzeylerinde iyileşme sağlamadı (Şekil 7).



Şekil 7. Pankreas dokusunda COX-2 düzeyleri

* Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

IκB düzeyleri kontrol ve DMSO gruplarında en yüksek olarak saptanırken akut pankreatit indüklenen tüm gruplarda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$). Tek başına resveratrol ve quercetin uygulaması IκB düzeylerinde iyileşme sağlamadı. Ancak her ikisinin kombine uygulandığı RES+QUE grubunda IκB düzeyleri cerulein grubuna oranla yüksek saptandı ($p < 0,05$) (Şekil 8).



Şekil 8. Pankreas dokusunda IκB düzeyleri

* Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

3.3. Histopatolojik Bugular

Ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve yağ nekrozu olmak üzere bu parametrelere göre skorlama yapıldı (5).

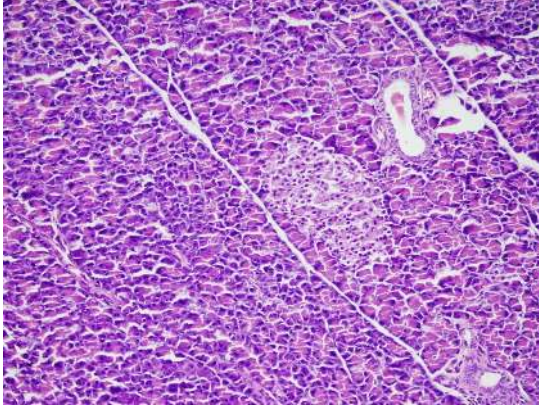
Kontrol ve DMSO grupları ile karşılaştırıldığında akut pankreatit indüklenen Cerulein, RES, QUE ve RES+QUE gruplarında total histolojik skor anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Buna karşın QUE ve RES+QUE gruplarında ödem, inflamasyon ve total histolojik skorlarda cerulein grubuna oranla anlamlı iyileşme izlendi ($p < 0,05$). Quercetin'in tek başına kombine uygulandığı gruplarda benzer skorlar elde edildi. Resveratrol ise tek başına uygulandığı RES grubunda cerulein grubuna kıyasla inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve total histolojik skoru anlamlı şekilde azalttı. Ancak ödemde azalma izlenmedi. Quercetin ile kombine uygulandığında inflamatuvar hücre infiltrasyonu kontrol grubu ile farksızdı ($p > 0,05$). Yağ nekrozu açısından baktığımızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (resim 1-6).

Tablo 11. Çalışma gruplarında histopatolojik skorlar

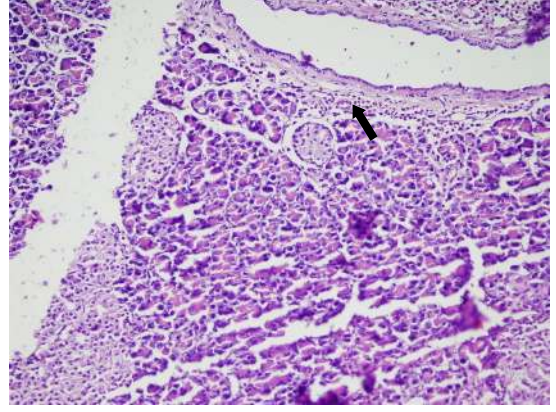
	Kontrol	DMSO	Cerulein	RES	QUE	RES+QUE	p
Ödem	0,14±0,37	0,29±0,48	1,43±0,53 ^{xx}	0,86±0,69 ^x	0,43±0,53 [†]	0,71±0,48 ^{xx†}	<0,01
İnflamasyon	0,14±0,37	0,29±0,48	2,29±0,48 ^{xx}	1,57±0,53 ^{xx†}	1,14±0,37 ^{xxx††}	1,00±0,57 ^{††}	<0,001
Yağ nekrozu	0,00±0,00	0,00±0,00	0,43±0,53	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	>0,05
Total skor	0,29±0,48	0,57±0,53	4,14±0,90 ^{xx}	2,43±1,13 ^{xx†}	1,57±0,78 ^{xxx††}	1,71±0,75 ^{xxx††}	<0,001

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^x $p < 0,05$, ^{xx} $p < 0,01$, ^{xxx} $p < 0,001$.

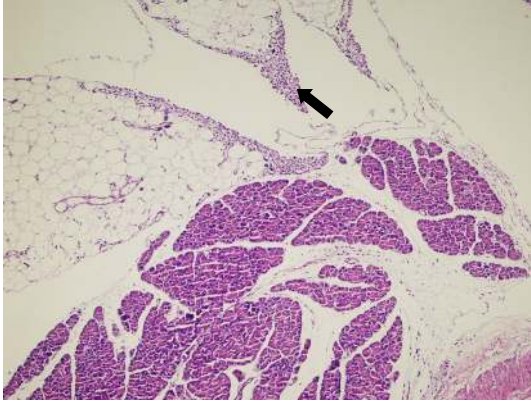
Cerulein grubu ile karşılaştırıldığında; [†] $p < 0,05$, ^{††} $p < 0,01$, ^{†††} $p < 0,001$.



