



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**SIÇANLARDA L-ARGİNİN İLE İNDÜKLENEN AKUT
PANKREATİT MODELİNDE KURKUMİN'İN
ANTİ-İNFLAMATUAR ETKİNLİĞİ**

AYBALA TAZE OĞLU

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

DOÇ. DR. YAŞAR ÖZDENKAYA

İSTANBUL 2021

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)
Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik
Tez Sahibi : Aybala TAZEÖĞLU
Tez Başlığı : Sıçanlarda L-arginin ile indüklenen akut pankreatit
modelinde kurkumin'in anti-inflamatuar etkinliği
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 22.06.2021

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Doç.Dr. Yaşar ÖZDENKAYA

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Gülgün ERSOY

İstanbul Medipol Üniversitesi

Doç.Dr. Nihal BÜYÜKUSLU

İstanbul Medipol Üniversitesi

Doç.Dr. Indrani KALKAN

İstanbul Aydın Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Nazlı BATAR

Kültür Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun
...../...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil
yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ETİK İLKE VE BEYANLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Aybalı TAZEOĞLU

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında ve bu çalışmanın yürütülmesinde her zaman bilgi, tecrübe ve emeklerini esirgemeyen, özveri, sabır ve sevgi ile en büyük desteği veren değerli danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Yaşar ÖZDENKAYA'ya,

Lisansüstü eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve imkanlarını hiçbir zaman esirgemeyen, engin tecrübeleriyle yol gösteren sayın Prof. Dr. Gülgün ERSOY, sayın Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU ve sayın Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU'ya,

Akademik anlamda desteklerini her daim hissettiğim değerleri hocalarım sayın Prof. Dr. Alpaslan DAYANGAÇ'a sayın Prof. Dr. Zeynep ULUKANLI'ya

Destekleri ile beni motive eden Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümündeki değerli hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu süreçte de beni hep yüreklendiren ve destekleyen canım ailem; babam Fevzi KARABORAN'a, annem Gönül KARABORAN'a, ablam Çiğdem KENDİRCİ, abim Bülent KENDİRCİ ve yeğenlerim Demet, Sezai, Çiğdem KENDİRCİ'ye

Hayalim olan bu yolda bana her zaman destek olan ve hayatıma girdiği ilk günden itibaren her anımı anlamlı kılan, bana her konuda katkıda bulunan, sevgisini, desteğini hiç esirgemeyen eşim Dr. Deniz TAZEYOĞLU'na

Sonsuz teşekkür ederim...

Aybala TAZEYOĞLU

İTHAF

*Bu tezi ve tüm başarılarımı canım babam
Dt.Fevzi KARABORAN'a ve
biricik oğlum Fevzi TAZEÖĞLU'na
ithaf ediyorum.*

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
ETİK İLKE VE BEYANLARA UYGUNLUK BEYANI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İTHAF	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1.Pankreasın Yapısı ve Akut Pankreatit	5
4.1.1. Tarihçe	5
4.1.2. Pankreas embriyolojisi.....	5
4.1.2. Pankreas anatomisi	6
4.1.3. Sıçan pankreas anatomisi.....	6
4.1.4. Pankreas histolojisi	6
4.1.5. Pankreas kanalları	7
4.1.6. Pankreas fizyolojisi.....	7
4.2. Akut Pankreatit.....	9
4.2.1. Tanı	9
4.2.2. Etiyoloji ve epidomiyoloji	10
4.2.3. Patofizyoloji.....	11
4.2.4. Klinik sınıflandırma	13
4.2.5. Kliniği ve tanısı.....	13
4.2.6. Tanı testleri	15
4.2.7. Prognoz	18
4.2.8. Tedavi	18

4.2.9. Komplikasyonlar.....	20
4.2.10. Deneysel akut pankreatit modelleri	21
4.2.11 Akut pankreatitte inflamatuvar biyobelirteçler.....	22
4.3. Kurkumin.....	26
4.3.1. Kurkuminin kimyasal özellikleri	27
4.3.2. Kurkuminin etki mekanizması ve insan sağlığına etkisi	27
4.3.3. Kurkumin ve Akut Pankreatit.....	34
5. MATERYAL VE METOD.....	35
5.1. Deney Hayvanlarının Temini, Beslenme ve Barınma Durumları	35
5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	35
5.3. Deney Modelinin Uygulanması.....	35
5.4. Sıçanlardan kan ve doku örneklerinin alınması	38
5.4.1. Doku örneklerinin alınması	38
5.4.2. Kan örneklerinin alınması.....	38
5.5. Biyokimya Analizleri	39
5.6. Histopatolojik İnceleme	40
5.7. İstatiksel Değerlendirme.....	41
5.7.1. Power Analizi	41
5.7.2. Veri Toplama Araçlarının Değerlendirilmesi	41
6. BULGULAR.....	43
6.1. Ağırlık Değişimlerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi.....	43
6.2. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları	44
6.2.1. Gruplara Göre Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırması	44
6.2.2. Grupların Laboratuvar Sonuçlarına Göre İkili Karşılaştırması	44
6.3.1. Sıçanların histopatolojik değerlendirme sonuçları ve dağılımı	49
6.4. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları.....	51
6.4.1. Gruplara göre histopatolojik sonuçların karşılaştırması	51
6.4.2. Grupların histopatolojik sonuçlara göre ikili karşılaştırması.....	51
7. TARTIŞMA.....	57
9. KAYNAKLAR	67
10. ETİK KURUL KARARI.....	82
11. ÖZGEÇMİŞ.....	84

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AP: Akut pankreatit

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)

ATT : Anti-tüberküloz tedavisi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CAT: Katalaz

CRP: C-reaktif protein

ERCP: Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography (Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi)

GPx: Glutasyon peroksidaz

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

JAK-STAT: Janus kinaz / sinyal dönüştürücüleri, transkripsiyon aktivatörleri

MODS: Multi-organ disfonksiyon sendromu

MRI: Magnetik rezonans görüntüleme

NF- Kb : Nuclear Factor kappa B

PKB: Protein kinaz B

SAP: Şiddetli akut pankreatit

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SOD: Süperoksit dismutaz

SOR: Serbest oksijen radikali

TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor) beta

TNF-α: Tümör nekrotizan faktör – alfa

USG: Ultrasonografi

ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 4.3.2.2.1. Kurkumin, inflamatuvar sitokinler üzerine etkisi.....	29
Şekil 6.2.2.1. Grupların amilaz ve lipaz değerlerinin ortalaması.....	47
Şekil 6.2.2.2. Grupların CRP değerlerinin ortalaması	47
Şekil 6.2.2.3. Grupların IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerlerinin ortalaması.....	48
Şekil 6.2.2.4. Grupların IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerlerinin dağılımı	48
Resim 5.3.1. Deney hayvanlarının hazırlanması	36
Resim 6.1. Deneysel AP modelinde pankreasın makrostomik görüntüsü.....	43
Resim 6.3.1.1. Düzenli yapıda pankreas dokusu (HE, 100X büyütme, Grup 1).....	54
Resim 6.3.1.2. İnterlobüler ödem (HE, 100x, Grup 3)	54
Resim 6.3.1.3. İnteralobuler hemoraji (HE, 100X büyütme, Grup 3).....	55
Resim 6.3.1.4. Yağ nekrozu (HE, 100X büyütme, Grup 3)	55
Resim 6.3.1.5. İnterlobuler ödem ve intralobuler polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (HE, 100X büyütme, Grup 3 AP grubu).....	56
Resim 6.1.3.6. İnterlobuler polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (HE, 400X büyütme, Grup 3)	56

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.2.2.1. Akut pankreatit nedenleri	11
Tablo 4.2.4.1. Akut pankreatit klinik sınıflandırılması	13
Tablo 4.2.10.1. Deneysel akut pankreatit modelleri.....	21
Tablo 5.3.1. Deneyin modelinin uygulanması.....	37
Tablo 5.3.2. Gruplara verilen ilaçlar ve uygulanma tekniği.....	37
Tablo 5.5.1. ELISA işlem basamakları	40
Tablo 5.6.1. Schmidt skorlama kriterleri.....	42
Tablo 6.1.1. Grupların ağırlık ortalaması ve ağırlık ortalamasına göre ikili karşılaştırılması	43
Tablo 6.2.1.1. Gruplara göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	44
Tablo 6.2.2.1. Grupların laboratuvar sonuçlarına göre ikili karşılaştırılması	46
Tablo 6.3.1.1. Sıçanların histopatolojik değerlendirme sonuçları ve dağılımı.....	50
Tablo 6.3.1.2. Gruplara göre histopatolojik sonuçların karşılaştırılması.....	51
Tablo 6.4.2.1. Grupların histopatolojik sonuçlara göre ikili karşılaştırılması.....	53

1.ÖZET

SIÇANLARDA L-ARGINİN İLE İNDÜKLENEN AKUT PANKREATİT MODELİNDE KURKUMİN'İN ANTI-İNFLAMATUAR ETKİNLİĞİ

Akut pankreatit (AP); farklı etiyolojik faktörler ile aktifleşen sindirim enzimlerinin pankreas dokusunu sindirmeye başlaması ve enflamasyonun oluşması ile karakterize bir patolojidir. Hastaların yaklaşık %80'i komplikasyonsuz iyileşirken, %20'si şiddetli lokal ve sistemik hasar geliştirir. Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerin (SOR) oluşumunu önleme, detoksifiye etme, SOR'u temizleme ve oluşan enflamasyonu engelleme işlevi gösterdiği için AP tedavisinde kullanılmaları düşünülmektedir. Kurkumin, Curcuma longa bitkisinde bulunan başlıca curcuminoidlerden birini oluşturur. Asya'da geleneksel bir ilaç olarak gastrointestinal sistem hastalıklarını tedavi etmek için de kullanılmıştır. Kurkumin'in hastalıkların önlenmesi ve tedavisi amacıyla moleküler hedeflerin patogenezinde etkili olduğu belirtilmektedir. Çalışmada; 12 haftalık, 285-320 g ağırlığında, 40 adet Sprague Dawley albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 5 gruba ayrıldı kontrol gurubu (grup 1), kurkumin grubu (grup 2), AP grubu (grup 3), düşük doz kurkumin grubu (grup 4; 100 mg/kg) ve yüksek doz kurkumin grubu (grup 5; 200mg/kg). Deneysel pankreatit modeli 5 g/kg L-arginin ile oluşturulduktan 72 saat sonra laboratuvar ve histopatolojik inceleme yapıldı. Amilaz, lipaz, IL-1 β , IL-6, TNF-alfa ve CRP ortalamaları kayıt edildi. Amilaz ve lipaz AP grubunda daha yüksekti (p<0,001). AP gruplarında CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ortalamaları kurkumin gruplarına göre daha yüksek bulundu. Histopatolojik incelemede AP grubunun pankreatit skoru kurkumin gruplarına göre daha yüksekti (p<0,001). Düşük doz ve yüksek doz arasında fark bulunmadı. Sonuç olarak, AP'de kurkuminin tedavide etkin olduğu gösterildi; ancak yüksek doz kurkumin düşük doza göre inflamatuvar yanıtta daha etkili olurken, histopatolojik sonuçlarda benzer etki gösterdi.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, Kurkumin, Pankreatit, Sitokinle

2.ABSTRACT

ANTI-INFLAMMATORY EFFICACY OF CURCUMIN IN L-ARGININE-INDUCED ACUTE PANCREATITIS MODEL IN RATS

Acute pancreatitis (AP); It is a pathology characterized by the digestion of the pancreatic tissue by digestive enzymes activated by different etiological factors and inflammation. Approximately 80% of patients recover without complications, while 20% develop severe local and systemic damage. Antioxidants are considered to be used in AP treatment because they function to prevent the formation of free oxygen radicals (FOR), detoxify, cleanse FOR, and prevent inflammation. Curcumin is one of the major curcuminoids found in the *Curcuma longa* plant. It has also been used as a traditional medicine in Asia to treat diseases of the gastrointestinal tract. It is stated that curcumin is effective in the pathogenesis of molecular targets for the prevention and treatment of diseases. In the study; forty Sprague Dawley albino male rats, 12 weeks old, weighing 285-320 grams, were used. The rats were divided into 5 groups: control group (group 1), curcumin group (group 2), AP group (group 3), low dose curcumin group (group 4; 100 mg / kg) and high dose curcumin group (group 5; 200mg / kg). Laboratory and histopathological examination was performed 72 hours after the experimental pancreatitis model was created with 5 g / kg L-arginine. Amylase, lipase, IL-1 β , IL-6, TNF-alpha and CRP averages were recorded. Amylase and lipase were higher in AP group. CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6 averages were higher in AP groups than in curcumin groups. In histopathological examination, the pancreatitis score of the AP group was higher than the curcumin groups. There was no difference between low dose and high dose. As a result, curcumin has been shown to be effective in treatment in AP; however, higher dose curcumin was more effective in inflammatory response than lower dose, while it showed similar effect in histopathological results.

Keywords: Curcumin, Cytokines, Inflammation, Pancreatitis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP); normalde inaktif bulunan fakat farklı etyolojik faktörler ile (safra yolu hastalıkları, alkol, travma, enfeksiyöz nedenler, vb.) aktifleşen sindirim enzimlerinin pankreas dokusunu ve çevre dokuları sindirmeye başlaması ve inflamasyonun yaygın olarak oluşması ile karakterize ve çok sık gözlenen bir patolojidir (1,2).

Mevcut kılavuzlar, hastalığın nedenlerinin olabildiğince erken belirlenmesini önermektedir (3). Safra taşları (%45) ve kronik alkol kullanımını (%20), gelişmiş ülkelerde AP'in en sık görülen nedenleridir (4). AP, yüksek gelirli ülkelerde yılda 100.000 kişi başına 34 insidansla, hastaneye akut başvuru gerektiren en yaygın gastrointestinal hastalıktır. Bu iki nedenden safra taşlarına bağlı pankreatitin görülme sıklığı daha yüksektir. Ülkemizde en sık safra taşına bağlı pankreatit görülmektedir. Safra taşı olan bireylerin %3-5'inde AP görülürken; AP vakalarının %17'sinde koledok içinde taş tespit edilmiştir. İlk pankreatit atağını geçiren hastaya eğer sonrasında kolesistektomi yapılmaz ise %35-60 oranında tekrar pankreatit görülür (3,4).

Serum amilaz ve lipaz seviyeleri tanıda kullanılan önemli biyokimyasal parametrelerdir ve kanda yükselmesi pankreas fonksiyonlarının bozulduğunun göstergesidir. AP'de hastalığın prognozunu ve şiddetini belirlemek için kullanılan önemli enflamatuvar biyobelirteçler de; C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin (IL) -1 β , ve IL-6 gibi sitokinlerdir (5).

Kurkumin, *Curcuma longa* bitkisinin kökünde bulunan başlıca curcuminoidlerden biridir. Zerdeçal, yüzyıllardır Asya mutfağında hem aroma hem de koruyucu olarak kullanılmasının yanında yemeklere sarı renk eklemek için de kullanılan, yaygın bir baharattır. Ayrıca Hindistan ve Çin'de geleneksel bir ilaç olarak; hazımsızlık, şişkinlik, ishal hatta mide ve duodenal ülserler gibi gastrointestinal sistem hastalıkları tedavi etmek için de kullanılmıştır (6). Konjuge çift bağların varlığı nedeniyle, kurkumin, birçok redoks reaksiyonunda reaktif oksijen türlerinin oluşumuna karşı etkili bir elektron vericisi olarak çalışmaktadır (7). Kurkumin, temel olarak antioksidan ve antiinflamatuvar mekanizmalarıyla hareket

ettiği için birçok hastalıkta olumlu etkiler göstermektedir (6). AP’de kurkuminin etkinliği araştırmak için birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Etkisinin altında yatan mekanizma, inflamasyon kaskadını ve inflamatuvar sitokin sekresyonunu azaltmak için JAK2/STAT3 yolu aktivasyonunun inhibisyonudur. AP ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için kurkuminin potansiyel kullanımını ortaya koymuştur (8,9). Serbest oksijen radikalleri (SOR); diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklarda yer alan hücre hasarının ana nedenidir. Kurkumin, herhangi bir yan etki olmaksızın uzun vadede uygulanacak biyomoleküllerden biri olarak zaman geçtikçe hastalıkların tedavisi için daha fazla düşünülmektedir (8, 10).

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar incelendiğinde AP’de kurkuminin terapatik etkisinin doz etkinliğini ve kurkuminin AP etyolojisindeki rolünü araştıran çalışmaların yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada kurkuminin terapatik etkisinin farklı dozlardaki etkilerini belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.Pankreasın Yapısı ve Akut Pankreatit

4.1.1. Tarihçe

Pankreas, Yunanca “pan” (tüm) ve “creas” (et) kelimelerinin birleşmesiyle oluşan ‘tüm et’ anlamına gelmektedir (11). Pankreas, tarihte ilk kez Herophilus tarafından M.Ö. 300’lerde tanımlanmıştır. Rufus “pankreas” adını 400 yıl kadar sonra M.S.100’lerde vermiştir (12). Pare 1579 yılında pankreas iltihaplanmasını akut ve kronik pankreatit olarak tanımlanmıştır (13). Claude Bernard 1856’da ilk deneysel pankreatit çalışmasını yapmıştır. Ancelet yine aynı tarihte, pankreatik apse ve AP’in patolojik tanımlanmasını yapmıştır. Pankreas apsesi ve gangrenin de tedavisinin cerrahi olabileceği Nikolas Senn tarafından 1886 yılında bildirilmiştir. Friedreich, 1887 yılında AP ile alkol tüketimi arasındaki ilişkinin olduğunu belirtmiştir (14). AP ve komplikasyonlarının fizyopatolojisi Reginald Fitz tarafından 1889’da yayınlamıştır (15). Opie; 1901 yılında ampulla, koledok ve wirsung obstrüksiyonuna sebep olan safra taşlarının AP’e neden olduğunu göstermiştir (16). Elman ilk kez 1929’da serum amilaz düzeyi ile AP arasındaki ilişkiyi göstermiştir. 1940’dan sonra, pankreatit tanısında laboratuvar parametrelerinin kullanım sıklığı artmış ve karın ağrısının sık gözlenen nedenlerinden biri olarak AP gösterilmiştir (14).

1992 Atlanta sempozyumunda; pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreatik sepsis, pankreas apsesi, pankreas çevresi sıvı birikimleri, pseudokist, pankreas flegmonunun, özgül ve birbirinden ayrı kavramlar oldukları bildirilmiştir (14).

4.1.2. Pankreas embriyolojisi

Pankreas, fetüsün 4. haftasında ventral ve dorsal iki tomurcuk halinde ön barsaktan ortaya çıkarak oluşmaktadır. Gebeliğin 7. haftasında, önde yer alan tomurcuk (ventral pankreas), duodenumun sağına doğru 270°, arka yer alan tomurcuk (dorsal pankreas) sağa doğru 90° dönerek birleşirler. Böyle ventral tomurcuk, pankreas başının alt kısmı ve uncinat prosesi oluştururken; dorsal pankreastan, geri kalan pankreas kısmı oluşur (17).