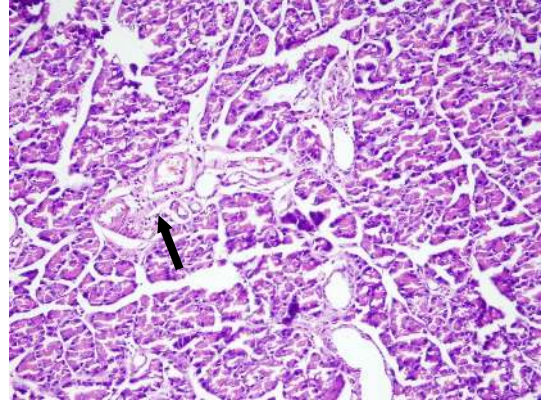
Resim 1. Normal pankreas dokusu



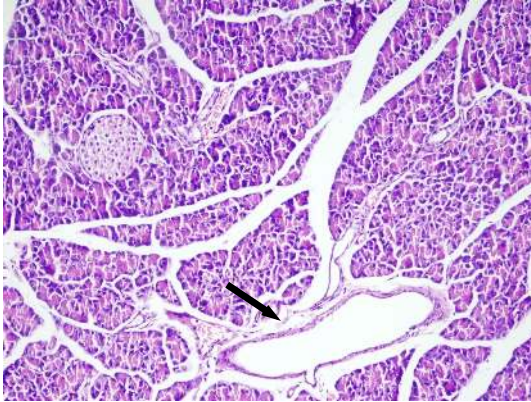
Resim 2. Grup 3' e ait (cerulein) perivasküler ve parankimal infiltrasyon alanları



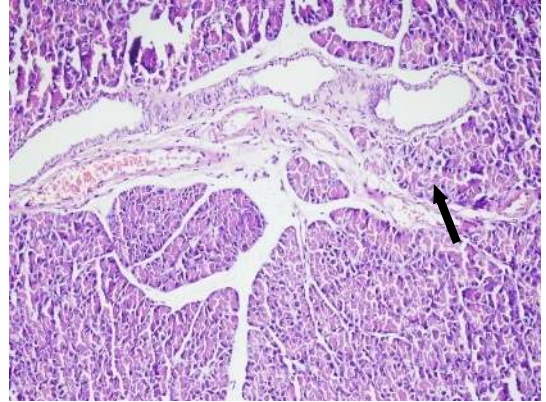
Resim 3. Grup 3' e ait (cerulein) yağ nekrozunu gösteren alan



Resim 4. Grup 4' e ait (C+RES) azalmış iltihabi infiltrasyon alanı



Resim 5. Grup 5'e ait (C+QUE)görünüm minimal perivasküler infiltrason ve ödem



Resim 6. Grup 6'a ait (C+RES+QUE) görünüm seyrek infiltrason alanları

4. TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreasın kendi enzimlerinin aktivasyonu, interstisyel sızması ve kendini sindirmesi sonucu oluşan, bakteriyel olmayan, karın ağrısı, bulantı, kusma ile kendini gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık süreci, minimal ödemden hemorajik nekroza, endokrin ve ekzokrin fonksiyonların her ikisinin de önemli oranda azaldığı fibrozise kadar değişkenlik gösteren geniş bir spektrum içerir (1).

Tanımlanmasının üzerinden çok uzun zaman geçmiş olmasına rağmen spesifik bir tedavisi bulunamamış olan akut pankreatitte standart tedavi hala destek tedavisi tabanlıdır (2).

Akut pankreatit ile ilk deneysel çalışmayı 1856 yılında Claude Bernard köpeklerin pankreas kanalına zeytinyağı vererek yapmıştır. Bu ilk çalışmadan itibaren değişik tedavi yöntemlerinin denenmesi amacıyla birçok deneysel pankreatit modeli oluşturulmuştur (3). Akut pankreatit patofizyolojisine uygun olan ve en çok tercih edilen yöntemlerden birisi sekresyonun arttırılmasıdır. Sekresyonun arttırılmasında en çok kullanılan madde ise ceruleindir (4).

Cerulein sekresyon arttırıcı etkisiyle birçok deneysel çalışmada başarı ile kullanılmıştır (5). Oddi sfinkterinde gevşeme ve safra kesesinde kontraksiyonlara neden olarak pankreas kanalına safra reflüsüne ve dolayısıyla da pankreatite yol açan bir kolesistokinin analogudur (6). İlk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (7). Strowski ve ark. (71) birer saatlik intervallerle beş kez 10 mikrogram/kg dozlarda cerulein uyguladıkları ratlarda akut ödematöz pankreatit oluşturmuşlardır. Yine literatürde ceruleinin 5 mikrogram/kg/saat iv. yoluyla 2-24 saat kullanımı akut ödematöz pankreatite neden olduğu raporlanmıştır (96, 97). Lampel ve ark. (95) ceruleini ratlara birer saatlik intervallerle 4-6 kez subkutan 20-50 mcg/kg uygulayarak çeşitli şiddetlerde akut pankreatit gerçekleştirmişlerdir. Steer ve ark. (70) birer saatlik intervallerle 5 defa subkutan 20 mcg/kg cerulein uygulayarak akut pankreatit oluşturmuşlar, pankreasların histopatolojik incelemelerinde hücresel düzeyde birçok patolojinin gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Pinhu ve ark. (121) oluşturdukları deneysel modelde 1 saatlik aralıklarla 5 kez 5 mcg/kg cerulein ile hafif akut pankreatit oluştururken 50 mcg/kg cerulein ile şiddetli akut pankreatit

oluşturmuşlardır. Çalışmamızda 1 saatlik aralıklarla 4 kez 20 mcg/kg cerulein uygulamasıyla şiddetli akut pankreatit oluşturulması amaçlanmıştır.

Litaratürde de bahsedildiği gibi subkutan veya intraperitoneal Cerulein uygulanmasından sonra maksimum pankreatik hasar 12. saatten sonra görülmektedir. Çalışmamızda cerulein ile indüklenen akut pankreatit grubunda 7 ratın tamamında akut pankreatit geliştiği hem makroskopik olarak, hem de histopatolojik olarak gözlemlendi. Bu histopatolojik değişiklikler Schönberg'in pankreatit skorlama indeksine göre değerlendirildi; ödem, inflamasyon ve yağ nekrozuna hafiften şiddetliye doğru 0 ila 3 arasında skorlar verildi (5). Bu skorların toplamına bakılarak ratların pankreasındaki hasarın şiddeti değerlendirildi.

Ceruleinin yol açtığı inflamasyon sonucu pankreas dokusu inflamasyon bölgesine göç eden nötrofil ve makrofajların ürettiği oksidatif strese maruz kalmaktadır. Nötrofil ve makrofajların oluşturduğu solunumsal patlamayla hidrojen peroksit radikalleri ve süperoksit üretimi artabilir. Bu hücrelerin yol açtığı hasar, salınan reaktif oksijen türleri yanında; nitrojen metabolitleri, sitotoksik protein, litik enzim ve sitokinlerin hücre bütünlüğünü bozmasından kaynaklanabilir (99-101).

Aromatik grup içeren birçok bileşik rezonans yapıları nedeniyle stabil radikaller oluşturarak antioksidan özellik taşımaktadır. Resveratrol içerdiği iki aromatik grup nedeniyle antioksidan aktiviteye sahip olup, oksidatif stresin yol açtığı hücre hasarını ve hastalıkları önlemekte veya geciktirmektedir (91, 92).

Quercetin ve diğer flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme özelliklerinin yanında antiviral, antitümoral, antialerjik, antitrombotik gibi etkileri içeren çeşitli biyolojik özellikleri vardır. Flavonoidler XO, fosfolipaz-A2, lipooksijenaz, siklooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu, lökosit adhezyonunun ve aktivasyonunun azaltılması, mast hücresi degranülasyonunun inhibisyonu gibi etkileriyle antiinflamatuvar özellik gösterir. Quercetin'in XO aktivitesini inhibe ettiği ve oksidatif hasarı azalttığı görülmüştür (87, 88).

Quercetin ve resveratrol antioksidan, antiinflamatuvar etkileri nedeniyle daha önce deneysel olarak akut pankreatitte kullanılmışlardır. Biz de çalışmamızda bu iki maddeyi ayrı ayrı ve kombine olarak deneysel şiddetli akut pankreatitte kullandık. Böylece hem resveratrol hem quercetin'in şiddetli akut pankreatitte koruyucu etkilerini gözlemledik, her iki maddenin etkinliğini kıyasladık ve aditif etki oluşturup

oluşturmayacaklarını değerlendirdik. Bununla birlikte MDA, TNF alfa, NFκB yanında COX-2 ve IκB gibi daha farklı farklı deneysel modellerde çalışılmış olan inflamatuvar sitokinlerin yanıtını aynı çalışmada gözlemledik.

Elman ve ark. (106) 1929 yılında akut pankreatitli hastalarda serum amilaz ölçümünün değerini tanımlamıştır. Günümüzde de en sık kullanılan tanısal testtir (105). Akut pankreatit başlangıcında serum amilaz konsantrasyonu birkaç saat içinde yükselir ve 3-5 gün içinde normale döner (107, 108). Serum lipazının büyük bir kısmı pankreas kaynaklıdır (109, 110). Lipazın en önemli avantajı amilaza göre enzim aktivitesinin uzunca bir süre yüksek olarak kalmasıdır (30).