4.1.2. Pankreas anatomisi

Pankreas, görsel olarak çekice benzer bir şekildedir. Caput, collum, corpus ve cauda olmak üzere dört bölümden oluşur. Pankreas; L1- L2 vertebra hizasında, batın arka duvarına sabit yani hareketsiz, retroperitoneal yerleşim gösteren bir organdır. Yetişkin bir bireyin pankreas bezi; 15-20 cm uzunluğunda, 75-100 g ağırlığında, 2-3 cm enindedir. Pankreas; solda dalak ve sağda duodenum arasında transvers olarak uzanır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda kısımda omentum majus yerleşim gösterir (18).

4.1.3. Sıçan pankreas anatomisi

Sıçan pankreası, duodenum mezosu içerisine yayılmış ve çok lobüllü bir organdır. Kaput ve korpusu duodenum ve jejunumun ilk kısımları tarafından çevrelenmiştir. Sol lobu dallı bir görünüme sahiptir. Midenin arka yüzünden ilerleyerek dalak arteri etrafında, omentum tarafından çevrilmiş olarak dalağa doğru uzanır. Pankreas koledoku bütünüyle sarar. Pankreasın ağırlığı 500-1000 mg arasındadır. Pankreas kanal sayısı değişiklik gösterebilir. 15-40 civarında küçük kanal birleşerek çeşitli düzeylerde ana safra kanalına açılır (19).

Sıçan pankreasının kanlanması trunkus çöliyakus ve superior mezenterik arterden gelen dallarla olur. Trunkus çöliyakusun dalı olan gastroduodenal arterden çıkan superior pankreatikoduodenal arter ve superior mezenterik arterden çıkan inferior pankreatikoduodenal arter, kaput ile duodenumun ortak kanlanmasını sağlar. Pankreas kuyruk kısmı, splenik arterden gelen dallarla beslenir. Pankreasın venöz drenajı, portal vene dökülen gastroduodenal, splenik ve mezenterik venler aracılığıyla olur (19).

4.1.4. Pankreas histolojisi

Pankreas; endokrin ve ekzokrin salgı üreten bir organdır. Ekzokrin kısım hücrelerinde sindirim enzimleri üretilir, depolanır ve gereklilik halinde salınır. Endokrin salgılar yani hormonlar ise Langerhans adacıklarında endokrin doku hücreleri tarafından sentezlenir. Zimojenik granüller salgı ürünleridir ve apikal sitoplazmada toplanır. Wirsung kanalı; pankreasın baş, boyun ve korpus kısımlarının

salgılarını toplar, Santorini kanalı ise başın bir bölümünün salgısını toplayan kanaldır (20).

Pankreasın ekzorin salgıları arasında su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimlerde yer alır. Bu enzimler; lipaz, fosfolipaz A2, elaztaz, amilaz, tripsinojen, kimotripsinojen, ribonükleaz, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz ve triaçilgliserol'dur. Salgı, sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanal hücreleri tarafından üretilir. Asinüslerde proteinden zengin sıvı az miktarda üretilirken; interkalar kanal hücreleri bikarbonattan ve sodyum içeriği zengin daha fazla salgı oluşturulur. Pankreas salgısı duodenum mukozasında yer alan enteroendokrin hücrelerinde üretilen kolesistokinin ve sekretin hormonları ile kontrol edilir. Hormonal etkiye ek olarak pankreas otonomik innervasyonunda salgılamada önemli rolü vardır. Pankreas kan akımını, sempatik sinir lifleri regüle ederken; sentroasiner hücreler ve asinüs aktivitesini parasempatik lifler stimüle etmektedir (20).

4.1.5. Pankreas kanalları

Pankreasın esas kanalı wirsung kanalıdır. Kuyruk kısmında başlayıp, gövde boyun ve baş kısmından sonra ilerler ve papilla vateri'ye açılır. Santorini kanalı (aksesuar pankreatik kanal) baş kısmın anterosüperior bölümünü, ya ana pankreatik kanala ya da minör papilladan duodenuma drene eder. Gelişimsel kaynakları nedeniyle her iki pankreatik kanalın varyasyonları görülebilmektedir. Görülen bu varyasyonların birçoğu normal kabul edilmektedir. Santorini kanalı (aksesuar kanal), minör papilladan duodenuma açılır ve ana pankreatik kanaldan daha küçüktür. Pankreas divisum sağlıklı insanların %10'unda görülür. Bu durumda ana pankreas kanalı minör papilladan boşalırken, papilla vateri'den sadece uncinata process drene olur (21).

4.1.6. Pankreas fizyolojisi

Pankreas; ekzokrin-endokrin fonksiyona sahip ve karaciğerden sonra sindirim sisteminin ikinci büyük salgı organıdır. Pankreasın endokrin sekresyonu; öncelikle kan glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan insulin, glukagon ve somatostatin gibi en önemli hormonların üretim ve bu hormonların salgılanmasında

rol alır. Bunun yanı sıra; pankreatik polipeptid, gastrin, ghrelin gibi diğer endokrin salgıları da mevcuttur. Bu hormonlar Langerhans adacıklarında üretilir. Langerhans adacıkları boyanma ve morfoloji özellikleri birbirinden farklı olan 4 farklı hücreden oluşmaktadır (22,23).

- ALFA hücreleri: Adacık hücrelerinin %10–20’sini oluşturur ve glukagon üretirler.
- BETA hücreleri: Langerhans adacıklarının %60–80’ini oluşturur ve insülin üretiler.
- DELTA hücreleri: Adacıkların yaklaşık %10’unu ve somatostatin üretirler
- F hücreleri: Adacıkların yaklaşık %5’ini oluşturur ve pankreatik peptid (PP) salgısı üretirler.

Ekzokrin pankreas sekresyonu; temelde sindirimi kolaylaştırma ve sindirim kanalını koruma fonksiyonu içerir. Salgı fonksiyonu gösteren birimine asinüs denilmektedir. Günlük 1500-2500 mL, berrak, kokusuz, alkali (pH=8), plazma ile izotonik salgı üretilir. Sodyum, potasyum, klor ve magnezyum salgıda yer alan başlıca iyonlardır. Ayrıca üretilen salgı içerisinde mideden duodenuma boşalan asit kimusun nötrale edilmesinde önemli rol oynayan bikarbonat iyonları da bol miktarda bulunur. Pankreas salgısı; protein, karbonhidrat ve yağların sindirimi için gerekli enzim / proenzimleri içerir (22,23).

Proteinleri parçalayan enzimler; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz’dır. Bunlar arasında en fazla olanı tripsindir. Tripsinojen, barsak mukozasından salgılanan enterokinaz enzimi ile tripsine dönüşür. Tripsin de inaktif durumdaki diğer proteolitik enzimleri aktif hale dönüştürür. Proteinleri peptidlere ayırmada tripsin ve kimotripsin rol alır. Karboksipolipeptidazlar aminoasitlerin parçalanmasını, nükleazlar ise nükleik asitlerin parçalanmasını sağlar. Karbonhidrat sindirimini sağlayan enzim amilazdır. Amilaz karbonhidratları disakkaritlere ve az miktarda da trisakkaritlere parçalar. Lipidler; pankreasdalipaz, fosfolipaz ve kolesterol esteraz enzimleri yardımıyla sindirime uğrar. Proteolitik enzimler asinüsta aktif olmayan formda sentezlenir ve sindirim kanalına geldikten sonra aktif hale gelir. Böylece üretildikleri yer olan

pankreas dokusuna zarar vermezler. Bu etkiyi, asinüslerde üretilen tripsin inhibitörü sağlamaktadır (22,23).

Pankreasın ekzokrin salgısı nöronal ve hormonal mekanizmalar ile kontrol edilir. Nöronal kontrol nervus vagus sorumluluğundadır. Direk vagal uyarı, pankreatik salgısının oluşmasını sağlar. Hormonal kontrol, temel olarak sekretin ve kolesistokinin tarafından sağlanır. Bu iki hormonun dışında az da olsa gastrin, glukagon gibi diğer bazı hormonların da etkisi vardır. Ekzokrin salgı üç fazda oluşur; sefalik, gastrik ve intestinal faz. Sefalik faz, yemeği düşünmek veya kokusunu almakla başlar. Gastrik faz ise yemeğin mideye ulaşmasıyla gastrik distansiyon olur ve gastro pankreatik vagovagal refleksi pankreas salgısını uyardığı fazdır. Sonrasında kimusun duodenuma ulaşmasıyla intestinal faz başlar ve sindirim gerçekleşir (22,23).

4.2. Akut Pankreatit

AP; normalde inaktif bulunan; fakat farklı etyolojik faktörler ile (safra yolu hastalıkları, alkol, travma, enfeksiyöz nedenler, vb.) aktiveleşen sindirim enzimlerinin pankreas dokusunu ve çevre dokuları sindirmeye başlaması, enflamasyonun yaygın olarak oluşması ile karakterize ve çok sık gözlenen bir patolojidir (1,2).

AP, etyolojik nedeninin önemi olmadan, asiner hücrelerde enflamasyon ile başlar; pankreasta devam ederek değişen oranlarda minimal ödem oluşur. Pankreasta oluşan bu enflamasyonun hemorajik nekroza; hatta fibrozise neden olarak ekzokrin ve endokrin fonksiyonların bozulmasına kadar değişkenlik gösterebilecek klinik seyri mevcuttur. AP patogenezinde temel mekanizma, tripsinin pankreas dokusu içinde kontrolsüz aktivasyonudur. AP, hastaların %80-90'ının yedi gün içinde klinik tablosu iyileşirken; %20 vakada şiddetli seyir gösterip mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir (24).

4.2.1. Tanı

Hastaneye başvuran hastalarda fizik muayenede hassasiyet ve şiddetli epigastrik ağrısı olan hastalarda AP şüphesi düşünülmelidir. AP tanısı için uyumlu klinik tablo, normalin üst sınırının üç katından daha fazla olan amilaz veya lipaz yüksekliği, uyumlu görüntüleme kriterlerinin üçte ikisinin sağlanması gereklidir. AP'de uygun klinik tablo ile birlikte anlamlı (3 kat veya daha fazla) amilaz veya

lipaz yüksekliği tanı için yeterli olup, görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç yoktur. Ancak klinik şüphe halinde veya karın ağrısına neden olabilecek diğer nedenleri belirlemek için kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilir. Kontrast madde alerjisi bulunan veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, gadalonyum kullanılmadan çekim yapılan magnetik rezonans görüntüleme (MRI) tercih edilir (2,24).

4.2.2. Etiyoloji ve epidomiyoloji

Mevcut kılavuzlar, hastalığın nedenlerinin olabildiğince erken belirlenmesini önermektedir (3). Safra taşları (% 45) ve kronik alkol kullanımı (% 20), gelişmiş ülkelerde AP'nin en sık görülen nedenleridir (4).

AP, gelişmiş ülkelerde yılda 100.000 kişide 34 insidansla, hastaneye akut başvuru gerektiren en yaygın gastrointestinal hastalıktır. Bu iki nedenden safra taşlarına bağlı pankreatitin görülme sıklığı daha yüksektir. Ülkemizde en sık safra taşına bağlı pankreatit görülmektedir. Safra taşı olan hastaların %3-5'inde AP gelişirken; AP vakalarının %17'sinde koledok içinde taş tespit edilmiştir. Safra kesesi içerisinde taş olan ve ilk pankreatit atağını geçiren hastaya, AP sonrasında kolesistektomi yapılmaz ise hastaların %35-60'ında tekrar pankreatit görülebilmektedir (3,4).

Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP), ilaçlar, hiperlipidemi, hiperkalsemi ve biliyer anomaliler diğer önemli nedenler arasında yer almaktadır. Aşağıda yer alan tabloda AP'in etyolojik nedenleri sıralanmıştır (Tablo 4.2.2.1) (24).

Tablo 4.2.2.1. Akut pankreatit nedenleri

Safra taşları	Toksinler - Organofosfatınsektisidler - Akrep zehiri	İskemi
Alkolizm	Travma - ERCP	İdiopatik
Metabolik nedenler: - Hipertrigliseridemi - Hiperkalsemi	Genetik mutasyonlar - Herediter pankreatit - Kistikfibrozis - Otoimmün pankreatit	İnfeksiyonlar
İlaçlar - Azatioprin - 6-Merkaptopürin - Pentamidin - Asetaminofen - Sülfonamidler - Valproik asit - Furosemid - Metronidazol - Didanozin	Virüsler: -Sitomegalovirus -Kabakulak -Kızamıkçık -Coxsackie virüs B -Hepatit A, B ve non-A, non-B	Bakteriler: -Klebsiella -E. coli -Mikobakteriumtuberculosis - Mikobakteriumaviumcomplex Funguslar: Cryptosporidium Cryptococcus Candida
Pankreas divisum	Parazitler	

Mevcut kılavuzlar, hastalığın şiddetli seyrini tahmin etmek için sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) veya organ yetmezliğinin varlığının hastaneye kabul sonrasında minimum 48 saat boyunca izlenmesini önermektedir (3,25).

4.2.3. Patofizyoloji

AP patogeneğinde tripsinin pankreas dokusu içinde kontrolsüz aktivasyonu temel mekanizmadır. Pankreas enzimlerinin salınması ve serbest kalmasıyla mikro dolaşım hasarı oluşur ve sonucunda interstisyum ve asiner hücrelerin zarar görmesine neden olur. Enzim aktivasyonu; bezde kendi kendine sindirime, asinüs hücresinin bütünlüğünün bozulmasına ve içerisindeki inaktif enzimlerin

aktivasyonuna neden olur. Ancak bu durumda da pankreas aktif tripsinojen için savunma mekanizmaları oluşturmaktadır (26).

İlk olarak gelişen savunma mekanizması, pankreastan salgılanan tripsinojeni inaktif halde tutan tripsin inhibitörüdür (PSTI ve SPINK1). Bu inhibitörler tripsin enziminin %20'sini inaktif eder ve etkisiz halde kalmalarını sağlarlar. İkinci savunma mekanizması, erken aktifleşen tripsin enziminin otolizidir. Bu mekanizma eksikliğinde kalıtsal pankreatit oluşabilmektedir. Diğer bir savunma mekanizması, mezotripsin ve tripsini parçalayarak inaktif yapan enzim Y'dir. Deneysel modellerde oluşturulmuş AP'de vazokonstriksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunun azalması ve ilerleyici iskemi gibi mikro dolaşım değişikliklerinin erken dönemde ortaya çıktığı görülmektedir. Bu değişiklikler sonucunda vasküler permabilitede artışa ve pankreasta ödeme çap artışına neden olmaktadır. Vasküler hasar, lokal mikro dolaşım yetmezliğine ve pankreas hasarının şiddetlenmesine neden olmaktadır. Hasar görmüş dokuların reperfüzyonu ve serbest radikallerin artması ile enflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınır ve sistemik hasara neden olmaya başlar. Hasarlanan bölgede granülosit ve makrofaj aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, 6 ve 8), araşidonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler, trombosit aktifleştirici faktör ve lökotrienler), proteolitik, lipolitik enzimlerin ve reaktif metabolitlerin salgılanmasına neden olur. Oluşan reaktif metabolitler endojen antioksidan sistemlerinin temizleme kapasitesini aşar. Biriken metabolitler, vasküler geçirgenliği arttırmakta, pankreas mikro dolaşımını bozmakta ve nekroz oluşumuna neden olmaktadır (26-28).

4.2.4. Klinik sınıflandırma

AP, klinik olarak aşağıdaki Tablo 4.2.4.1’de de görüldüğü gibi sınıflandırılır (23);

Tablo 4.2.4.1. Akut pankreatit klinik sınıflandırılması

TANIMLAMA	AÇIKLAMA
Hafif AP	- Organ yetmezliği, lokal ve sistemik komplikasyon yok
Orta derecede şiddetli AP	- 48 saatten az süren geçici organ yetmezliği - Lokal komplikasyonlar (peripankreatik sıvı kolleksiyonu ve pankreatik nekroz) - Sistemik komplikasyonlar (önceden var olan hastalığın alevlenmesi)
Şiddetli AP	- 48 saatten daha fazla süren kalıcı organ yetmezliği - %20-30 oranında yüksek mortalite

4.2.5. Kliniği ve tanısı

AP için;

1. AP ile uyumlu akut başlangıçlı, kalıcı ve şiddetli, genellikle sırta oluşan yaygın kuşak tarzı karın ağrısının olması,
2. Serum amilaz ve/veya lipazın kanda normalin üst sınırından en az 3 kat artmış olması,
3. Bilgisayarlı tomografi (BT), MRI ya da ultrasonografi (USG)’de karakteristik AP bulgularından en az iki özelliğin olması gereklidir (29, 30).

Bazen gecikmiş yanıtla bağlı durumlarda karın ağrısı varlığında amilaz ve lipaz değerleri normal değerlerin üç katında değildir. AP hastalarının neredeyse tamamı karın ağrısı şikayeti ile başvurmaktadır (31).

Hastaneye ilk başvuruda tipik klinik ve laboratuvar bulguları mevcutsa, AP tanısını doğrulamak için ek görüntüleme gerekli değildir. Bununla birlikte, tanısal

belirsizliğin olduğu erken aşamada görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Nekrotizan pankreatit genellikle yalnızca semptomların başlamasından 72 ile 96 saat sonra görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir (30).

Ağrı, tipik olarak en fazla epigastriumda ve sağ üst kadranda görülmektedir. Ağrı çoğunlukla sırta yayılan sabit şekildedir. Aniden gelir, birkaç gün subklinik olarak sürer. Bu birkaç gün hastaların yaklaşık %90'ında birkaç saat süren bulantı ve kusma görülür. Bazen hastaların büyük çoğunluğunda ağrı başlangıcında, pankreasın retroperitoneal olması nedeniyle defans ve rebound olmazken; epigastrik ağrı, hastaların tamamında gözlenebilen AP'nin değişmeyen bulgusu gibidir. Şiddetli akut pankreatit (SAP)'te ikincil olarak diafragmatik enflamasyona bağlı dispne, plevral efüzyon veya akut respiratuar distres sendromu (ARDS) eklenir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda karın ağrısı olmadan da SAP olabilir (2).

Fiziksel bulgular AP'nin şiddetine göre değişiklik gösterir. Hafif şiddetli AP'de epigastriumda palpasyonla hafif hassasiyet gözlenirken, SAP hastalarında epigastriumda palpasyonla belirgin veya tüm batına yayılan bir hassasiyet gözlenir (2).

Hastalarda, enflamasyona sekonder ileusa bağlı olarak batında distansiyon ve barsak seslerinde azalma izlenebilir. Koledokolitiazis veya pankreas başında ödeme bağlı olarak sekonder tıkanma sarılığına ve skleralarda iktere neden olur. SAP geçiren olgularda ateş, takipne, hipoksemi ve hipotansiyon bulunabilir (30,32).