Çalışmamızda cerulein verilen grupta akut pankreatit indüksiyonu biyokimyasal ve histopatolojik olarak başarıyla sağlandı. Quercetin verilen gruplarda amilaz ve lipaz düzeyleri kontrol grubuyla benzerdi. Resveratrol ile kontrol grubuna benzer lipaz düzeyleri elde edildi. Yine resveratrol grubunda cerulein ile indüklenen amilaz yüksekliği tam olarak önlenemese de akut pankreatit grubuna oranla amilaz düzeylerinde iyileşme sağlanmıştı. Quercetinin resveratrol ile birlikte uygulanması, tek başına verilmesine kıyasla biyokimyasal olarak daha fazla iyileşme sağlamadı. Aditif etki görülmedi. Carvalho ve ark. (104) cerulein ile indüklenen akut pankreatit modelinde koruyucu olarak quercetini farklı dozlarda kullanmış ve amilaz ve lipaz düzeylerini azalttığını görmüşlerdir. Daha önce deneysel akut pankreatitteki quercetinin kullanıldığı tek çalışma olan bu çalışmada 25,50 ve 100 mg/kg dozlarında quercetin uygulanmış ve doz artımı ile etkinliğin arttığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda 50 mg quercetin koruyucu olarak uygulanmış ve kontrol grubu ile benzer amilaz ve lipaz düzeyleri elde edilmiş olup MDA ve TNF alfa dışında akut pankreatit patogenezinde rol oynadığı düşünülen NFκB, IκB ve COX-2 üzerine de quercetini koruyucu etkileri gözlenmiştir. Szabolcs ve ark. (102) yaptıkları çalışmada resveratrolün kolesistokininin oktapeptid (CCK8) ile indüklenen deneysel akut pankreatitte amilaz biyokimyasal değişiklikleri iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da buna paralel olarak resveratrol akut pankreatit grubuna kıyasla amilaz ve lipaz düzeyinde anlamlı iyileşme sağlamıştır. Önceki çalışmalardan farklı olarak etkinliği quercetin ile kıyaslanmış ve amilaz düzeyleri göz önüne alındığında quercetin daha iyi sonuçlar vermiştir.

Çalışmada çözücü olarak kullanılan DMSO verilen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında biyokimyasal ve histopatolojik olarak herhangi bir fark gözlenmedi.

Histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde cerulein ile indüklenen akut pankreatit grubunda inflamasyon, ödem ve total histopatolojik skorlarda kontrol grubuna göre yükselme olduğu görüldü. Yağ nekrozu açısından tüm gruplarda anlamlı farklılık saptanmasa da cerulein grubunda az sayıda nekrotik hücelere rastlandı.

Kontrol grubuna kıyasla DMSO grubu dışındaki tüm grupların histolojik skorları yüksekti ancak resveratrol ve quercetin ceruleinle indüklenen akut pankreatit grubuna göre inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve total histopatolojik skoru azalttıkları izlendi. Quercetin tek başına ve kombine uygulandığı gruplarda akut pankreatit grubuna kıyasla ödem ve inflamasyonu azalttı. Resveratrol tek başına inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltmasına rağmen ödemde anlamlı iyileşme sağlamadı. Her iki maddenin birlikte uygulanması inflamatuvar hücre infiltrasyonunu daha fazla önledi.

Histopatolojik değerlendirmede quercetin daha fazla olmak üzere hem resveratrol hem quercetin akut pankreatit modelinde hastalık şiddetini azalttıkları görüldü. Biyokimyasal değerlendirmeye paralel bir şekilde quercetin resveratrole oranla daha etkin bir koruma sağladı. Li ve ark. (103) deneysel akut pankreatit modelinde 20 mg/kg resveratrolü intravenöz yolla uygulamış ve pankreatik ödemi nekrozu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığını belirtmişler. Gülçubuk ve ark. (111) ise 30 mg/kg resveratrolün doku hasarını önlemediğini gözlemişlerdir. Çalışmamızda 30 mg/kg doz resveratrol ile inflamatuvar hücre infiltrasyonunda ve total histolojik skorda azalma sağlanmıştır. Carvalho ve ark. (104) çalışmalarında 100 mg/kg quercetin ile doku hasarının önlenebildiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda 50 mg/kg dozunda quercetin uygulaması ile ödem, nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma sağlanmıştır.

Resveratrol farklı çalışmalarda deneysel akut pankreatitte I κ B düzeyinde azalmayı önlemiş, TNF alfa, NF κ B ve MDA düzeylerini azaltmıştır (103, 111). Quercetin de çeşitli çalışmalarda TNF alfa, NF κ B, COX-2 ve IFN gamma düzeylerini azaltmıştır (118-120)

Daha önce akut pankreatitte quercetin ile yapılmış olan bir çalışmada quercetin'in deneysel akut pankreatit modelinde TNF alfa ve MDA düzeylerinde iyileşme sağladığı görülmüştür (104). Resveratrolle yapılan bazı çalışmalarda resveratrol deneysel akut pankreatitte oksidatif hasar ve proinflamatuvar sitokinleri azalttığı gözlenmiştir. Li ve ark. (103) yaptıkları çalışmada serbest oksijen radikalleri sonucu oluşan hücre membranındaki lipid peroksidasyonunu önlediğini saptamıştır. Çalışmamızda hem resveratrol hem quercetin'in hem de kombine uygulanmalarının oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma sağladı.

Yapılan çeşitli çalışmalarda akut pankreatit oluşumu indüklenen gruplarda proinflamatuvar rolü olduğu bilinen TNF alfa'nın kontrol gruplarına göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (112, 113). Yaptığımız çalışmada da cerulein grubunda TNF alfa düzeyleri kontrol grubuna yüksek saptanırken hem resveratrol hem quercetin hem de kombine uygulanmaları TNF alfa düzeyini azalttı.

Diğer proinflamatuvar sitokinler gibi COX-2 de oksidatif stres ve akut pankreatit patogenezinde ve sistemik komplikasyonların oluşumunda esas bir rol alır. Yapılan bir çalışmada COX-2 inhibitörünün deneysel akut pankreatit modelinde inflamatuvar sitokinlerin düzeyini azalttığı görülmüştür (114-116). Çalışmamızda resveratrol cerulein grubuna kıyasla pankreas dokusunda COX-2 düzeylerini azalma sağladı. Quercetin tek başına ve resveratrol ile kombine uygulandığı gruplarda akut pankreatit grubuna benzer COX-2 düzeyleri saptandı.

Akut pankreatitte pankreas dokusunda NFκB ekspresyonu artmış olarak görülmüştür (112). Akut pankreatit sırasında oluşan inflamatuvar yanıtta pankreatik asiner hücrelerde NFκB aktivitesinin önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (122, 123). Cerulein ile indüklenen akut pankreatit grubunda NFκB düzeyleri artmış görüldü. Resveratrol, quercetin ve her ikisi birlikte NFκB düzeyini azalttı.

Inhibitör kappa B (IκB), NFκB sinyal transdüksiyon kaskadının bir parçasıdır. IκBα nükleer lokalizasyon sinyallerini maskeleyerek NFκB transkripsiyon faktörünü inaktive eder (127). Çalışmamızda resveratrol ve quercetin kombine uygulandıkları grupta ceruleinle akut pankreatit indüklenmesine rağmen doku IκB düzeylerinde azalmasını önleyerek inflamasyonun şiddetini azalttı. Gulcubuk ve ark. (111) deneysel akut pankreatit modelinde resveratrolün IκB düzeylerinde ise

yükselme sağladığını gözlemişlerdir; çalışmamızda quercetin'in de İkB düzeyinin yükselmesine katkıda bulunduğu gözlemlendi.

Bu çalışma sonrasında hem resveratrolün hem quercetin'in akut pankreatitin şiddetini azaltmada etkili oldukları saptanmıştır. Mortalitesi yüksek ve tedavisi tam olarak açıklanamamış şiddetli akut pankreatitte etkileri gerek uygulama dozu gerek uygulama yolu ve zamanı açısından sonraki çalışmalara ışık tutabileceğini, akut pankreatitin erken dönemlerinde ya da profilaksiste olumlu sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak quercetin biyokimyasal olarak akut pankreatit gelişimini önledi. Histolojik olarak resveratrole oranla daha etkin bir koruyuculuk sağladı. Her iki madde de proinflatuar sitokin düzeylerini ve pankreatit şiddetini azalttılar. İkB düzeylerinde iyileşme sağlamaları dışında her iki maddenin kombine uygulanmaları tek başına quercetin uygulanan gruba oranla daha fazla koruyucu etki göstermedi. Resveratrol ve quercetin'in farklı dozları arasındaki etkinlik farkları, erken ve geç uygulama arasındaki farkların değerlendirilmesi ve bu maddelerin klinikte kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Sayek İ. Temel Cerrahi İstanbul 3. Baskı, Güneş Kitabevi, 2004: 1409-1417.
2. Barlas A, Cevik H, Arbak S, Bangir D, Sener G, Yegen C, Yegen BC. Melatonin protects against pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats: role of neutrophils. J Pineal Res 2004; 37: 267-275.
3. Banerjee AK, Galloway S, Kingsnorth AN. Experimental models of acute pancreatitis: review. Br J Surg 1994; 81: 1096-1103.
4. Gorelick FS, Adler G, Kern HF. Cerulein-induced pancreatitis. The pancreas, biology, pathobiology and disease. 2 nd ed. New York: Raven 1993; 501-552.
5. Schöenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M, Melzner I, et al. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. Gut 1990; 31: 1138-1143.
6. Manuel A, Manso PD, Jose I, San R. Caerulein induced acute pancreatitis in the rat. Dig Dis Sci 1992; 37: 364-368.
7. Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. Virchows Arch Path Anat Histol 1977; 373: 97-117.
8. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. J Immunol 2000; 164: 6509-6519.
9. Sovak M. Grape Extract, Resveratrol, and Its Analogs: a review. J Med Food 2001; 4: 93-105.
10. Nam NH. Naturally occurring NF-kappa B inhibitors. Mini Rev Med Chem 2006; 6: 945-951.
11. Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. Pharmacol Res 2006; 53: 6-15.
12. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. Gut 1985; 6: 724-729.