AP'li hastaların %3'ünde göbek çevresinde (Cullen işareti) veya yanlarda (Turner işareti) renk değişikliği varlığında şiddetli nekrotizan pankreatitten şüphelenilmelidir. Oluşan renk değişikliğine, retroperitoneal kanamada sonrasında biriken hemoglobinin katabolizması neden olur (30,32). Nadir vakalarda, hastalarda subkutan nodüler yağ nekrozu veya pannikülit bulunabilir. Bunlar sıklıkla distal ekstremitelerde kırmızı hassas nodüllerdir; ancak başka bölgelerde de görülebilir. Hastalarda altta yatan etiyojiye ait bulgular olabilir. Örneğin; alkolik pankreatitte hepatomegali, hiperlipidemik pankreatitte ksantomalar, kabakulak geçiren hastalarda parotiste şişme görülebilir (2,30,32).

Hastaların yaklaşık %60-90'ında genellikle düşük dereceli ateş görülür. Sarılık hastaların yaklaşık %25-30'unda görülür, ödemli pankreas başından geçen safra kanalının sıkışması nedeniyle ortaya çıkabilir. Ateş; enfekte pankreatit, nekroz, kolanjit, batın içi apse, pnömoni ve benzeri septik olaylar sonucunda oluşur. Hastalığın ileri süreçlerinde nadir vakalarda subkutan yağ nekrozuna bağlı oluşan eritema nodozum benzeri lezyonlara rastlanabilmektedir (30,32).

SAP'da hipotansiyon, taşikardi ve taşipne görülmektedir. Artmış kinin peptidlerinin ve iltihaplı pankreas dokusundan salınan proteolitik ve lipolitik enzimlerin etkileri nedeniyle şok görülebilir. Pulmoner komplikasyonlar raller, ateletazi ve plevral efüzyon (genellikle sol taraflı) ile görülmektedir (24,26). Ağrısız AP; kaynağı bilinmeyen şok, postoperatif dönemler, böbrek transplantasyonu ve periton diyalizi ve diyabetik ketoasidoz ile ilişkili olarak ortaya çıkan farklı bir klinik durumdur (30,32).

Mevcut kılavuzlar, hastalığın şiddetli seyrini tahmin etmek için SIRS veya organ yetmezliğinin varlığının hastaneye başvurudan itibaren minimum 48 saat boyunca izlenmesini önermektedir. Klinik bulgular yol gösterici olsa dahi yine de tanı testleriyle desteklenmesi gerekmektedir. AP için patogonomik bir test yoktur (25).

4.2.6. Tanı testleri

4.2.6.1. Akut pankreatitte laboratuvar bulguları

4.2.6.1.1. Amilaz

Basit, hızlı ve ucuzdur. Çoğu laboratuvarında rahatlıkla çalışılabilmektedir. Başta hastaların %75'inde yüksektir, 7-10 günlük süreçte yüksek seyretmeye devam eder ve 12-72 saat arasında pik noktasına ulaşır. Amilazın sensitivitesi %76-94 ve spesivitesi %20-60'dır. AP'in ilk atağından 10 gün sonra amilaz düzeyi hala yüksek seyrederse, pankreatik apse veya psödokist oluşabileceğini düşündürmektedir (33). Yapılan bir çalışmada AP teşhisinde amilaz düzeylerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %78,6 ve %99,1 olarak bulunmuştur (34). Yüksek serum amilaz seviyesi, tükürük bezleri, kolesistit, bağırsak tıkanıklığı veya iskemi hastalıkları ve peptik

ülser hastalığı dahil olmak üzere AP'in yanı sıra bir dizi başka durumda da ortaya çıkabileceğinden daha az spesifiktir (5).

4.2.6.1.2. Lipaz

AP tanısı konulan hastaların %87'sinde serum lipaz değerinin yükseldiği görülmüştür. Lipazın amilaza göre AP'de özgünlüğü daha yüksektir. Tanı konulması zor hastalarda lipaz değeri amilaz değerine göre daha uzun süre yüksek devam ettiğinden dolayı duyarlılığı daha fazladır (5). Yapılan bir çalışmada, AP tanısında lipaz seviyeleri için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %96,6 ve %99,4 bulunmuştur (34).

4.2.6.1.3. Diğer parametreler

Serum amilaz ve lipaz seviyelerinin yanı sıra tam kan sayımı, elektrolitler, kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve enflamatuar belirteçleri olarak CRP, pankreastan köken alan elastaz, fosfolipaz A2, immünoreaktif tripsin ve pankreatik spesifik protein düzeylerine de bakılabilmektedir. AP atağının ilk gününden itibaren akut faz proteinlerinde artış saptanabilir. Prognoz tayininde CRP, önemli bir parametredir Erken ve seri CRP testi AP ciddiyetini ve enflamasyonun ilerlemesini gösterir (5).

4.2.6.2. Akut pankreatitte radyolojik bulgular

Pankreatit kliniğinde radyoloji tetkikleri; tanı konulması, hastalığın şiddetinin, komplikasyonların ve klinik seyrinin tespit edilmesinde kullanılabilmektedir (35).

4.2.6.2.1. Direkt Grafi

Son dönemlerde yeni tanı yöntemlerine rağmen klasik radyoloji tetkiklerinin de AP'in takibinde önemli rolü vardır (35).

4.2.6.2.2. Ultrasonografi (USG)

Non-invazif ve ucuz olması, hasta yatağında her zaman yapılması ve gereğinde istenilen sıklıkta tekrarlanabilmesi nedeni ile öncelikle takip için çok avantajlıdır (36). USG, pankreasın değerlendirilmesi için kullanılsa da, AP'nin

etiyojisinin (kolelitiazis veya koledokolitiazis) ve komplikasyonlarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır (37). Pankreas dokusunda ödem, wirsung kanal genişliği, ekojenitede azalma, psödokist ve apse USG ile tespit edilebilir. AP kliniğinde USG'nin tanı koymadaki avantajı %70-80 arasındadır (36).

4.2.6.2.3. Bilgisayarlı tomografi (BT)

AP'den şüphelenildiğinde veya klinik olarak teşhis edildiğinde daha ileri değerlendirme için kullanılan birincil görüntüleme yöntemidir. AP'te morfolojik değişiklikleri doğru bir şekilde gösterebilmesinin yanı sıra hızı ve tekrarlanabilirliği, BT'yi AP'li hastaların görüntülenmesinde ideal bir ilk adım haline getirir (37). BT; pankreas dokusunu, pankreastaki ödemi, pankreas ve etrafındaki enflamasyonu, peripankreatik veya pankreatik sıvı koleksiyonunu, psödokistini ve apseyi kesitsel incelemede rahatlıkla gösterebilir. Komplikasyonların olduğu vakalarda morbidite ve mortalitenin çok fazla olmasından dolayı BT ile komplikasyonların erken saptanması ve evrelendirilmesi; tedavinin belirlenebilmesi için gerekli hale gelmiştir. AP'in BT ile incelenmesi ve sınıflandırmasında Balthazar'ın radyolojik sınıflandırması kullanılmaktadır (38). BT'nin temel dezavantajı, özellikle hastalıkları süresince birkaç tekrar taramaya ihtiyaç duyan genç hastalar için iyonlaştırıcı radyasyon kullanmasıdır (5).

4.2.6.2.4. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)

Pankreasın MRI ile görüntülenmesi, AP'li hastaları değerlendirmek için gün geçtikçe kullanımını artmaktadır. MRI'nin BT'ye göre belirgin bir avantajı vardır: iyonlaştırıcı radyasyon kullanması; bu özellikle tekrarlayan takip muayenesi gerektiren veya tekrarlayan hastalığı olan genç hastalar için önemlidir. Ek olarak, MRI, koledokolitiazis ve pankreas kanal sisteminin değerlendirilmesi için BT'ye göre duyarlılığı yüksektir (39).

4.2.6.2.5. Endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatikografi (ERCP)

Etiyojisi henüz belirlenmemiş hastalarda ERCP ile %30-50 arasında etiyojisi belirlenmektedir. Kolanjit ile aynı zamanda pankreatit kliniği olan hastalarda tanı ve tedavi aracı olarak tercih edilebilir (5).

4.2.7. Prognoz

Hastaların çoğunluğu (%70-80) ılımlı seyreden ve ilerlemeyen sabit klinik gösterirken, az bir kısmında ise (%20-30) şiddetli ve ölümcül klinik tablo göstermektedir. Hastalığın klinik takibini değerlendirmede pratik ve en sık tercih edilen Ranson kriterleridir. Ranson kriterlerinin dışında APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II, İmrie (Glasgow) ve BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) skorlaması kullanılmaktadır. Bunlardan BISAP skoru, artan mortalite riski taşıyan hastaları ve başvurudan sonraki 24 saat içinde orta şiddette belirteçlerin gelişimini belirlemenin basit bir yolunu temsil eder. Bu skorlama sistemlerinin birbirine göre avantajları vardır. Ancak hastaneye başvurduğu andan itibaren 48. saatte takip değerleri incelendiğinde hastalık şiddeti Ranson, APACHE II ve İmrie skorlarında benzer sonuçlar vermiştir (5,40,41).

4.2.8. Tedavi

4.2.8.1. Medikal tedavi

AP'nin ilk tedavisi destek tedavisidir. Klinik takip; vital bulguların yakından izlenmesini, sıvı elektrolit dengesini, analjezinin sağlanması ve beslenme desteğini içerir. AP'de klinik, tedavi ve takip için gastroenterolog, cerrah, (girişimsel) radyolog ve diyetisyenden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilir. Destek tedavisinin temel hedefi, pankreasın dinlendirilmesi yani pankreasın ekzokrin salgısının durdurulmasıdır (30).

Tipik olarak AP'e eşlik eden sistemik bağışıklık tepkisi, üçüncü boşlukta sıvının ekstrasvazyonuna yol açar ve bu da hipovolemi, hipoperfüzyon, multi organ disfonksiyon sendromu (MODS) ve ölümlü sonuçlanabilir. Bu nedenle, sıvı kaybını düzeltmek, yeterli intravasküler hacmi korumak ve organ perfüzyonunu veya mikroperfüzyonunu artırmak için yeterli sıvı tedavisi gereklidir (24,36). Yağlı dışkılama yani steatore var ise, ekzokrin salgısında %90 azalma olduğunu gösterir. Pankreas ekzokrin enzim replasmanı yapılabilir (5,42).

Şiddetli karın ağrısı, hastalar için en baskın ve üzücü semptomdur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) AP'de oluşan ağrının tedavisi için analjezik ilaç kullanılmasını önermektedir (42). Opiat analjeziklerle yeterli ağrı yönetimi, AP ile ilişkili şiddetli

ağrının tedavisi için önemlidir. Opioidler, ek analjeziklere olan ihtiyacı azaltabilir (43).

AP tedavisinde antibiyotik tedavi amaçlı değil; profilaktik etkisinden dolayı istenmektedir. Seçilen antibiyotiğin profilaktik antibiyoterapi ile uygun olması önerilmektedir. Enfeksiyonda başlıca etken ajanlar Enterobactere, Klebsiella ve Escherichia coli' dir. Yapılan çalışmalarda imipenemin, kinolon, kolistine sulfat, amfoterisin-B ve sefuroksim grubu antibiyotiklerin etkin olduğu gösterilmiştir (5,43). Şu anda AP tedavisi için evrensel olarak kabul edilebilir geçerli terapötik ajanlar bulunmamaktadır. Güvenilir dozlarında etkili ve toksik olmayan terapötik ajanları belirlemek için çalışmalar sürmektedir (44).

AP ve komplikasyonlarının tedavisi için; likopen, askorbik asit, selenyum ve koenzim Q10, kurkumin gibi antioksidan özellikteki ajanların etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi serbest oksijen radikal tutucuları ile allopürinol gibi ksantin oksidaz inhibitörlerinin, yapılan çalışmalarda pankreatit prognozunda ve klinik takibi sırasında etkili olduğu açıklanmıştır (45).

4.2.8.2. Beslenme tedavisi

AP'in altında yatan patogenez, proteolitik enzimlerin erken aktivasyonu ve pankreasın otolizise neden olmasıdır. Geçmişte, bağırsak istirahati, bu süreçle ilişkili iltihabı sınırlayacağı bir uygulama olarak kabul edilmiş; ancak son yıllarda, AP'li hastalarda erken oral / enteral beslenmenin yan etkilerle ilişkili olmadığı ve ağrının, opioid kullanımı ve gıda intoleransında önemli azalmalarla ilişkili olduğu bulunmuştur (46).

Eckerwall ve ark. (47) hafif AP için hastaneye ilk başvurulduğunda, oral beslenmeye devam edilmesinin, beslenmenin ve sıvı alımının kesilmesi ile karşılaştırıldığında kalış süresinde 6 günden 4 güne önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu belirtmektedirler. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizine dayanan mevcut öneride; erken beslenmenin faydalı olabilmesi için, beslenmeye hastaneye başvurduktan sonraki ilk 48 saat içinde mutlaka başlanması gerektiğini vurgulamaktadır (48). İlk 48 saat içinde enteral beslenmeye başlandığında bulaşıcı

komplikasyonlarda, morbitide ve MODS'da önemli azalma olduğu belirtilmektedir (46). AP'de enteral beslenme ve total parenteral beslenme karşılaştırıldığında mortalite, MODS, sistemik enfeksiyon, operatif müdahaleler, lokal septik komplikasyonlar ve diğer lokal komplikasyonların enteral beslenmede daha düşük olduğu ve ortalama hastanede kalış süresinin total parenteral beslenmeye göre daha az olduğu belirtilmektedir (46).

Uygulanan diyetin içeriği ile ilgili yapılan bir çalışmada; düşük yağlı bir diyetin, daha yüksek enerji alımı sağladığı için hafif AP'de hastaneye başvuruda sıvıları temizlemek için tercih edilebilir olduğu gösterilmiş; ancak düşük yağlı diyetin normal diyete tercih edildiğini gösteren hiçbir kanıt bulunmamıştır (46-49). Yarı elemental, immünonutriyon ve probiyotik takviyeli enteral ürünler şiddetli AP tedavisinde ilk zamanlarda umut vaat etse de, bu formülasyonlardan herhangi birinin şu anda kullanılmasını önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. AP komplikasyonları dikkate alındığında probiyotik kullanımı ile ilgili araştırmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir (46).

4.2.8.3. Cerrahi tedavi

Pankreatit tedavisinde (komplikasyon haricinde) enfekte nekroz varlığı (prognostik değeri en fazla olan faktör) kabul gören cerrahi endikasyondur. SAP vakalarının %50'si enfektedir. Enfekte alanlar, enfekte nekroz ve/veya pankreatik apse olmaktadır. Nekrotik pankreas dokusunun yaygınlığı ile bağlantılı pankreas dışı yağ dokusunda nekroz ve asit meydana gelmektedir (5,43).

Ciddi AP kliniğinde cerrahi müdahalenin iki hedefi vardır:

- Nekrotik pankreas dokusunun debride edilmesini ve
- Pankreas ekzokrin sekresyonunun external drenajını sağlamaktır (5,43).

4.2.9. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar, lokal ve sistemik olmak üzere iki başlık altında değerlendirilebilir. Sistemik komplikasyonlar; sıvı-elektrolit bozukluğu, hematolojik değişiklikler, akut böbrek yetmezliği, kardiyovasküler komplikasyonlar, pulmoner

hasar, karbonhidrat metabolizma bozuklukları, retinopati ve ensefalopatidir. Lokal komplikasyonlar; akut sıvı koleksiyonu, pankreatik apse, pankreas nekrozu, ve akut psödokisttir (43).

4.2.10. Deneysel akut pankreatit modelleri

AP'in özelliklerini araştırmak için farklı modeller oluşturulmuştur. Mevcut modeller non-invaziv ve invaziv olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Tablo 4.2.10.1) (50,51) .

Tablo 4.2.10.1. Deneysel akut pankreatit modelleri

Non-invaziv modeller	İnvaziv modeller
<ul style="list-style-type: none">▪ Hormon uyarımlı model▪ Alkol uyarımlı model▪ Gen knock-out modelleri▪ Diyet uyarımlı modeller▪ İmmun aracılıklı modeller▪ L-Arginin modeli	<ul style="list-style-type: none">▪ Kapalı Duodenal Loop Tekniği▪ Biliopankreatik kanal injeksiyon modeli▪ Arteriyel obstrüksiyon ve iskemi

L-Arginin modeli, Mizunuma ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Temel prensip yüksek doz aminoasitlerin sıçan pankreasında hasar oluşturarak AP oluşmasına neden oldukları tespit edilmiştir (52).

L-Arginin'in intraperitoneal enjeksiyonunu takiben peritoneal makrofajların uyarılması ve SAP hasarında makrofaj/monositlerin aktive olmasının görev aldığı ileri sürölmektedir. Czako ve ark. (53) yapmış oldukları deneysel çalışmada; L-Arginin'in intraperitoneal enjeksiyonunu takiben reversible akut nekrotizan pankreatit geliştiğini göstermiştir.

Yüksek doz L-Arginin verilmesine sekonder akut nekrotizan pankreatit gelişmektedir. Doz bağımlı olarak asiner hücre nekrozu oluşturması ise bir avantajdır. AP'in erken ve geç fazlarını araştırmak isteyen bir araştırmacı için uygun bir modeldir. Bu model ekstrapankreatik organ hasarı ve mekanizmalarını araştırmak için de kullanışlıdır (54).

4.2.11 Akut pankreatitte inflamatuvar biyobelirteçler

Biyobelirteçler, kanda ve vücut sıvılarında bulunan, doğru ölçüm yapıldığında biyolojik ve patolojik süreçleri ya da uygulanan tedavinin değerlendirilmesine yarayan moleküllerdir. Biyobelirteçler, tanıda öngörüsül değeri olanlar, prognozun belirlenmesinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılanlar olarak sınıflandırılabilir (55).

AP'de hastalığın prognozunu ve şiddetini belirlemek için kullanılan önemli inflamatuvar biyobelirteçler; CRP, TNF-alfa, IL-1 β , ve IL-6 gibi sitokinlerdir (6).

4.2.11.1. C-reaktif protein (CRP)

CRP, doku hasarı ve enflamasyon durumunda salınan bir akut faz proteindir. Genellikle enflamasyon varlığında TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 β gibi sitokinlerin kontrolünde karaciğerde sentezlenir. Normal plazma düzeyi 0,3-1,7 mg/L olup inflamatuvar uyarıya yanıt olarak yükselir. Enfeksiyonun başlamasını izleyerek 4.-6. saatlerde salınmaya başlar; her 8-10 saatte bir ikiye katlanarak 36-72. saatlerde en yüksek düzeyine ulaşır (56).

CRP değeri diurnal ritm göstermez ve besin alımından etkilenmez. Karaciğer yetmezlik durumlarında CRP üretimi etkilenebilse de, diğer patolojiler ve ilaç kullanımından kaynaklanan akut faz protein üretimini etkilemediği sürece CRP düzeylerinde değişiklikler olmaz. Dolayısıyla enflamasyon izleminde CRP düzeylerinin takibi önemli bir biyobelirteçtir (57).