13. Schaffner F. Severe hypertension and back pain in a young girl. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1959; 26: 207-219.
14. Sinclair MT, McCarthy A, McKay C. The increasing incidence and high early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland over the last 10 years. *Gastroenterology* 1997; 112: 482.
15. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 322-326.
16. Reber HA, Way LW. *Pancreas. Current surgical diagnosis and treatment. Textbook* 8. edition, Lawrence W. Way, 1988: 517-530.
17. Banks PA, Freeman ML, Practice G. Parameters Committee of the American College of Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400.
18. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2: 201-205.
19. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
20. Imrie CW, Benjamim IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, Blumgart LH. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65: 337-341.
21. Bradley EL, Gonzalez AC, Clements JL Jr. Acute pancreatic pseudocysts: incidence and implications. *Ann Surg* 1976; 184: 734-737.
22. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 899-903.
23. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology* 2003; 3: 102-110.
24. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 2000; 28: 91-95.
25. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1005-1018.

26. Luthen R, Niederau C, Niederau M, Ferrell LD, Grendell JH. Influence of ductal pressure and infusates on activity and subcellular distribution of lysosomal enzymes in the rat pancreas. *Gastroenterology* 1995; 109: 573-581.
27. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua PS, Zhang Y, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996; 110: 1975-1980.
28. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-145.
29. Gorry MC, Ghabaizedeh D, Furey W, Gates LK Jr, Preston RA, Aston CE, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1063-1068.
30. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-216.
31. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 104: 853-861.
32. El O. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12: 182.
33. Runzi M, Saluja A, Lerch MM, Dawra R, Nishino H, Steer ML. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: an experimental study in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 105: 157-164.
34. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol* 1991; 9 : 31-38.
35. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 1990; 77: 1205-1210.
36. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219: 20-23.

37. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 401-410.
38. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988; 3: 105-112.
39. Sweiry JH, Mann GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219: 10-15.
40. A K. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 1.
41. Potts JR. 3rd, Acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1988; 68: 281-299.
42. Steer ML. Classification and pathogenesis of pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 467-480.
43. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974; 290: 484-487.
44. Bradley EL, Zeppa RB. The Pancreas in textbook of surgery DC. Sabiston (Ed). WB Saunders Co, Igaku-Shoin 13 th Edition, 1986; 1: 1170 -1187.
45. Nguyen BLT, Thompson JS, Edney JA. Influence of the etiology of pancreatitis on the natural history of pancreatic pseudocysts. *Am J Surg* 1991; 162: 527-530.
46. Schaffner F, Popper H. Diseases of the liver. Morphology. *N Y State J Med* 1961; 61: 3097-3101.
47. Schaffner F, Popper H. Electron microscopic studies of normal and proliferated bile ductules. *Am J Pathol* 1961; 38: 393-410.
48. Buchler MW, Friess H, Malfertheiner P, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992; 103: 1902-1908.
49. Marshall JB. Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1185-1198.
50. Vivek VG, Dawe DW, Julio M. A new index that distinguishes acute episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101:1361-1366.
51. Bloom SR, Polak JM. Somatostatin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 288-290.
52. Malfertheiner P, Kemmer TP. Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 97-100.

53. Leese T, Shaw D, Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted? *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70: 227-232.
54. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990; 77: 1260-1264.
55. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; 14: 1-8.
56. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 265-270.
57. Dragonetti GC, Licht H, Rubin W. Pancreatitis. Evaluation and treatment. *Prim Care* 1996; 23: 525-534.
58. Jenkins SA, Berein A. Review article: the relative effectiveness of somatostatin and octreotide therapy in pancreatic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 349-361.
59. Yılmaz U. *Yogun Bakım Sorunları ve Tedavileri*. 2th ed, 1991.
60. Sayek I (ed). *Pankreatit. Temel Cerrahi*. 3 th ed. Ankara: Güneş Kitabevi 2004: 1414-1417.
61. Irving A. Acute pancreatitis. *Anesth Clin North Am* 1997; 56: 1224-1228.
62. McCutcheon AD. Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 1964; 5: 260-265.
63. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-deficient diet. *Am J Pathol* 1975; 79: 465-480.
64. Page BJ, Toid DF, Müller CJF, Mattysen J, Lyners R. An immunocytochemical profile of the endocrine pancreas using an occlusive duct ligation model. *JOP* 2000; 1: 191-203.
65. McCutcheon AD, Race D. Experimental pancreatitis a possible etiology of postoperative pancreatitis. *Ann Surg* 1962; 155: 523-531.
66. Reber HA, Roberts C, Way LW. The pancreatic duct mucosal barrier. *Am J Surg* 1979; 137: 128-134.