AP'de semptomların başlamasından sonra serum CRP seviyesinin zirveye ulaşması yaklaşık 72 saat sürer. AP'de şiddetinin değerlendirilmesi için en sık kullanılan tek biyobelirteçtir. Bunun nedeni ucuz olması, yaygın olarak bulunabilmesi ve kolay ölçülebilir olmasıdır. 150 mg/dL'nin üzerindeki bir konsantrasyon genellikle AP'de şiddetin bir göstergesi olarak kabul edilir. CRP, semptomların başlamasından sonraki ilk 48 saat içinde nekrotizan pankreatiti teşhis etmek için oldukça duyarlıdır. CRP'nin belirteç olarak sakıncası, gecikmiş tepe noktası (48-72 saat) ve inflamatuvar belirteç olarak AP'de spesifik olmamasıdır. Bu nedenle CRP ölçümünden önce, diğer inflamatuvar durumlar dışlanmalıdır (6).

4.2.11.2. Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α)

TNF- α ; makrofajlar, lenfoid hücreler, mast hücreleri, endotelial hücreler, miyositler, yağ dokusu, fibroblastlar ve nöronlar da içinde olmak üzere çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. TNF- α 'nın birincil rolü bağışıklık hücrelerinin düzenlenmesidir. Bir endojen pirojen olan TNF- α ; ateşi, apoptotik hücre ölümünü, kaşeksiyi, enflamasyonu oluşmasına ve ilerlemesine; tümör hücrelerinin çoğalmasına ve viral replikasyonun baskılanmasına, IL-1 β ile IL-6 üreten hücreler yoluyla sepsise yanıtı etki etmektedir. Karaciğerde CRP ve diğer bazı aracılarla artışa yol açan akut faz yanıtını uyarır (58).

AP'de ilk asiner hücre hasarını takiben enflamasyonun patofizyolojik yanıtlarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Pankreatit şiddetini öngörmedeki rolü ile ilgili çeşitli çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar vardır (6).

4.2.11.3. İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1, prototip pro-inflamatuar sitokindir ve klasik ateşi indükleyen endojen pirojendir. IL-1, iki sitokin türü, IL-1 α ve IL-1 β aracılığıyla yüksek düzeyde inflammatuar tepkilere aracılık eder. IL-1 β sinyallemesi bağışıklık, steril enflamasyon ve metabolizmada çok önemli roller oynasa da aşırı IL-1 β üretimi oldukça zararlıdır ve inflammatuar hastalıklara, otoimmün ensefalomyelitte, romatoid artrit ve guta katkıda bulunur. IL-1 β üretimi bu nedenle kapsamlı bir şekilde düzenlenir ve IL-1 β için klinik fayda ile istenmeyen patojenik etkiler arasındaki ince bir çizgi vardır (6). IL-1 β , maksimum aktivite göstermesi için IL dönüştürücü enzim (ICE) veya nötrofil proteazlar tarafından proteolitik bölünmesi gerekir (59). IL-1 β , AP'de sistemik inflammatuar yanıtın sonuçlarının çoğunu başlatan ve çoğaltan birincil sitokinlerden biri olarak kabul edilir (60) ve IL-1 β ekspresyonunun inhibisyonu, AP gelişimini engelleyebilir (59).

4.2.11.3. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, çeşitli inflammatuar tepkileri düzenleyen pleiotropik bir sitokindir. Makrofajlar, T hücreleri ve adiposit tarafından üretilir. IL-6'nın AP'te hastalık şiddetini erken ve doğru tahminindeki rolü çok önemlidir. IL-6'nın değeri, AP'de yatış gününde önemli ölçüde yükselir ve hastalığın klinik başlangıcından 72 saat

sonra zirve yapma eğilimindedir, bu da IL-6'yı erken şiddet sınıflandırmasının önemli bir belirteci yapar. Komplikasyonları tahmin etme açısından IL-6'nın SAP'in ayrılmaz bir parçası olan uzak organ yetmezliğini öngörmeye oldukça yeterlidir. Çeşitli proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında IL-6, AP'nin şiddetinin erken değerlendirilmesi için en iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir olduğu belirtilmektedir. IL-6 testinin en büyük dezavantajı, serum konsantrasyonunun çok hızlı azalmasıdır. IL-6'nın rutin klinik uygulamada kullanımı, maliyeti ve analizin karmaşıklığı nedeniyle sınırlıdır (6).

4.2.11.4. Akut Pankreatitte Sitokinlerin Rolü

Sitokin enflamatuvar ailesinin birincil üyeleri, özellikle IL-1 β ve TNF- α , enflamatuvar yanıtın başlamasına yol açan pozitif geri bildirim mekanizmaları ile kendi ekspresyonlarını ve diğer sitokin ekspresyonunu indükler. SIRS'da kritik bir rol oynamaktadır. TNF- α ve IL-1 β , AP'de sistemik enflamatuvar yanıtın sonuçlarının çoğunu başlatan ve çoğaltan birincil sitokinler olarak kabul edilir. AP'deki enflamatuvar yanıt, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar araçlar arasındaki bir denge ile düzenlenir. IL-6 ve IL-8, AP'de klinik ciddiyet belirteçleridir. IL-6 akut faz tepkisine aracılık ederken; IL-8 nötrofil kemotaksisine, aktivasyonuna ve degranülasyona katılır. Yine de IL-6 seviyelerinin yükselmesi, enflamasyonun kapsamını sınırlayan STAT3'ün aracılık ettiği telafi edici bir yanıt olarak sitokin sinyallerinin baskılayıcı ekspresyonunu da indüklediği için zorunlu olarak patojenik olarak düşünülmemelidir. IL-10 ve pankreatit ile ilişkili protein-1 (PAP-1), AP'de başlıca antiinflamatuvar araçlardır. IL-10, pankreas hasarını azaltır ve esas olarak IL-1 β ve TNF- α 'nın inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar etkiler sergiler. Ayrıca IL-15, genellikle epitel hücreler tarafından salınan, T hücrelerinin ve doğal öldürücü hücrelerin üretimini uyararak immünomodülasyon özelliklerine sahip olan bir sitokindir (60,61).

4.2.11.5. Akut pankreatit ve serbest oksijen radikalleri (SOR)

Dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunan atom, atom grupları ya da moleküller serbest radikal olarak tanımlanmıştır. Serbest radikaller; kısa ömürlü, reaktiviteleri çok yüksek, kararsız yapıda ve elektriksel olarak negatif-pozitif yüklü veya nötrdürler (62). Moleküler oksijen, paralel spin durumunda bir veya iki

eşlenmemiş elektrona sahip olmaları nedeniyle serbest radikallerle kolaylıkla reaksiyona girerler. Reaktif oksijen türlerinin mitokondride elektron taşıma zincirinde oksijenin indirgenmesi ve/veya enzimatik reaksiyonlar sırasında aşırı üretimi, oksidatif ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizlik nedeniyle oksidatif strese yol açmaktadır (63).

Biyolojik sistemlerdeki moleküler oksijenin sağlıklı hücrelerde toksik etki yaratabileceği ve doku hasarına neden olabileceği ilk olarak 1878'de fikir olarak sunulmuştur (64). Oksijenin %95'i mitokondriyal sitokrom oksidaz sisteminde dört elektron daha alarak tetravalan indirgeme ile suya dönüşür. Kalanlar; univalan indirgenme ile hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyon (O^{2-}) ve yüksek derecede reaktif olan hidroksil radikali (OH^{\cdot}) gibi SOR'a dönüşür. O^{2-} anyonu, moleküler oksijene bir elektron eklenmesiyle; hidroksil radikali ise süperoksit radikalın hidrojen peroksit ile bazı metal iyonlarının ortamda olması ve bunlarla reaksiyona girmesi ile oluşur. Hidroksil radikali, hücre membranında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek başlatır. Lipid peroksidasyonu sırasında; poliansatüre yağ asitleri suda çözünen maddelere yıkılır; bunun sonucunda hücre membran bütünlüğünü bozar. Lizozomal membranların peroksidasyonu ise lizozomal hidrolazlar sitoplazmaya salınır, sonuç hücre ölümüne neden olur (63,65).

Oksidatif stres ve eşlik eden enflamasyon, pankreatitin patogeneğinde ve çeşitli komplikasyonlarında kritik rol oynar. Oksidatif stres, artan SOR üretimi ve bozulmuş antioksidan kapasitesinin kombinasyonundan kaynaklanır (66,67).

AP, proinflatuar mediyatörlerin toplanması ve salınması yoluyla inflamatuvar süreci güçlendiren ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açan oksidatif stresle sonuçlanır. AP'nin klinik seyrini ve ciddiyetini iki çarpıcı özellik belirler:

1. Hastalığın erken evresinde SIRS oluşması,
2. Enfeksiyon, sepsis, MODS'a yol açan pankreas nekrozunun meydana gelmesi (63,67).

Oksidatif stresin hastalığın erken evrelerinde ve hastalığın ilerlemesi sırasında önemli rolünü vardır. Oksidatif stres seviyeleri AP hastalarında sağlıklı bireylere

göre daha yüksektir ve düzeyi hastalık şiddetinin artmasıyla artar. Oksidatif stres artık AP'te meydana gelen hem lokal hem de sistemik olayların anahtar aracısı olarak kabul edilmektedir (60).

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu önleme veya detoksifiye etme veya SOR'u temizleme işlevi görebilir. Halliwell "bir antioksidan, oksitlenebilir bir substratınkilerle karşılaştırıldığında düşük konsantrasyonlarda olduğunda, o substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya önleyen herhangi bir maddedir" şeklindeki bu tanımı önermiştir (68). Deneysel pankreatitte, antioksidanların yararlı etkileri nükleer faktör kapp B (NF-κB) aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (69). Ekzojen antioksidan türleri arasında antioksidan vitaminler (askorbik asit, alfa-tokoferol, beta-karoten), inorganik antioksidanlar (selenyum), sentetik antioksidanlar (butile hidroksianizol) ve bir dizi bitki kaynaklı polifenol (kurkumin, resveratrol, kateşinler vb.) bulunur. Organizmalar kendilerini SOR oluşumuna karşı korumak için de yaygın olarak glutasyon peroksidaz (GPx), glutasyon-S transferaz, SOD, CAT ve diğer çeşitli endojen antioksidanları kullanır (63,69).

4.3. Kurkumin

Kurkumin, *Curcuma longa* bitkisinin kökünde bulunan başlıca curcuminoidlerden birini oluşturur. Zerdeçal, yüzyıllardır Asya mutfağında hem aroma hem de koruyucu olarak kullanılmasının yanında yemeklere sarı renk eklemek için de kullanılan yaygın bir baharattır. Ayrıca Hindistan ve Çin'de geleneksel bir ilaç olarak hazımsızlık, şişkinlik, ishal hatta mide ve duodenal ülserler gibi gastrointestinal sistem hastalıkları tedavi etmek için de kullanılmıştır (7).

İyileştirici özelliği ile iyi bilinen kurkuminin ilk olarak, Albert Oppenheimer tarafından 1937'de kolesistit tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Ayurveda (alternatif tıp) uygulamalarına göre zerdeçal; metabolizmayı hızlandırır, sindirimi enzimlerinin salınmasını düzenler, safra taşı oluşmasını inhibe eder, artrit ve artrit sonrası oluşan ağrıyı azaltır (70). Kurkuminin bu etkileri gözlemlendikten sonra, araştırmacılar insanlarda bilinen çoğu hastalığın tedavisinde kurkumin etkinliğini araştırmıştır. Kanser, artrit, majör depresyon, karaciğer hastalığı, dislipidemi, kronik

obstrüktif akciğer hastalığı gibi çeşitli tıbbi rahatsızlıklarda kurkuminin oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (71,72).

4.3.1. Kurkuminin kimyasal özellikleri

Kurkuminin kimyasal yapısı 1910'da yılında analiz edilmiş, 1913'te ise sentezi rapor edilmiştir (73,74). Diferuloilmetan olarak da anılan kurkumin (1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion), *Curcuma longa* bitkisinin kökünde bulunan başlıca curcuminoidlerden birini oluşturur. Kurkumin, beta-diketon yapısındadır; enol ve keto formları bulunmaktadır (75). Yapısal olarak, benzer görünümlü iki aromatik halkaya sahip simetrik bir moleküldür. Konjuge çift bağların varlığı nedeniyle kurkumin, birçok redoks reaksiyonunda reaktif oksijen türlerinin oluşumuna karşı etkili bir elektron donörü olarak hizmet etmektedir (8). $C_{21}H_{20}O_6$ moleküler formülüne sahiptir ve turuncu-sarı kristal toz olarak görünür. Bunların dışında kurkumin, ışığa çok duyarlıdır, değişken bir çözünürlüğe sahiptir, yani soğuk suda ve eterde çözünmez iken; alkol ve buzlu asetik asitte çözünür, etanol ve asetik asitte çok iyi çözünür. Önerilen saklama koşullarında ($-20^{\circ}C$) değişmeden kalabilir (70,72,75).

4.3.2. Kurkuminin etki mekanizması ve insan sağlığına etkisi

Kurkumin'in hastalıkların önlenmesi ve tedavisi amacıyla moleküler hedeflerin patogeneğinde etkili olduğu ve modülasyonunun sağlanabileceği belirtilmektedir (76). Moleküler biyolojide incelenen en önemli sinyal yolları; Sonic Hedgehog, Janus kinaz/sinyal dönüştürücüleri, transkripsiyon aktivatörleri (JAK-STAT), NF- κ B, protein kinaz B (PKB) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) olarak bilinmektedir (77). Kurkumin, bu sinyal yollarına doğrudan etki eder teropatik etki sağlar. Örneğin; *p*-AKT ve insülin büyüme faktörü 2'yi inhibe ederek apoptozu indükler (78,79). Apoptoza neden olan Sonic Hedgehog'u inhibe eder, aynı zamanda dendritik hücre aktivasyonunu baskılayarak, JAK-STAT'da apoptozu indükler, NF- κ B'yi inhibe eder, TGF- β 'yi inhibe eder ve memelilerde rapamisin sinyal yolağı hedefini baskılar (80-84). Kısacası polifenol yapısı ile kurkumin'in birçok hastalığın patogeneğinde rolü olan moleküler hedefleri etkin bir şekilde modüle edebildiği gösterilmiştir. Kurkumin'in pek çok hastalığın gelişiminin hemen hemen tüm evrelerinde sitokinleri, kinazları, enzimleri,

transkripsiyon faktörlerini, büyüme faktörlerini, reseptörleri, metastatik ve apoptotik molekülleri düzenleyen önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir (85).

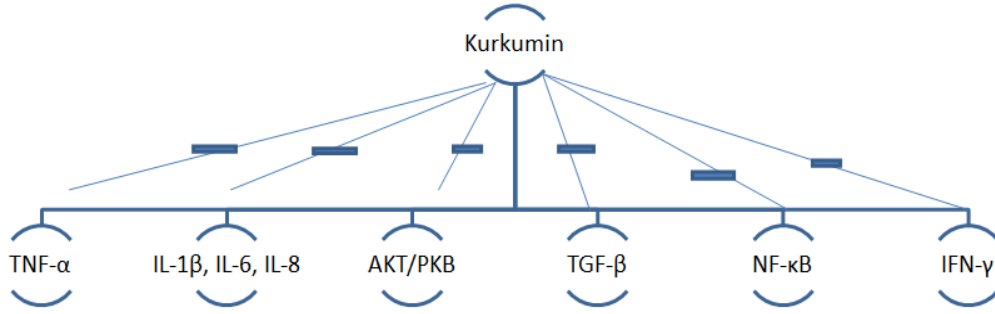
4.3.2.1. Kurkuminin antioksidan etkisi

Konjuge çift bağların varlığı nedeniyle, kurkumin, birçok redoks reaksiyonunda reaktif oksijen türlerinin oluşumuna karşı etkili bir elektron vericisi olarak çalışmaktadır (8). Kurkuminin SOR temizleme aktivitesi, fenolik hidroksil (OH⁻) grubundan veya β-diketon kısmının karboksil (COOH) grubundan kaynaklanabilir. SOR, bu iki bölgeden birinden elektron transferine veya H⁻ atomunun ayrılmasına maruz kalabilir; dolayısıyla güçlü bir antioksidan görevi görür (70).

Polifenolik kurkuminin terapötik potansiyeli temel olarak antioksidan özellikleriyle ilişkilidir. Kurkuminin, alfa-tokoferolden on (10) kat daha fazla antioksidan olduğu bulunmuştur (86, 87). Kurkumin, nuclear related factor 2 genlerini düzenler, bu da antioksidan enzimler olan indirgenmiş glutatyon konsantrasyonunda, GPx ve SOD aktivitesinde artış sağlar. Glutatyon ve GPx serbest radikalleri temizlemek için sinerjistik olarak hareket eder. Kurkumin, SOR miktarını ve etkisini azaltır, lipid ve protein oksidasyonunu inhibe eder ve glutatyon, nitrik oksit, glutatyon-S transferaz, glutatyon redüktaz, GPx, CAT, SOD ve HO⁻¹ ekspresyonunu düzenlemektedir (88).

4.3.2.2. Kurkuminin antiinflatuar etkisi

Vücut başlangıçta herhangi bir yaralanmaya, proinflatuar ve karşı enflatuar bileşenler olarak bilinen immün türevli araçlar yoluyla yanıt verir. Enflamasyon süreci, enflatuar hücreleri harekete geçirebilen ve enflamasyon bölgesinde kemokin ve sitokin salgılanmasını uyaran hücresel düzeyde sinyal yollarının aktivasyonunu içerir. İnflatuar sitokinler; IL, IFN (interferon)-α, IFN-γ ve TNF-α, kemokin ligandları grubu ve farklı formlarıdır (10) (Şekil 4.3.2.2.1).



Şekil 4.3.2.2.1. Kurkumin, inflamatuvar sitokinler üzerine etkisi

Kurkumin, transkripsiyon faktörü-3, aktivatör protein-1, CREB bağlayıcı protein, STAT proteinleri ve NF-κB'yi aktive etmek gibi enflamasyondan sorumlu transkripsiyon faktörlerini düzenleyerek antiinflamatuvar etki gösterir (78-83). Doğrudan kurkumin tarafından hedeflenen inflamatuvar araçlar arasında CRP, IL, 5-lipooksijenaz ve makrofaj inflamatuvar protein-1α bulunur (7). TNF-α'nın neden olduğu NF-κB aktivasyonunun baskılanmasının, kurkuminin en önemli antiinflamatuvar mekanizmalarından biri olduğu belgelenmiştir (70).

4.3.2.3. Kurkuminin insan sağlığına etkisi

SOR; diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklarda yer alan hücre hasarının ana nedenidir (10). Kurkumin, herhangi bir yan etki olmaksızın uzun vadede uygulanacak biyomoleküllerden biri olarak zaman geçtikçe hastalıkların tedavisi için daha fazla düşünülmektedir (75). Kurkuminin tıbbi kullanımlarını gözden geçirirken, gastrointestinal, solunum ve kardiyovasküler sistemde dikkate değer etkileri vardır. Kurkuminin bu etkileri belirgin antioksidan, antiinflamatuvar, antidiyabetik, hepatoprotektif, nöroprotektif, kemoprotektif, antikanser, antialerjik ve antidermatofitik etkilerinin SOR harabiyetini azaltmada önemli rol oynadığı bildirilmiştir (89).

4.3.2.3.1. Kurkuminin- kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi

Enflamasyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde büyük rol oynamaktadır. Kurkumin tedavisinin, çeşitli mekanizmalarla kardiyovasküler hastalıklara karşı antiinflamatuvar etkisi vardır. Kurkuminin, nuclear related factor 2'ye bağımlı antioksidan yanıt elemanını harekete geçirerek HO-1 (hem oksijenaz-1) ekspresyonunu etkinleştirdiği belirtilmektedir. Ayrıca kurkuminin vasküler ve aortik düz kas hücrelerinde TNF- α 'yı baskıladığı ve HO-1 aracılığıyla p21 ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur (90).

Deney hayvanları üzerindeki kurkumin tedavisinin, JAK2 / STAT3 (janus kinaz 2/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla miyokardiyal iskemiye azalttığı belirlenmiştir (91). Yapılan bir hayvan çalışmasında da; tuz duyarlılığı ve hipertansif kalp hastalığı olan sıçanlara 50 mg/kg kurkumin uygulanmasının sistolik işlevi geliştirdiği ve koroner yetmezliği önlediği kanıtlanmıştır (92).

Randomize kontrollü klinik çalışmalarda; zerdeçal ve kurkumin alanların, almayanlara kıyasla serumda çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) seviyeleri daha düşük bulunmuş ve bu durumun doğal bir kardiyoprotektif etki olduğu belirtilmiştir. Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinde önemli bir değişiklik gözlenmediği belirtilmiştir (93,94). Kurkuminin kardiyovasküler etkilerinin incelendiği bir derlemenin sonuçlara göre; aort anevrizmaları, ateroskleroz, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği, diyabetin kardiyovasküler komplikasyonları ve miyokardiyal enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklar üzerinde önleyici ve tedavi edici etkilerinin olduğu belirtilmiştir (72).

4.3.2.3.2. Kurkuminin-diyabet üzerine etkisi

Kronik hiperglisemiye ve obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerine uzun süreli maruz kalma, kılcal hasara neden olur ve sonuç olarak birçok organda, özellikle böbreklerde, gözlerde, sinirlerde ve kalpte kan damarlarının işlevini bozar (95). Dokulardaki yüksek hücre içi glikoz konsantrasyonu, SOR daha fazla üretilmesiyle ilişkili patofizyolojik yolları tetikleyen O² radikallerinin aşırı

üretimine neden olur. Bu durum bozulmuş antioksidan savunmalara ve hipergliseminin zararlı etkisinin artmasına yol açar (96). Bunlara ek olarak, yüksek glukoz konsantrasyonu altında mitokondride geliştirilmiş SOR üretimi, önemli miktarlarda ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumuna, AGE reseptörünün aşırı ekspresyonuna, heksosamin (HA) yolağına şeker akışının artmasına, protein kinaz C (PKC) yolağının ve aldoz redüktaz (AR) yolunun aktivasyonunu tetiklenmesine neden olur. Hipergliseminin yarattığı bu durum hücre hasarına ve böylelikle diyabetik komplikasyonların oluşmasına neden olur (97,98).

Diyabet; konu alan bir hayvan çalışması; kurkumin ve analoglarının, peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-(PPAR- γ) aktivasyonu yoluyla bir antidiyabetik ilaç olan tiazolidindionunkine benzer bir etki mekanizmasına sahip olduğunu vurgulamıştır (99). Yapılan hayvan çalışmalarından birinde; diyabetik farelerde insülin ve kurkumin (90 mg/kg) tedavisinin serum glikoz değerini, karaciğer ve böbrek hasarının biyobelirteçlerini azaltırken; lipit profilini ve hepatik antioksidan seviyeleri iyileştirdiğini gösterilmiştir (100).

Kurkuminin iyi bilinen glikoz düşürücü etkileri klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Kurkumin, sağlıklı gönüllülerde yemek sonrası glisemiye azaltabildiği ve 10 hafta boyunca günde 1,5 g alan tip 2 diyabetik hastalarda insülin duyarlılığını, lipid profilini ve adiponektin düzeylerini iyileştirebildiği gözlenmiştir (101,102). Açıklanan tüm çalışmalarda; kurkuminin diyabet ve komplikasyonlarına karşı koymak için terapötik potansiyele sahip olduğu göstermektedir.

4.3.2.3.3. Kurkuminin-gastrointestinal sistem üzerine etkisi

Kurkumin; özefagus, oral mukoza, mide, ince bağırsak ve kolon mukozında malignite oluşumunu azaltmakta veya engellemektedir. Kurkumin ayrıca karaciğer ve irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı (ülseratif kolit ve crohn hastalığı), bakteriyel ve paraziter hastalıklar gibi diğer sindirim hastalıkları için bir çare olarak önerilmiştir (103,104).

Tayland'da yapılan faz II klinik bir çalışmada, peptik ülseri olan hastalarda kurkuminin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirilmiştir. Çalışmaya, 45 hasta dahil edilmiş ve 25'inde peptik ülser saptanmıştı. Kalan 20 hastada ülser tanısı almamış,

ancak erozyon, gastrit ve dispepsi varlığı tespit edilmişti. İki kapsül (her biri 300 mg) zerdeçal 4 hafta boyunca günde beş kez oral yoldan verilmiş, sonuç olarak 12 hastada ülser olmadığını, 12 haftalık tedaviden sonra 19 hastada ülser olmadığını ve diğer hastalarında zerdeçal tedavisinden sonra semptomatik rahatlama yaşadığı belirtilmiştir (105). Yapılan bir çalışmada, kurkuminin *helicobakter pilori* ile enfekte gastritin tek başına, *helicobakter pilori* ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi üzerinde antibakteriyal etkiye sahip olduğu vurgulanmaktadır (106). Shen ve ark. (107) kurkuminin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki düzenleyici etkilerini araştırılmış ve bağırsak mikrobiyotasının konsantrasyonunu önemli ölçüde etkilediğini göstermişlerdir. Randomize, çift kör, çapraz bir çalışma, 20 mg kurkumin veya plasebonun 12 sağlıklı gönüllünün safra kesesi hacmi üzerindeki etkisini karşılaştırmıştı. Kurkumin uygulamasından sonraki dönemde safra kesesi hacmi azalmıştı. Sonuçta; kurkuminin safra kesesi kasılmasını uyarma ve safra taşı oluşumu riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (108).

4.3.2.3.4. Kurkumin-kemik hastalıkları

Kemik hastalıklarında, önerilen ilaçların ciddi yan etkileri olduğu bilindiğinden, ağrı ve iltihabı hafifletebilen bitkisel tedaviler, artrit semptomlarını hafifletmek için potansiyel birincil veya yardımcı tedaviler olarak araştırılmıştır. Yapılan birçok çalışmada, kurkumin kemik yoğunluğu bozuklukları (osteopeni, osteoartrit) üzerinde belirgin bir koruyucu etki gösterdiği, semptomların azalmasını ve iyileşmesinin hızlanmasını sağladığı, ek olarak ağızda ağrı ve şişliğin, diş eti iltihabının ve periodontitin hafifletilmesine yardımcı olduğunu belirtmektedir (109-111).

4.3.2.3.5. Kurkumin-kanser üzerine etkisi

Kurkumin, kanser gelişiminin birçok aşamasında; tümörün başlangıcı, progresyonu, metastazı ve anjiyogenezinde etkilidir. Kurkumin'in tümör hücrelerinin büyümesini, hücre proliferasyon yolu, hücre hayatta kalma yolu, kaspaz aktivasyon yolu, tümör baskılayıcı yolu, ölüm reseptör yolu ve protein kinaz yolu içeren birçok hücre sinyali yolu ile baskıladığı belirlenmiştir. Kurkuminin bu etkilerinin sayesinde; multipl miyelom, kolon, pankreas, meme, prostat ve akciğer kanserleri gibi çeşitli kanser türlerinin azaltılmasında veya önlenmesinde etkili olduğu belirtilmektedir

(111). Ayrıca kurkuminin kanser tedavisinde radyoterapinin etkinliğini artırdığı ve tedavinin daha güvenli olacağı belirtilmektedir (112).

4.3.2.3.6. Kurkuminin-karaciğer üzerine etkisi

Kurkuminin çoklu hücre sinyal yollarını modüle edebildiği ve hepatik hastalıklara, kronik arsenik maruziyetine ve hatta alkol zehirlenmesine karşı koruyucu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (113). Antitüberküloz tedavisi (ATT) olarak izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol kullanılmakta; ancak ATT tedavisi hepatotoksisiteye neden olmaktadır. ATT'nin neden olduğu hepatotoksisitenin kesin mekanizması bilinmemekte; ancak oksidatif stres, kolin eksikliği, düşük glutasyon seviyesi ve CYP2E1'in aktivasyonunun önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Bu tür hepatotoksisitenin ortaya çıkması, normalde ilaç kullanımını durdurarak ve karaciğer enzimlerinin normalleşmesinden sonra aynı ilacın yeniden verilmesiyle yönetilir. Adhvaryu ve ark. 2008 yılında kurkuminin etkinliğini değerlendirmek için randomize kontrollü bir klinik çalışma yürütmüştür. Bu çalışmanın sonunda kurkuminin ATT ile ilişkili hepatotoksisiteyi önlemek için destek tedavisi olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (114).

4.3.2.3.7. Kurkuminin güvenli dozu ve toksikolojisi

Kurkumin, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından "genel olarak güvenli olarak tanınan" bir bileşik olarak onaylanmış ve herhangi bir toksik etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir. Gıda Katkı Maddeleri Ortak FAO / Dünya Sağlık Örgütü Uzman Komitesi (JECFA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) raporlarına göre, kurkuminin yeterli günlük alım değeri 0–3 mg/kg'dır (115,116).

Lao ve arkadaşları 2006 yılında; Kurkuminin maksimum tolerans dozajını ve güvenliğini incelemek için sağlıklı bireylere 500–12.000 mg kurkumin uygulanmıştır. Sonuç olarak, günde 12 g'a kadar kurkumin alımının bireyler üzerinde hiçbir zararlı etkisi olmadığı gösterilmiştir (117).

4.3.3. Kurkumin ve Akut Pankreatit

Kurkumin, temel olarak antioksidan ve antiinflamatuvar mekanizmalarıyla hareket ettiği için birçok hastalıkta olumlu etkiler göstermektedir (106-114). Bu yaklaşımla hareket eden birçok araştırmacı, AP tedavisinde kurkuminin rolünü gözlemlemiştir.

AP'de kurkuminin etkinliği araştırmak için birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Etkisinin altında yatan mekanizma, enflamasyon kaskadını ve inflamatuvar sitokin sekresyonunu azaltmak için JAK2 / STAT3 yolu aktivasyonunun inhibisyonudur. AP ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için kurkuminin potansiyel kullanımını ortaya koymuştur (9). Yapılan başka bir deneysel çalışmanın sonuçlarına göre; kurkumin, AP'nin in vitro ve in vivo modellerinde MAPK sinyal yolu yoluyla inflamatuvar yanıtın şiddetini bir dereceye kadar azaltabileceği gösterilmiştir (118). Bir diğer çalışmada, AP'li sıçanların tedavisinde kurkumin kullanıldığında, pankreastaki patolojik değişiklikleri iyileştirebileceğini ve pankreasın patolojik skorunu azaltabileceği bildirilmiştir (119). Yapılan çalışmalar bize AP tedavisinde kurkuminin terapatik AP'yi tedavi etmek için kurkuminin terapötik potansiyeli olabileceğini vurgulamaktadır (120).

Sonuç olarak yapılan çalışmalar incelendiğinde, kurkuminin AP üzerindeki etkisi, tedavideki rolü ve terapatik etkisinin doz etkinliğini araştıran çalışmaların yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Biz bu çalışmada kurkuminin terapatik etkisinin farklı dozlardaki etkilerini araştırmayı amaçladık.

5. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya ilişkin etik kurul raporu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (Sayı:2019/143. HADYEK/2019-30 nolu proje) onay alındı.

Çalışma 2021 Şubat tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda sıçanlar üzerinde yapıldı. Çalışma sırasında Etik Kurulu'ndan alınan izin doğrultusunda deney hayvanları ile çalışma ilkelerine bağlı kalındı.

Bu çalışma ile sıçanlarda kurkuminin L-arginin ile indüklenen AP modelinde etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

5.1. Deney Hayvanlarının Temini, Beslenme ve Barınma Durumları

Bu çalışmada 12 haftalık, 285-320 gram ağırlığında, 40 adet Sprague Dawley albino erkek sıçan kullanıldı. Çalışma boyunca hayvanlar standart nem, ısı koşullarında (22°C) ve ışık (12 saat gün ışığı / 12 saat karanlık) altında tutuldu. Beslenmede herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın standart rat yemi ve taze içme suyu kullanılarak bakımları yapılmıştır. Deneye başlamadan önce tüm ratların ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Tüm sıçanlar gruplar halinde ayrı 42x26 cm boyutunda metal kafeslerde tutuldu.

5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlar randomize seçimle 5 gruba ayrıldı.

- Grup 1 (n=8) Kontrol grubu (Sham grubu)
- Grup 2 (n=8) Kurkumin grubu
- Grup 3 (n=8) Akut pankreatit (AP) grubu
- Grup 4 (n=8) Düşük doz kurkumin grubu
- Grup 5 (n=8) Yüksek doz kurkumin grubu

5.3. Deney Modelinin Uygulanması

Bu çalışmada, Mizunuma ve ark. tarafından geliştirilen yüksek miktarda amino asidinin (arginin) intraperitoneal (i.p.) olarak verilmesi sonrasında oluşan AP modeli kullanıldı (52). Deneysel pankreatit modelinde yüksek miktarda aminoasit

enjeksiyonundan sonra 24 saat içerisinde pankreas dokusunda ve laboratuvar değerlerinde değişiklikler olduğu; 72 saat sonra laboratuvar ve histopatolojik değişikliklerin pankreatit kliniğini yansıttığı belirlenmiştir. Bu çalışmada da deneysel pankreatit modeli oluşturulmak için L-Arginin enjeksiyonundan 72 saat sonra laboratuvar ve histopatolojik inceleme yapıldı.

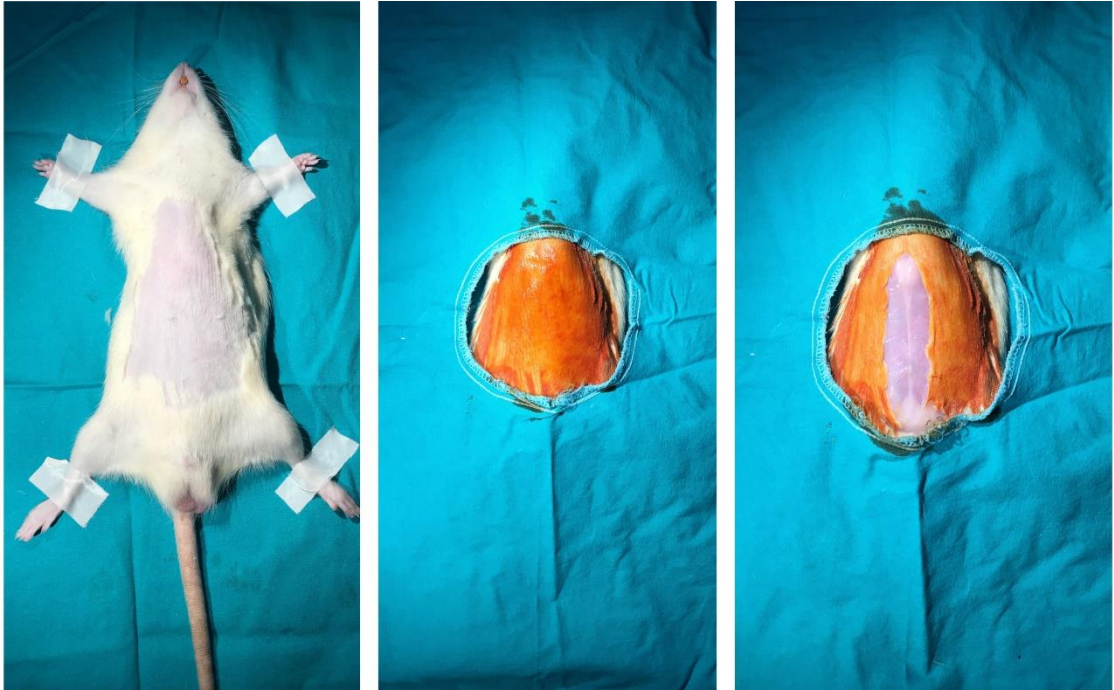
Grup 1; Kontrol grubu, 5 cc serum fizyolojik batın sağ alt kadrardan i.p. verildi.

Grup 2; Kurkumin grubuna; 100 mg/kg kurkumin batın sağ alt kadrardan i.p. verildi.

Grup 3; Akut Pankreatit (AP) Grubu, 5 g/kg L-Arginin batın sağ alt kadrardan i.p. verilerek deneysel pankreatit modeli oluşturuldu.

Grup 4; Düşük doz kurkumin grubuna, L-arginin ile deneysel pankreatit modeli oluşturmadan otuz (30) dakika önce 100 mg/kg kurkumin batın sol alt kadrardan i.p. verildi. Kurkumin enjeksiyonundan otuz (30) dakika sonra 5 g/kg L-Arginin batın sağ alt kadrardan i.p. verilerek deneysel pankreatit modeli oluşturuldu.

Grup 5; Yüksek doz kurkumin grubuna, L-arginin ile deneysel pankreatit modeli oluşturmadan otuz (30) dakika önce 200 mg/kg kurkumin batın sol alt kadrardan i.p. verildi. Kurkumin enjeksiyonundan otuz (30) dakika sonra 5 g/kg L-Arginin batın sağ alt kadrardan i.p. verilerek deneysel pankreatit modeli oluşturuldu (Tablo 5.3.1, 5.3.2) (Resim 5.3.1).



Resim 5.3.1. Deney hayvanlarının hazırlanması

Tablo 5.3.1. Deneyin modelinin uygulanması

Gruplar		Başlangıç	30. dakika
Grup 1	Kontrol	5 ml serum fizyolojik	-
Grup 2	Kurkumin	100 mg/kg kurkumin	-
Grup 3	AP	5 g/kg L-Arginin	-
Grup 4	AP+Düşük doz kurkumin	100 mg/kg kurkumin	5 g/kg L-Arginin
Grup 5	AP+Yüksek doz kurkumin	200 mg/kg kurkumin	5 g/kg L-Arginin

(ml: mililitre, g: gram, kg: kilogram)

Tablo 5.3.2. Gruplara verilen besin destekleri ve uygulanma tekniği

Gruplar	Serum Fizyolojik	L-Arginin	Kurkumin	Veriliş yolu
Grup 1	5 ml			i.p.
Grup 2			100 mg/kg	i.p.
Grup 3		5 g/kg		i.p.
Grup 4		5 g/kg	100 mg/kg	i.p.
Grup 5		5 g/kg	200 mg/kg	i.p.