67. Liu Q, Djuricin G, Nathan C, Gattuso P, Weinstein RA, Prinz RA. The effect of epidermal growth factor on the septic complications of acute pancreatitis. *J Surg Res* 1997; 69: 171-177.
68. Watanabe O, Baccino M, Steer ML, Meldorasi J. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol* 1984; 246: 457-467.
69. Saito I, Hashimoto S, Saluja A, Steer ML, Meldosi J. Intracellular transport of pancreatic zymogens during caerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* 1987; 253: 517-526.
70. Steer ML, Meldosi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med* 1987; 316: 144-150.
71. Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F. Cerulein induced pancreatitis increase mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *Am J Physiol* 1997; 273: 937-945.
72. Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990; 31: 1138-1143.
73. Lespine J. Use of fluoroscopy in dentistry. *Inf Dent* 1953; 35: 259-261.
74. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR. Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull* 1993; 49: 506-522.
75. Young SG, Parthasarathy S. Why are low-density lipoproteins atherogenic? *West J Med* 1994; 160: 153-164.
76. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
77. Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Fatma A. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2004; 202: 227-235.
78. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1-40.

79. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-493.
80. Akkuş I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Yayınları, 1995; 1: 3-95.
81. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15.
82. Nijveldt R.J, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 418-425.
83. Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews* 2000; 52: 673-751.
84. Tanakol R. Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 347-357.
85. Schroeter H, Spencer JP, Rice-Evans C. Current status of the potential role of flavonoids in neuroprotection. Critical reviews of oxidative stress and aging: advances in basic science, diagnostics and intervent, Cutler RG, Rodriguez H, Vol. I, World Scientific Publis Singapore 2003; 137.
86. Ergüzel ET. Quercetin (3,3',4',5,7- pentahidroksiflavon)'in Bakır (II) ve Çinko (II) Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Tayini. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2006.
87. Y A. İntestinal iskemi Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde Alfa Lipoik Asit Ve Quersetin'in Koruyucu etkilerinin Araştırılması Uzmanlık Tezi, K.Maraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı, 2009.
88. Karadağ R. *Chemical Analysis* 2003; 48: 931-937.
89. Kahraman A. Ultraviyole A (UVA) Işığının Oluşturduğu Oksidatif Stres Üzerinde Quercetin'in Rolü. Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya, Doktora Tezi, Eskişehir. 1998.
90. Kahraman A, Serteser M, Köken T. Flavonoidler. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2002; 3: 01-08.
91. King RE, Bomser JA, Min DB. Bioactivity of resveratrol. *Compreh Rev Food Sci Food Safety* 2006; 65-70.

92. Goldberg TE, Karson CN, Leleszi JP, Weinberger DR. Intellectual impairment in adolescent psychosis. A controlled psychometric study. *Schizophr Res* 1988; 1: 261-266.
93. Chavez E, Reyes-Gordillo K, Segovia J, Shibayama M, Tsutsumi V, Vergara P, et al. Resveratrol prevents fibrosis, NF-kappaB activation and TGF-beta increases induced by chronic CCl4 treatment in rats. *J Appl Toxicol* 2008; 28: 35-43.
94. Olson ER, Naugle JE, Zhang X, Bomser JA, Meszaros JG. Inhibition of cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation by resveratrol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 1131-1138.
95. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 154-156.
96. Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klin Deney Cerrah Derg* 1997; 5: 185-198.
97. Watanabe O, Baccino FM., Steer ML, Meldolesi J. Supramaximal cerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic aciner cell: Early morphological changes during development of acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1984; 246: 457-467.
98. Saito I, Hashimoto S, Saluja A, Steer ML, Meldosi J. Intracellular transport of pancreatic zymogens during cerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* 1987; 251: 517-526.
99. Bitiren M, Karakılçık AZ, Zerin M, Ozardali I, Selek S, Nazligül Y et al. Protective effects of selenium and vitamin E combination on experimental colitis in blood plasma and colon rats. *Biol Trace Elem Res* 2012; 136: 87-95.
100. Hogan JS, Smith KL, Weiss WP, Todhunter DA, Schockey WL. Relationships among vitamin E, selenium and bovine blood neutrophils. *J Dairy Sci* 1990; 73: 2372-2378.
101. Ademoğlu E, Erbil Y, Tam B, Barbaros U, İlhan E, Olgac V, et al. Do vitamin E and selenium have beneficial effects on trinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 102-108.
102. Szabolcs A, Varga IS, Varga C, Berkó A, Kaszaki J, Letoha T, et al. Beneficial effect of resveratrol on cholecystokinin-induced experimental pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 2006; 532: 187-193.