(i.p.: intraperitoneal, ml: mililitre, g: gram, kg: kilogram)

Sıçanlara i.p. verilen sıvı volümünü standardize etmek amacıyla çalışmaya dahil edilen sıçanlara 5 ml sıvı verildi. Kontrol grubu harici diğer gruplardaki sıçanlara i.p. verilecek sıvı volümlerine serum fizyolojik eklenerek toplam verilen sıvı 5 cc'ye tamamlandı.

L-arginin çözeltisi, L-arginin tozunun (Sigma Aldrich Co Pvt. Ltd., ABD) normal salin içinde çözülmesi hazırlandı.

Kurkumin çözeltisi; (Curcuma longa (Turmeric)) (Sigma Aldrich Co Pvt. Ltd., ABD) kurkumin tozunun 100 ml %1 dimetil sülfoksit (DMSO) (Sigma Aldrich Co Pvt. Ltd., ABD) içinde 1gr ve 1,5 gr Kurkumin çözülerek hazırlanılmıştır solusyon denek ağırlığına ve grubuna uygun hesaplanıp i.p. uygulandı.

5.4. Sıçanlardan kan ve doku örneklerinin alınması

Deney takip süresi boyunca hayvanlarda anormal davranış ve ölüm görülmedi. Grup 3, 4 ve 5'te L-arginin ile deneysel pankreatit modeli oluşturulduktan 72 saat sonra deney sonlandırıldı. Yetmiş ikinci (72.) saatin sonunda sıçanlar gruplar halinde deney hayvanları laboratuvarında yer alan ameliyat odasına alındı.

Anestezi amaçlı 90 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazin i.p. verildi. Anestezi kontrolü yapıldıktan sonra sıçanların batın bölgesi tıraş edildi. Ameliyat masasına yapıştırıcı bantlar ile sabitlendikten sonra batın bölgesi antiseptik solüsyon ile silindi. Ameliyat örtüsü ile batın sahası kapatıldı. Batın orta hattın yapılan kesi ile açıldı. Doku ve kan örnekleri alındıktan sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sıçan sakrifiye edildi ve tıbbi atık olarak paketlenildi. Bu işlemler sırayla tüm sıçanlara uygulandı.

5.4.1. Doku örneklerinin alınması

Duodenum ve komşuluğundaki pankreas dokusu bulundu. Keskin diseksiyon ile pankreas dokusunun tamamı çıkarıldı. Histopatolojik inceleme için alınan pankreas dokusu, 10 katından fazla olacak %10'luk formaldehit içerisinde konuldu ve patoloji laboratuvarına taşındı. Batın orta hat kesisi 2.0 prolen ile kapatıldı.

5.4.2. Kan örneklerinin alınması

Sıçan ameliyat masasında iken intrakardiyak yöntemle 10 cc kan alındı. Kan örneği inceleme için jelli tüpe alındı ve 20-30 dakika bekletildikten sonra 4000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Alınan kan örnekleri jelli tüplere alındıktan sonra 18 – 22 °C'de saklanarak, ideal şartlar altında aynı gün biyokimya laboratuvarına taşındı.

5.5. Biyokimya Analizleri

Serum analizinde Amilaz, Lipaz, CRP, IL-1 β , IL-6 TNF- α değerleri ELISA yöntemiyle analiz edildi (Tablo 5.5.1).

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

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

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

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

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

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

Tablo 5.5.1. ELISA işlem basamakları

İşlem Sırası	Yapılan İşlem
1. Aşama	Her bir kuyucuğa 100 µL* standart veya örnek eklenir. 37 ⁰ C'de 90 dakika inkübe edilir.
2. Aşama	Standartlar veya örnekler uzaklaştırılır. Her bir kuyucuğa 100 µL Biotinli solüsyon eklenir. 37 ⁰ C'de altmış (60) dakika inkübe edilir.
3. Aşama	Solüsyon uzaklaştırılır. Yıkama solüsyonu ile üç (3) kez yıkama yapılır
4. Aşama	Her bir kuyucuğa 100 µL HRP** konjuge solüsyonu eklenir. 37 ⁰ C'de 30 dakika inkübe edilir.
5. Aşama	Solüsyon uzaklaştırılır. Beş (5) kez yıkama yapılır.
6. Aşama	Her bir kuyucuğa 90 µl Substrat Reagent solüsyonu eklenir. 37 ⁰ C'de 15 dakika inkübe edilir.
7. Aşama	Her bir kuyucuğa 50 µL Stop solüsyonu eklenir. Hızlıca mikro plate okuyucu ile 450 nm***'de okunur.
8. Aşama	Sonuçlar hesaplanır.

*µl: mikrolitre **HRP: Horseradish Peroxidase ***nm: nanometre

5.6. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik değerlendirmeler patoloji laboratuvarında tek taraflı körleme yöntemine göre tek patoloji uzmanı tarafından incelendi. Pankreas doku örnekleri formaldehit (%10 konsantrasyonda) solüsyonunda fiksasyon sağlandıktan sonra sonra parafin kesitler alındı. Parafin bloklara gömülen pankreas doku örneklerinden 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen Eozin (HE) ile boyanan örnekler, ışık mikroskobu altında incelendi. Pankreas dokusu için ödem, asiner nekroz, hemoraji,

peripankreatik yağ nekrozu ve inflamatuvar hücre oranı Schimidet ve ark. tanımladığı skorlamaya göre değerlendirildi (121) (Tablo 5.6.1). Ödem ve hemoraji yerleşimine göre, inflamatuvar hücre (lökosit infiltrasyonu), asiner nekroz ve peripankreatik yağ nekrozu etkilenen lobül sayısına göre derecelendirildi. Kriterler 0 – 4 arasında derecelendirildi. Hazırlanan preparatlar Olympus BX50 tipi binoküler ışık mikroskobu ile incelendi ve farklı büyütmelerde fotoğrafları çekildi.

5.7. İstatiksel Değerlendirme

5.7.1. Power Analizi

Sıçanların intraperitoneal alana 5 farklı madde (SF/Cur/LA/LA+Cur/LA+Cur(X2)) verilerek, karın içerisindeki pankreas dokusunda enflamasyon oluşması ve ilağın pankreas dokusunda iyileşme durumunun etkinliğini değerlendirmede; Hayvan Deneyleri için Mead Yöntemi kullanılarak, en çok %5 I. tip hata payı ve en az %80 güç ile istatistik anlamlılığı tespit edebilmek için, her bir grupta çalışılması gereken sıçan sayısı 8 olarak hesaplanmış ve maksimum 40 sıçan ile çalışılması planlanmıştır.

5.7.2. Veri Toplama Araçlarının Değerlendirilmesi

Merkezi Limit Teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır (122). Verilerin çözümlenmesinde ölçeklerde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma değeri ile medyan ve min-maks kullanılmıştır. Bağımsız beş grup için; ağırlık ve laboratuvar sonuç ortalamalarını karşılaştırmada One-Way ANOVA test kullanılırken; gruplar arası farklılık halinde ise ikili karşılaştırmada Tukey testi kullanılmıştır. Histopatolojik inceleme sırasında kullanılan ödem, asiner nekroz, hemoraji, yağ nekrozu, enflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skalalarının veri tipinin ordinal olması nedeni ile Kruskal-Wallis H testi kullanılırken; gruplar arası farklılık halinde ise ikili karşılaştırmada Bonferroni ve Dunn testi kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde www.e-picos.com New York yazılımı ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır.

Tablo 5.6.1. Schmidt skorlama kriterleri

Ödem

0	Yok
0,5	İnterlobler alanda fokal genişleme
1	İnterlobler alanda diffüz genişleme
1,5	1 ile aynı + interlobuler alanda fokal genişleme
2	1 ile aynı + interlobuler alanda diffüz genişleme
2,5	2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında fokal genişleme
3	2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında diffüz genişleme
3,5	3 ile aynı + interselüler boşlukta fokal genişleme
4	3 ile aynı + interselüler boşlukta diffüz genişleme

Hemoraji ve yağ nekrozu

0	Yok
0,5	1 odak
1	2 odak
1,5	3 odak
2	4 odak
2,5	5 odak
3	6 odak
3,5	7 odak
4	>7 odak

Asiner Nekroz

0	Yok
0,5	1-4 nekrotik hücrede fokal tutulum
1	1-4 nekrotik hücrede diffüz tutulum
1,5	1 ile aynı + 5-10 nekrotik hücrede fokal tutulum
2	5-10 nekrotik hücrede diffüz tutulum
2,5	2 ile aynı + 11-16 nekrotik hücrede fokal tutulum
3	11-16 nekrotik hücrede diffüz tutulum
3,5	3 ile aynı + >16 nekrotik hücrede fokal tutulum
4	>16 nekrotik hücrede diffüz tutulum

İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon

0	0-1 intralobuler veya perivasküler lökosit
0,5	2-5 intralobuler veya perivasküler lökosit
1	6-10 intralobuler veya perivasküler lökosit
1,5	11-15 intralobuler veya perivasküler lökosit
2	16-20 intralobuler veya perivasküler lökosit
2,5	21-25 intralobuler veya perivasküler lökosit
3	26-30 intralobuler veya perivasküler lökosit
3,5	>30 lökosit ya da fokal apseleşme
4	>35 lökosit ya da fokal apseleş

6. BULGULAR

Bu çalışmada, sıçanlarda L-arginin ile indüklenen deneysel AP modelinde enflamasyon ve antioksidan savunma sisteminin biyobelirteçleri üzerine kurkumin'in farklı dozlardaki etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmada L-arginin 5 g/kg i.p. tek doz enjeksiyonu ile pankreatit oluşturulması planlanan 40 sıçanın (Grup 3, 4 ve 5) 24'ünde pankreatit oluşturulduğu, histopatolojik ve laboratuvar parametreleri ile ortaya konuldu (Resim 6.1).



Resim 6.1. Deneysel AP modelinde pankreasın makroskopik görüntüsü

6.1. Ağırlık Değişimlerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre sıçanların ağırlıkları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,758$; $p>0,05$) (Tablo 6.1.1).

Tablo 6.1.1. Grupların ağırlık ortalamasına göre karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	p değeri
	Kontrol	Kurkumin	AP	AP+Düşük Kurkumin	AP+Yüksek Kurkumin	
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	
Ağırlık (g)	300,50±9,02	302,75±7,98	301,63±8,14	297,50±6,91	301,25±8,62	0,758

($p<0,05$ | ANOVA) g: gram, \bar{x} : ortalama, SD: standart

6.2. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları

Amilaz, lipaz, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve CRP parametrelerinin ortalamaları ANOVA testi değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6.2.1).

6.2.1. Gruplara Göre Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırması

Tablo 6.2.1.1. Gruplara göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması

N:40	Grup 1 (n:8)	Grup 2 (n:8)	Grup 3 (n:8)	Grup 4 (n:8)	Grup 5 (n:8)	p değeri
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	
Amilaz IU/L	312,55 \pm 24,48	329,26 \pm 27,98	2870,91 \pm 187, 72	2133,81 \pm 1 56,72	2009,79 \pm 61, 23	<0,001
Lipaz IU/L	8,10 \pm 1,50	8,42 \pm 1,37	210,83 \pm 19,53	140,27 \pm 14, 67	90,79 \pm 6,05	<0,001
CRP mg/L	65,01 \pm 10,28	60,75 \pm 8,28	443,23 \pm 47,71	279,54 \pm 31, 12	274,49 \pm 19,4 3	<0,001
IL-1 β (pg/ml)	11,53 \pm 2,23	11,73 \pm 1,99	47,78 \pm 5,19	39,41 \pm 2,56	29,38 \pm 3,11	<0,001
IL-6 (pg/ml)	13,25 \pm 2,18	12,74 \pm 2,01	57,06 \pm 5,37	40,37 \pm 4,64	29,94 \pm 3,79	<0,001
TNF- α (pg/ml)	7,27 \pm 0,85	7,06 \pm 0,65	37,55 \pm 2,44	24,66 \pm 3,72	20,45 \pm 1,89	<0,001

($p<0,05$ | ANOVA/Tukey)

IU:internasyonel ünite, L: litre, mg: miligram, pg: pikogram, ml:mililitre, \bar{x} : ortalama, SD: standart sapma

6.2.2. Grupların Laboratuvar Sonuçlarına Göre İkili Karşılaştırması

Tüm grupların amilaz ortalamaları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 6.2.1). Grup 1 ve Grup 2'nin amilaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,99$); Grup1 (312,55 \pm 24,48) ve Grup 2'nin (328,26 \pm 27,98) amilaz ortalamaları Grup 3 (2870,91 \pm 187,92), Grup 4 (2133,81 \pm 156,72) ve Grup 5'ten (2009,79 \pm 61,23) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Grup 3'ün amilaz ortalaması, Grup 4 ve Grup 5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Grup 4 ve Grup 5'in amilaz ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,21$) (Tablo 6.2.2.1, şekil 6.2.2.1).

Tüm grupların lipaz ortalamaları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 6.2.1). Grup 1 ve

Grup 2'nin lipaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,99$); Grup1 ($8,10\pm 1,50$) ve Grup 2'nin ($8,42\pm 1,37$) lipaz ortalamaları Grup 3 ($210,83\pm 19,53$), Grup 4 ($140,27\pm 14,67$) ve Grup 5'ten ($90,79\pm 6,05$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Grup 3'ün lipaz ortalaması, Grup 4 ve Grup 5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Grup 5'in lipaz ortalaması, Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6.2.2.1, 6.2.2.1).

Tüm grupların CRP ortalamaları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 6.2.1). Grup 1 ve Grup 2'nin CRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,99$); Grup1 ($65,01\pm 10,28$) ve Grup 2'nin ($60,75\pm 8,28$) CRP ortalamaları Grup 3 ($443,23\pm 47,71$), Grup 4 ($279,54\pm 31,12$) ve Grup 5'ten ($274,49\pm 19,43$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Grup 3'ün CRP ortalaması, Grup 4 ve Grup 5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Grup 4 ve Grup 5'in CRP ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,99$) (Tablo 6.2.2.1, şekil 6.2.2.2).

Tüm grupların IL-1 β ortalamaları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 6.2.1). Grup 1 ve Grup 2'nin IL-1 β ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,99$); Grup1 ($11,53\pm 2,23$) ve Grup 2'nin ($11,73\pm 1,99$) IL-1 β ortalamaları Grup 3 ($47,78\pm 5,19$), Grup 4 ($39,41\pm 2,56$) ve Grup 5'ten ($29,38\pm 3,11$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Grup 3'ün IL-1 β ortalaması, Grup 4 ve Grup 5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Grup 5'in IL-1 β ortalaması, Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6.2.2.1, şekil 6.2.2.3, 6.2.2.4).

Tüm grupların IL-6 ortalamaları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,01$) (Tablo 6.2.1). Grup 1 ve Grup 2'nin IL-6 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,99$); Grup1 ($13,25\pm 2,18$) ve Grup 2'nin ($12,74\pm 2,01$) IL-6 ortalamaları Grup 3 ($57,06\pm 5,37$), Grup 4 ($40,37\pm 4,64$) ve Grup 5'ten ($29,94\pm 3,79$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Grup 3'ün IL-6 ortalaması, Grup 4 ve

Grup 5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Grup 5'in IL-6 ortalaması, Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6.2.2.1, şekil 6.2.2.3, 6.2.2.4).

Tüm grupların TNF- α ortalamaları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 6.2.1). Grup 1 ve Grup 2'nin TNF- α ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,99$); Grup 1 ($7,27\pm0,85$) ve Grup 2'nin ($7,06\pm0,65$) TNF- α ortalamaları Grup 3 ($37,55\pm2,44$), Grup 4 ($24,66\pm3,72$) ve Grup 5'ten ($20,45\pm1,89$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Grup 3'ün TNF- α ortalaması, Grup 4 ve Grup 5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Grup 5'in TNF- α ortalaması, Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,005$) (Tablo 6.2.2.1, şekil 6.2.2.3, 6.2.2.4).

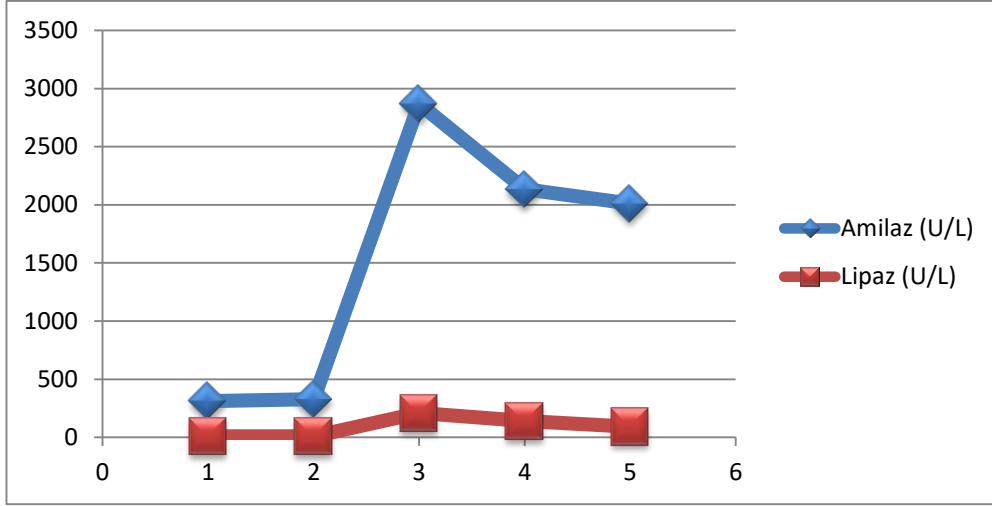
Tablo 6.2.2.1. Grupların laboratuvar sonuçlarına göre ikili karşılaştırılması

	Amilaz IU/L	Lipaz IU/L	CRP (mg/L)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Grup 1 / Grup 2	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Grup 1 / Grup 3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 1 / Grup 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 1 / Grup 5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 2 / Grup 3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 2 / Grup 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 2 / Grup 5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 3 / Grup 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 3 / Grup 5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 4 / Grup 5	0,21	<0,001	0,99	<0,001	<0,001	0,005

($p<0,05$ | Post-Hoc/Tukey testi)

Grup 1: Kontrol, Grup 2: Kurkumin, Grup 3: L-arginin AP, Grup 4: L-Arjinin + Düşük Doz Kurkumin, Grup 5: L-Arjinin + Yüksek Doz Kurkumin.

IU:internasyonal ünite, L: litre, mg: miligram, pg: pikogram, ml: mililitre



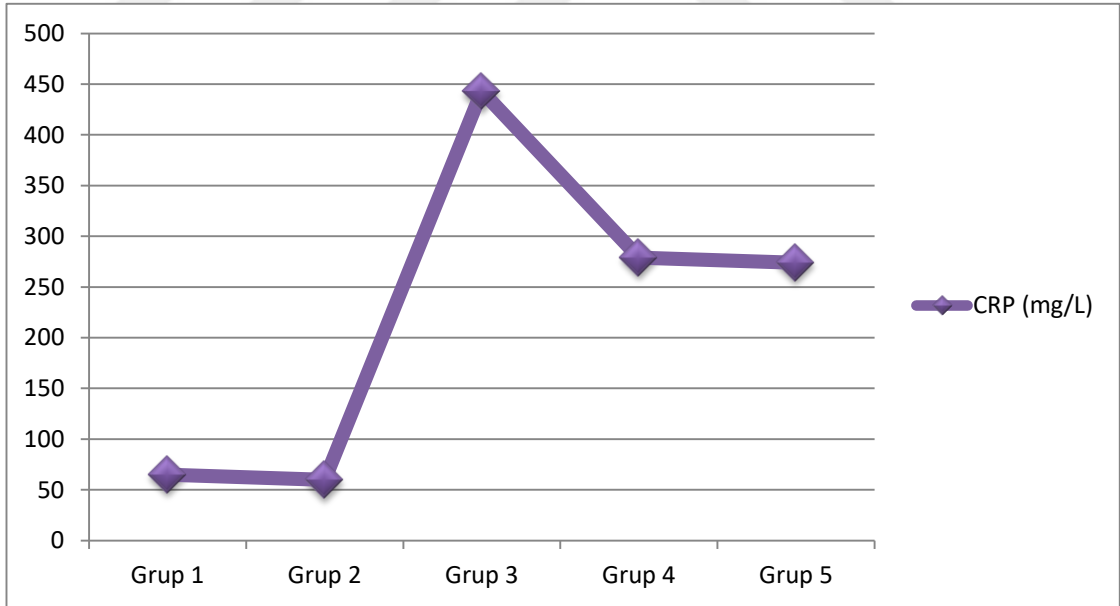
Şekil 6.2.2.1. Grupların amilaz ve lipaz değerlerinin ortalaması

Grup 1: Kontrol, Grup 2: Kurkumin, Grup 3: L-arginin AP, Grup 4: L-Arjinin + Düşük Doz Kurkumin, Grup 5: L-Arjinin + Yüksek Doz Kurkumin.

Değerler ortalama \pm standart sapma (n=8) olarak ifade edilmiştir.

Amilaz IU/L: Grup 1: 312,55 \pm 24,48, Grup 2:329,26 \pm 27, 98, Grup 3: 2870,91 \pm 187,72, Grup4:2133,81 \pm 156,72, Grup 5: 2009,79 \pm 61,23

Lipaz IU/L: Grup1: 8,10 \pm 1,50, Grup 2:8,42 \pm 1,37, Grup 3: 210,83 \pm 19,53, Grup 4: 140,27 \pm 14,67, Grup 5: 90,79 \pm 6,05

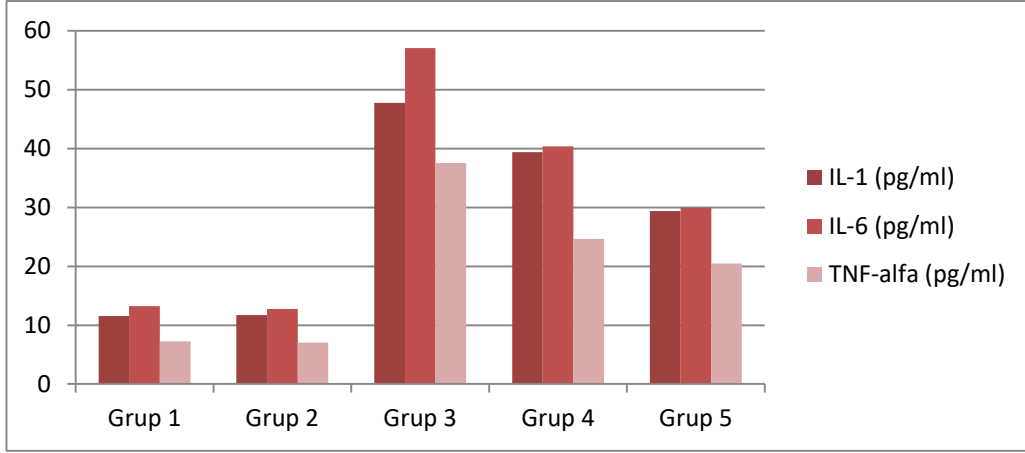


Şekil 6.2.2.2. Grupların CRP değerlerinin ortalaması

Grup 1: Kontrol, Grup 2: Kurkumin, Grup 3: L-arginin AP, Grup 4: L-Arjinin + Düşük Doz Kurkumin, Grup 5: L-Arjinin + Yüksek Doz Kurkumin.

Değerler ortalama \pm standart sapma (n=8) olarak ifade edilmiştir.

CRP mg/L: Grup1: 65,01 \pm 10,28, Grup2:60,75 \pm 8,28, Grup 3: 443,23 \pm 47,71, Grup 4: 279,54 \pm 31,12, Grup 5: 274,49 \pm 19,43



Şekil 6.2.2.3. Grupların IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerlerinin ortalaması

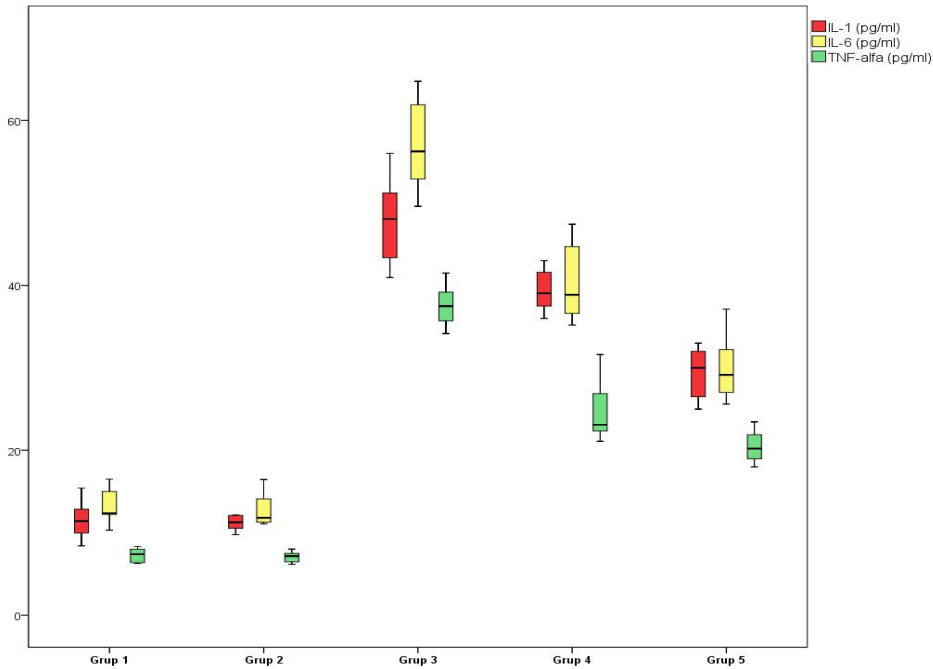
Grup 1: Kontrol, Grup 2: Kurkumin, Grup 3: L-arginin AP, Grup 4: L-Arjinin + Düşük Doz Kurkumin, Grup 5: L-Arjinin + Yüksek Doz Kurkumin.

Değerler ortalama \pm standart sapma (n=8) olarak ifade edilmiştir.

IL-1 β (pg/ml) Grup 1: 11,53 \pm 2,23, Grup 2: 11,73 \pm 1,99, Grup3: 47,78 \pm 5,19, Grup 4: 39,41 \pm 2,56, Grup 5: 29,38 \pm 3,11 (p<0,05)

IL-6 (pg/ml): Grup 1: 13,25 \pm 2,18, Grup 2: 12,74 \pm 2,01, Grup 3: 57,06 \pm 5,37, Grup 4: 40,37 \pm 4,64, Grup 5: 29,94 \pm 3,79 (p<0,05)

TNF- α (pg/ml): Grup 1: 7,27 \pm 0,85, Grup 2: 7,06 \pm 0,65, Grup 3: 37,55 \pm 2,44, Grup 4: 24,66 \pm 3,72, Grup 5: 20,45 \pm 1,89 (p<0,05)



Şekil 6.2.2.4. Grupların IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerlerinin dağılımı

6.3. Histopatolojik Bulguların Dağılımı

6.3.1. Sıçanların histopatolojik değerlendirme sonuçları ve dağılımı

Histopatolojik inceleme sırasında gruplar değerlendirilirken; Schmidt skorlamasında bulunan ödem, asiner nekroz, hemorji, yağ nekrozu ve inflamatuvar infiltrasyon ve perivasküler enflamasyon derecelerine göre değerlendirildi.

Grup 1 ve 2'de ödem görülmedi (Resim 6.3.1.1). Grup 3'te ödem skoru iki sıçanda 2, dört sıçanda 3, bir sıçanda 3,5 ve bir sıçanda ise 4 idi (Resim 6.3.1.2). Grup 4'te iki sıçanda ödem görülmez iken; iki sıçanda 0,5, üç sıçanda 1 ve bir sıçanda ödem skoru 2 bulunmuştur. Grup 5'te üç sıçanda ödem görülmezken; ödem skoru dört sıçanda 0,5 ve bir sıçanda 1 idi (Tablo 6.3.1.1).

Grup 1 ve 2'de asiner nekroz görülmedi (Resim 6.3.1.1). Grup 3'te bir sıçanda asiner nekroz görülmezken; asiner nekroz skoru üç sıçanda 0,5, bir sıçanda 1 ve üç sıçanda 2 bulunmuştur. Grup 4 ve 5'te asiner nekroz görülme sıklığı benzerdi. Her iki grupta (Grup 4 ve 5) yedi sıçanda asiner nekroz görülmez iken; bir sıçanda asiner nekroz skoru 0,5 bulunmuştur (Tablo 6.3.1.1).

Grup 1 ve 2'de hemoraji görülmedi. Grup 3'de iki sıçanda hemoraji görülmez iken; üç sıçanda hemoraji skoru 0,5, diğer üç sıçanda da 1, 1,5, ve 2 olarak dağılım gösterdi (Resim 6.3.1.3). Grup 4'te dört sıçanda hemoraji görülmezken; hemoraji skoru iki sıçanda 0,5 ve iki sıçanda 1 idi. Grup 5'te hemoraji altı sıçanda görülmez iken; hemoraji skoru iki sıçanda 0,5 bulunmuştur (Tablo 6.3.1.1). Yağ nekrozu grup 1, 2, 4 ve 5'te görülmedi. Grup 3'te dört sıçanda yağ nekrozu görülmez iken; dört sıçanda yağ nekrozu skoru 0,5 idi (Tablo 6.3.1.1) (Resim 6.3.1.4).

Grup 1 ve 2'de inflamatuvar infiltrasyon ve perivasküler enflamasyona görülmedi. Grup 3'te tüm sıçanlarda farklı şiddetlerde olmak üzere enflamasyon saptandı (Resim 6.3.1.5, 6.3.1.6). Grup 3'te enflamasyon skoru bir sıçanda 2, üç sıçanda 3, iki sıçanda 3,5 ve iki sıçanda ise 4 idi. Grup 4'te bir sıçanda enflamasyon görülmez iken; enflamasyon skoru bir sıçanda 0,5, bir sıçanda 1, dört sıçanda 1,5 ve bir sıçanda ise 2 idi. Grup 5'te iki sıçanda enflamasyon görülmez iken; enflamasyon skoru dört sıçanda 0,5 ve iki sıçanda 1 bulunmuştur (Tablo 6.3.1.1)

Tablo 6.3.1.1. Sıçanların histopatolojik değerlendirme sonuçları ve dağılımı

N=40		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
		Kontrol	Kurkumin	AP	AP+Düşük doz kurkumin	AP+Yüksek doz kurkumin
n		8	8	8	8	8
Ödem	yok	8	8	-	2	3
	0,5	-	-	-	2	4
	1	-	-	-	3	1
	1,5	-	-	-	-	-
	2	-	-	2	1	-
	2,5	-	-	-	-	-
	3	-	-	4	-	-
	3,5	-	-	1	-	-
	4	-	-	1	-	-
Asiner Nekroz	yok	8	8	1	7	7
	0,5	-	-	3	1	1
	1	-	-	1	-	-
	1,5	-	-	-	-	-
	2	-	-	3	-	-
	2,5	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	3,5	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
Hemoraji	yok	-	-	2	4	6
	0,5	-	-	3	2	2
	1	-	-	1	2	-
	1,5	-	-	1	-	-
	2	-	-	1	-	-
	2,5	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	3,5	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
Yağ Nekrozu	yok	8	8	4	8	8
	0,5	-	-	4	-	-
	1	-	-	-	-	-
	1,5	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	2,5	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	3,5	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
İnflamatuar infiltrasyon ve perivasküler enflamasyon	yok	8	8	-	1	2
	0,5	-	-	-	1	4
	1	-	-	-	1	2
	1,5	-	-	-	4	-
	2	-	-	1	1	-
	2,5	-	-	-	-	-
	3	-	-	3	-	-
	3,5	-	-	2	-	-
	4	-	-	2	-	-

6.4. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

6.4.1. Gruplara göre histopatolojik sonuçların karşılaştırması

Grupların histopatolojik değerlendirme sonuçları incelendiğinde; ödem, asiner nekroz, hemoraji, yağ nekrozu, inflamatuvar infiltrasyon ve perivasküler enflamasyon belirtilerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 6.3.1.2).

Tablo 6.3.1.2. Gruplara göre histopatolojik sonuçların karşılaştırması

N:40	Grup 1 (n:8)	Grup 2 (n:8)	Grup 3 (n:8)	Grup 4 (n:8)	Grup 5 (n:8)	p değeri
	$\bar{x} \pm SD$ Median (min- max)	$\bar{x} \pm SD$ Median (min- max)	$\bar{x} \pm SD$ Median (min- max)	$\bar{x} \pm SD$ Median (min- max)	$\bar{x} \pm SD$ Median (min- max)	
Ödem	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	2,9±0,6 3 (2-4)	0,7±0,6 0,75 (0-2)	0,4±0,3 0,5 (0-1)	<0,001
Asiner nekroz	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	1,1±0,8 0,75 (0-2)	0,06±0,2 0(0-0,5)	0,06±0,2 0 (0-0,5)	<0,001
Hemoraji	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0,75±0,7 0,5 (0-2)	0,4±0,4 0,25 (0-1)	0,1±0,2 0 (0-0,5)	0,002
Yağ Nekrozu	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0,25±0,3 0,25 (0-0,5)	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0,002
İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	3,2±0,6 3,2 (2-4)	1,2±0,6 1,5 (0-2)	0,5±0,4 0,5 (0-1)	<0,001

($p < 0,05$ | Kruskal Wallis H/Dunn)

6.4.2. Grupların histopatolojik sonuçlara göre ikili karşılaştırması

Ödem skoru ortalamaları incelendiğinde; Grup 1, Grup 2 ve Grup 5 ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,99$, $p=0,14$); Grup 3 ve Grup 4'ten anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,03$). Grup 2'nin ödem skoru, Grup 3 ve Grup 4'ten anlamlı derecede düşük iken (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,03$); Grup 5 ile aralarında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,14$). Grup 3'ün ödem skoru, Grup 4 ve Grup 5'ten anlamlı derecede fazla olduğu görüldü. Grup 4'ün ödem skoru Grup 5'ten yüksek olduğu; ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,44$) (Tablo 6.4.2.1).

Asiner nekroz skoru ortalamaları incelendiğinde; Grup 1, Grup 2, Grup 4 ve Grup 5 ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken (sırasıyla $p=0,99$, $p=0,64$, $p=0,64$), Grup 3'ten anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Grup 2'nin asiner nekroz skoru, Grup 3'ten anlamlı derecede düşük iken ($p<0,001$); Grup 4 ve Grup 5 ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,64$). Grup 3'ün asiner nekroz skoru, Grup 4 ve Grup 5'ten anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,99$) (Tablo 6.4.2.1).

Hemoraji skoru ortalamaları incelendiğinde; Grup 1, Grup 2 ve Grup 5 ile aralarında istatistiksel olarak farklılık gözlenmezken (sırasıyla $p=0,99$, $p=0,4$), Grup 3 ve Grup 4'ten anlamlı derecede düşük olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,048$). Grup 2'nin hemoraji skoru, Grup 3 ve Grup 4'ten anlamlı derecede düşük iken (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,048$); Grup 5 ile aralarında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,4$). Grup 3'ün hemoraji skoru, Grup 4 ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark görülmezken ($p=0,25$), Grup 5'ten anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,02$) (Tablo 6.4.2.1).

Yağ nekrozu skoru ortalamaları incelendiğinde; Grup 1, Grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p=0,02$); Grup 2, Grup 4 ve Grup 5 ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,99$). Grup 2'nin yağ nekrozu skoru, Grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p=0,02$); Grup 2, Grup 4 ve Grup 5 ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,99$). Grup 3'ün yağ nekrozu skoru, Grup 4 ve Grup 5'ten anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,02$, $p=0,02$). Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,99$) (Tablo 6.4.2.1).

İnflamasyon skoru ortalamaları incelendiğinde; Grup 1, Grup 2 ve Grup 5 ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken (sırasıyla $p=0,99$, $p=0,13$), Grup 3 ve Grup 4'ten anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,006$). Grup 2'nin enflamasyon skoru, grup 3 ve Grup 4'ten anlamlı derecede düşük bulunurken (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,006$), Grup 5 ile aralarında anlamlı fark görülmedi ($p=0,13$). Grup 3'ün enflamasyon skoru, Grup 4 ve

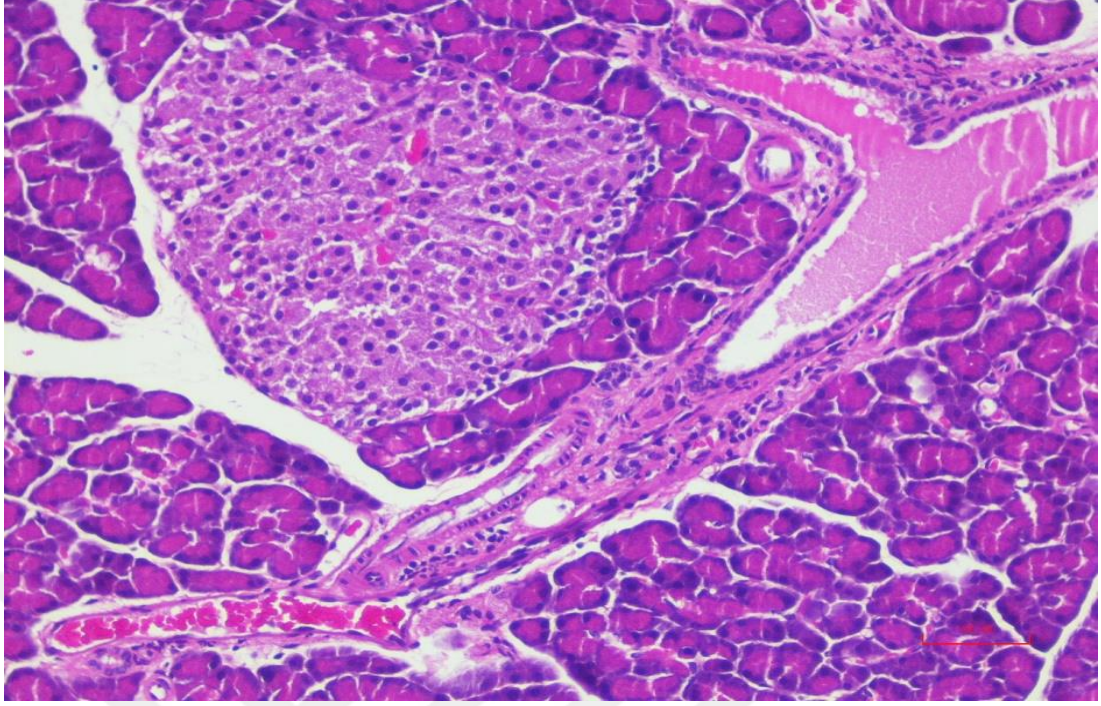
Grup 5'ten anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,001$). Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,22$) (Tablo 6.4.2.1).