103. Li ZD, Ma QY, Wang CA. Effect of resveratrol on pancreatic oxygen free radicals in rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 137-140.
104. Carvalho KM, Morais TC, de Melo TS, de Castro Brito GA, de Andrade GM, Rao VS, Santos FA. , The natural flavonoid quercetin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1534-1539.
105. Smotkin J, Tenner S. Laborataory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 459-462.
106. Elman R, Graham EA. Value of blood amylase estimation in the diagnosis of pancreatic disease; clinical study. *Arch Surg* 1929; 19: 943-946.
107. Stefanini P, Ermini M, Carboni M. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1965; 110: 866-869.
108. Warshaw AL, Bellini C, Lesser PB. İnhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia. *Ann Surg* 1975; 182: 72-76.
109. Eckfeldt JH, Levitt MD. Diagnostic enzymes for pancreatic disease. *Clin Lab Med* 1989; 9: 731-734.
110. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 1234-1238.
111. Gulcubuk A, Haktanir D, Cakiris A, Ustek D, Guzel O, Erturk M et. al. The effects of resveratrol on tissue injury, oxidative damage, and pro-inflammatory cytokines in an experimentalmodel of acute pancreatitis. *J Physiol Biochem* 2014; 70: 397-406.
112. Huang L, Cao J. The protective effects of Shen-Fu injection on experimental acute pancreatitis in a rat model. *Oxid Med Cell Longev* 2014; Article ID: 248786
113. Wang XY, Tang QQ, Zhang JL, Fang MY, Li YX. Effect of SB203580 on pathologic change of pancreatic tissue and expression of TNF- α and IL-1 β in rats with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 338-343
114. Sweiri JH, Mann GE. Role of the oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219: 10-15

115. Ethridge RT, Chung DH, Slogoff M, Ehlers RA, Hellmich MR, Rajaraman S, et al. Cyclooxygenase-2 gene disruption attenuates the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 2002; 123: 1311-1322.
116. de Almeida JL, Jukemura J, Coelho AM, Patzina RA, Machado MC, da Cunha JE. Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2006; 61: 301-306
117. Karatepe M. Simultaneous determination of ascorbic acid and free malondialdehyde in human serum by HPLC/UV. *LC-GC North America* 2004; 22: 362–365.
118. Crespo I, García-Mediavilla MV, Gutiérrez B, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ, González-Gallego J. A comparison of the effects of kaempferol and quercetin on cytokine-induced pro-inflammatory status of cultured human endothelial cells. *Br J Nutr* 2008; 100: 968-976.
119. Kahraman A, Çakar H, Köken T. The protective effect of quercetin on long-term alcohol consumption-induced oxidative stress. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 2789-2794.
120. Wu TC, Huang SY, Chan ST, Liao JW, Yeh SL. Combination of β -carotene and quercetin against benzo[a]pyrene-induced pro-inflammatory reaction accompanied by the regulation of antioxidant enzyme activity and NF- κ B translocation in Mongolian gerbils. *Eur J Nutr*. 2014.
121. Pinhu L, Qin Y, Xiong B, You Y, Li J, Sooranna SR. Overexpression of Fas and FasL Is Associated with Infectious Complications and Severity of Experimental Severe Acute Pancreatitis by Promoting Apoptosis of Lymphocytes. *Inflammation* 2014
122. Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF- κ B activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology* 2002; 122: 448–457.
123. Ethridge RT, Hashimoto K, Chung DH, Ehlers RA, Rajaraman S, Evers BM. Selective inhibition of NF- κ B attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons* 2002; 195: 497–505.

124. Escobar J, Pereda J, Arduini A. Cross-talk between oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in acute pancreatitis: a key role for protein phosphatases. *Current Pharmaceutical Design* 2009;15: 3027–3042.
125. Jaworek J, Konturek SJ, Leja-Szpak A. Role of endogenous melatonin and its MT2 receptor in the modulation of caerulein-induced pancreatitis in the rat. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2002; 53: 791–804.
126. Cao J, Liu Q. Protective effects of sivelestat in a caerulein-induced rat acute pancreatitis model. *Inflammation* 2013; 36: 1348–1356.
127. Karin M. NF-kappaB as a critical link between inflammation and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: 141

6. ÖZGEÇMİŞ

Ben Mehmet ASOĞLU 1985 yılında Şanlıurfa'da doğdum. İlköğrenimimi Şanlıurfa Şehitlik ve sonrasında Profilo İlköğretim Okullarında tamamlayıp 1995 yılından itibaren Şanlıurfa Anadolu Lisesinde öğrenimime devam ettim. 2003 yılında liseden mezun olup Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde okumaya hak kazandım. Tıp Fakültesini 2009 yılında tamamlayıp Şanlıurfa Merkez Süleymaniye Sağlık Ocağına atandım. 2009 yılı sonu itibariyle Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Dört yıla yakın bir süredir aynı birimde eğitimimi tamamlamak üzere çalışmaya devam etmekteyim.