Tablo 6.4.2.1. Grupların histopatolojik sonuçlara göre ikili karşılaştırılması

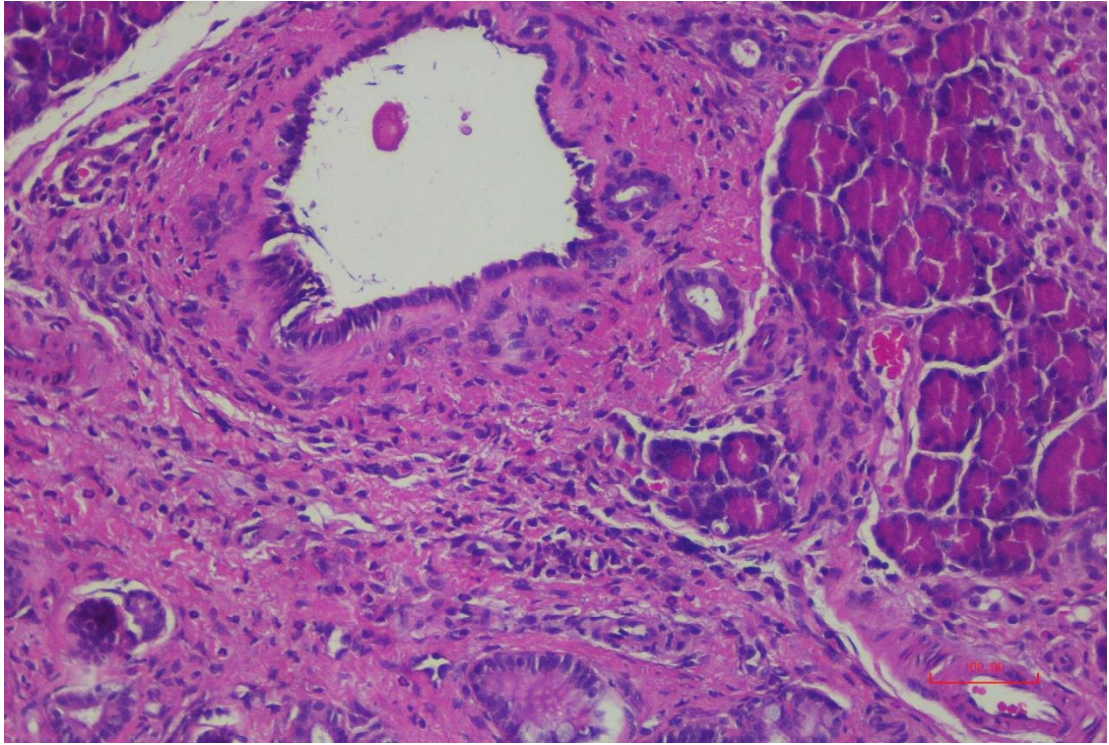
	Ödem	Asiner Nekroz	Hemoraji	Yağ Nekrozu	İnflamasyon
Grup 1 / Grup 2	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Grup 1 / Grup 3	<0,001	<0,001	0,002	0,02	<0,001
Grup 1 / Grup 4	0,03	0,64	0,048	0,99	0,006
Grup 1 / Grup 5	0,14	0,64	0,4	0,99	0,13
Grup 2 / Grup 3	<0,001	<0,001	0,002	0,02	<0,001
Grup 2 / Grup 4	0,03	0,64	0,048	0,99	0,006
Grup 2 / Grup 5	0,14	0,64	0,4	0,99	0,13
Grup 3 / Grup 4	0,01	0,001	0,25	0,02	0,03
Grup 3 / Grup 5	0,001	0,001	0,02	0,02	0,001
Grup 4 / Grup 5	0,44	0,99	0,25	0,99	0,22

($p<0,05$ | Post-Hoc/Dunn testi)

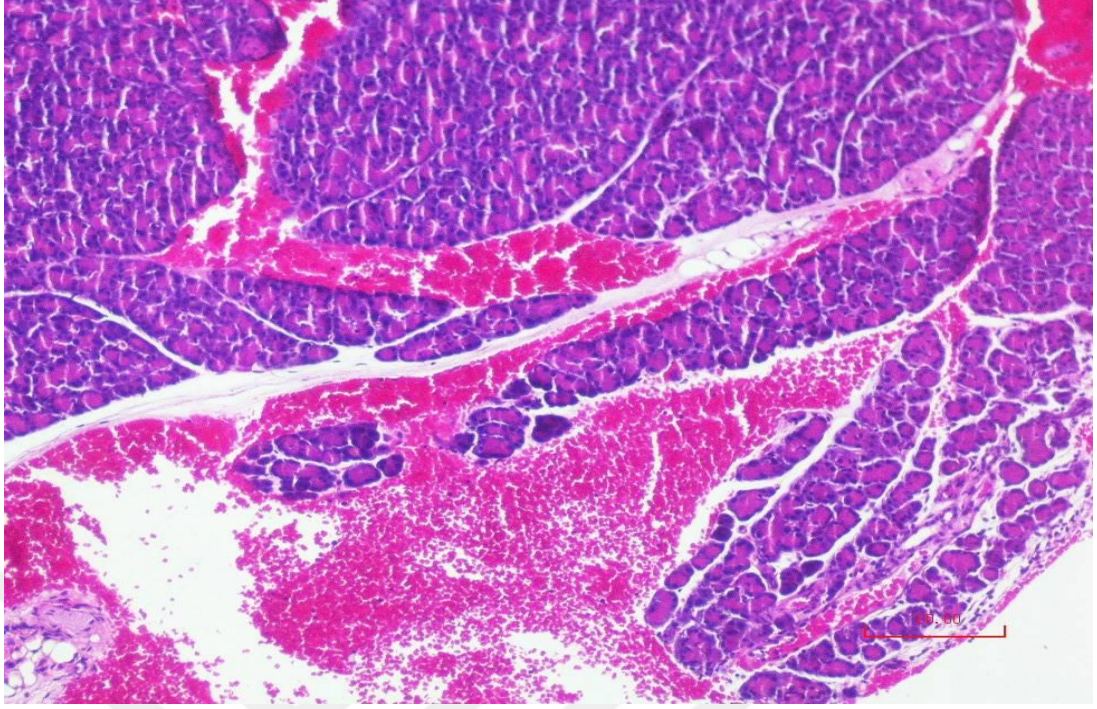
Grup 1: Kontrol, Grup 2: Kurkumin, Grup 3: L-arginin AP, Grup 4: L-Arjinin + Düşük Doz Kurkumin, Grup 5: L-Arjinin + Yüksek Doz Kurkumin



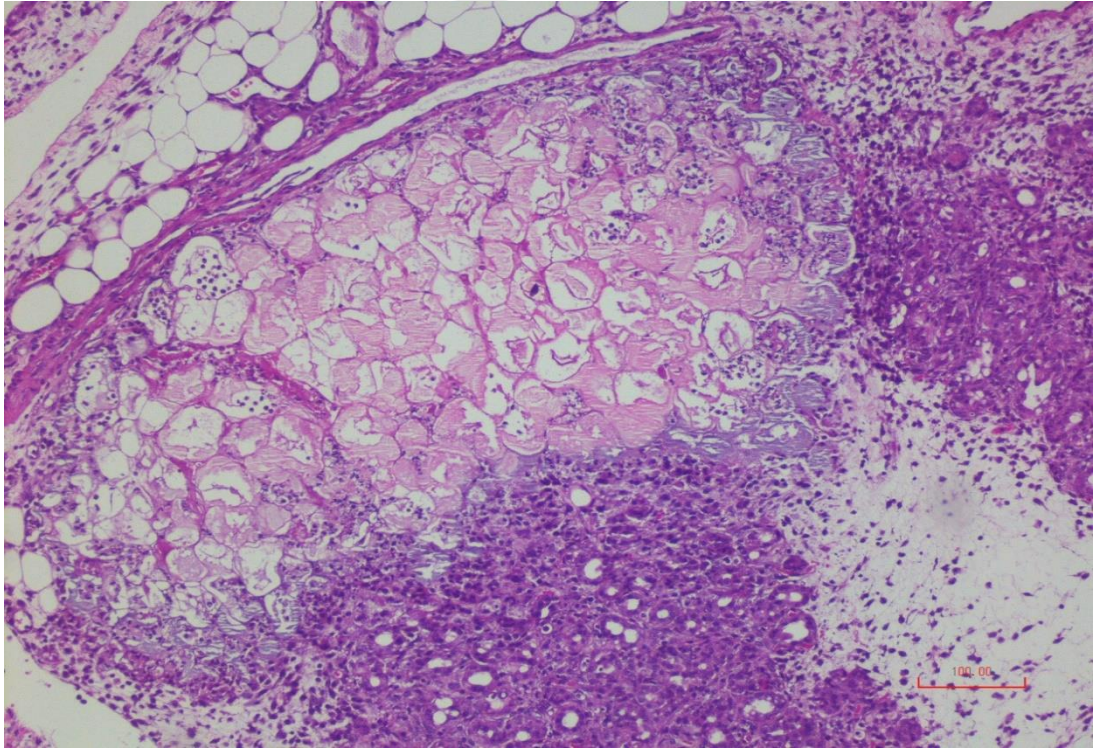
Resim 6.3.1.1. Düzenli yapıda pankreas dokusu (HE, 100X büyüme, Grup 1)



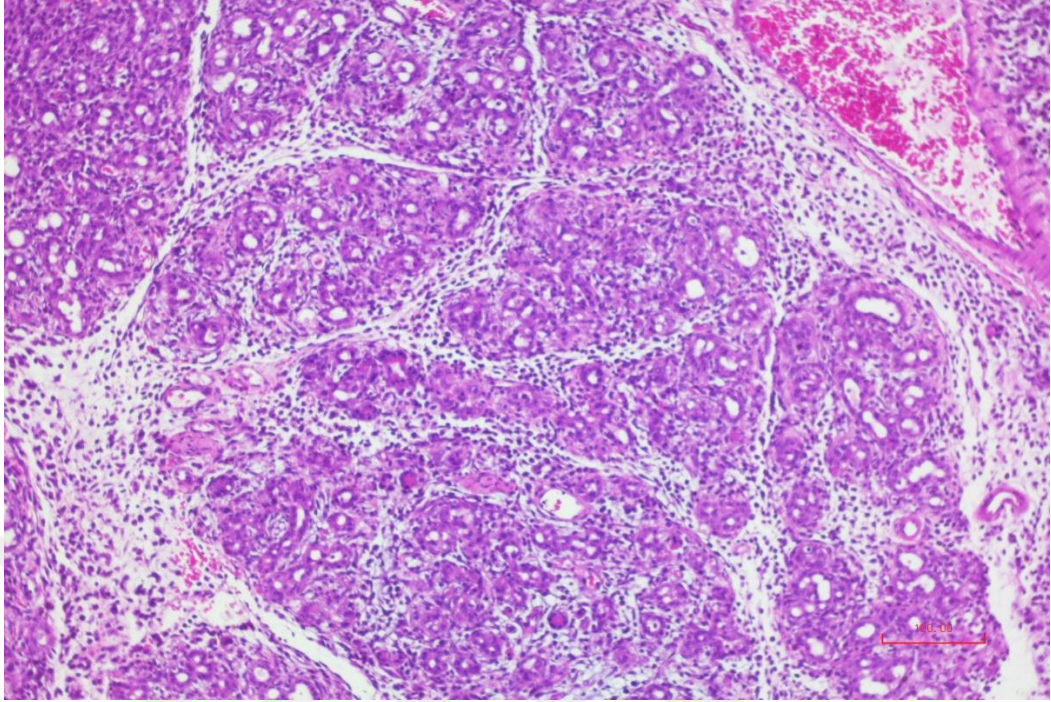
Resim 6.3.1.2. İnterlobüler ödem (HE, 100x, Grup 3)



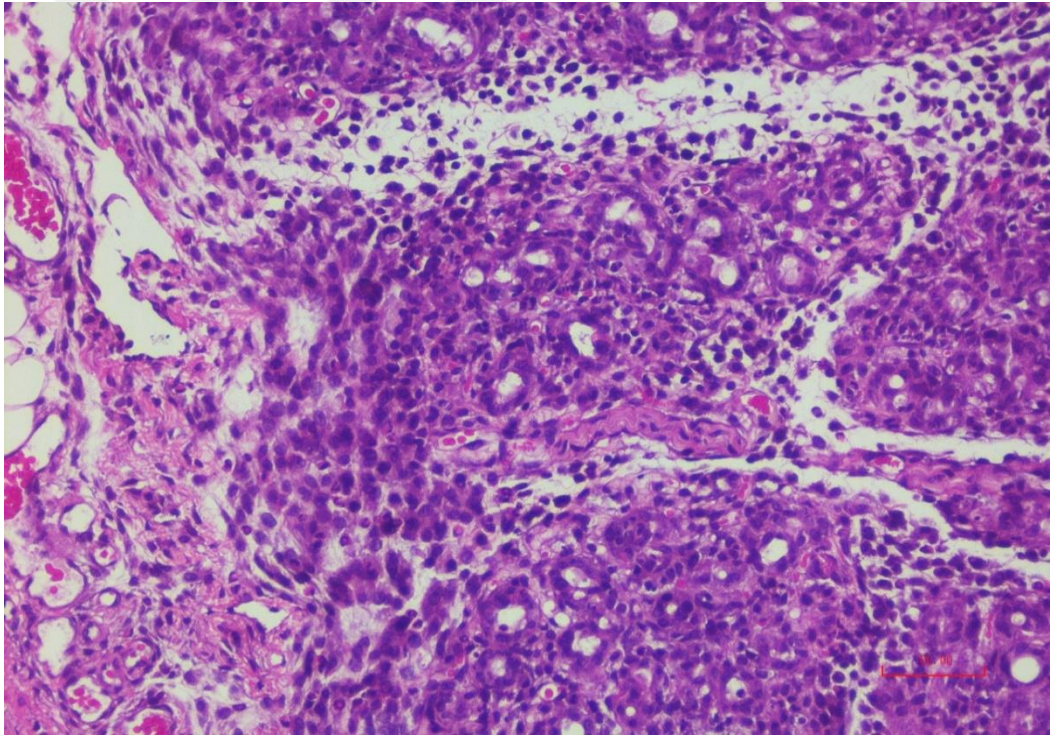
Resim 6.3.1.3. İntralobuler hemoraji (HE, 100X büyütme, Grup 3)



Resim 6.3.1. 4. Yağ nekrozu (HE, 100X büyütme, Grup 3)



Resim 6.3.1.5. İnterlobuler ödem ve intralobuler polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (HE, 100X büyütme, Grup 3 AP grubu)



Resim 6.1.3.6. İnterlobuler polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (HE, 400X büyütme, Grup 3)

7. TARTIŞMA

AP, biyokimyasal olarak ekzokrin pankreası etkileyen inflamatuvar bir durumdur ve klinik seyri hafif interstisyel pankreatitten pankreas nekrozlu şiddetli pankreatite kadar değişebilir; aynı zamanda MODS oluşmasına da yol açabilir (39).

Küresel olarak, AP insidansı giderek artmaktadır ve Batı dünyasında 100.000 nüfus başına 5 ila 80 vaka arasında değişen bir sıklığa sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen yıllık AP insidansı 100.000 popülasyonda 5 ila 35 arasında değişmektedir. İnsidanstaki bu artışın, ana etiyolojik faktörlerin yanında endüstriyel beslenme, obezite ve genetik yatkınlık gibi kofaktörlerin prevalansındaki değişikliklerden kaynaklandığı belirtilmiştir (123).

AP hastaların %20'sinde şiddetli lokal ve sistemik hasar geliştirir (16). Pankreas ödemi, kanama, kendi kendine sindirim ve nekroz ile karakterize edilen AP'nin mortalite oranı % 15-30'dur ve yaklaşık % 30'unda SAP oluştuğu, SAP'ın ölüm oranının da AP'den oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (124). Ek olarak, AP ağır bir mali yük getirir ve hasta ve ailesi üzerinde önemli fizyolojik strese neden olur. Bu nedenlerle erken tanı ve tedavisinin önemi çok büyüktür (125).

AP'nin süreci, asiner hücrelerdeki pankreas enzimlerinin aktivasyonu, aktive edilmiş enzimlerin interstisyuma salınması, pankreasın kendini sindirimi ve salınan aktif pankreas enzimlerinin ve diğer faktörlerin dolaşıma girmesi ile başlamaktadır (39). Pankreas asiner hücresindeki bu tür hasar SIRS, MODS ve ARDS yol açan lokal ve sistemik inflamatuvar reaksiyonlara neden olur (118). AP sırasında nötrofil ve makrofajlar tarafından salınan SOR ve proinflamatuvar sitokinler lokal ve sistemik vasküler permeablite artışına neden olur. Lökosit adezyonunu ve ekstrasvazasyonu teşvik eder. İnflamatuvar yanıt sürecinde hastaların serumlarında ve dokularında IL-1 β , IL-6, IL-8 TNF- α seviyelerinin arttığını belirtilmektedir (126-128).

Kılavuzlarda AP tedavisinde terapatik etki gösterdiği belirtilen herhangi net bir diyet ya da farmakolojik ajan mevcut değildir. AP tedavisinde birincil amaç; erken enteral beslenme, intravenöz sıvı replasmanı, antisekretuar ajanlar gibi farmakolojik ajanlar, proteaz inhibitörleri, antioksidanlar, immünomodülatörler, nonsteroidal

antiinflamatuvar ilaçlar ve profilaktik antibiyotik tedavisi ile sekonder organ yetmezliğini önlemek için destekleyici tedavi sağlayarak komplikasyonların oluşmasını önlemektir (129). Daha etkin tedavi için, güvenilir dozda etkin olan ve toksik olmayan yeni hedefler ve terapötik ajanları belirlemek için çaba sarf edilmektedir (39).

Son yıllarda yapılan hem klinik hem de deneysel çalışmalarda, AP sırasında oluşan inflamatuvar yanıtların (TNF- α , IL-6, IL-1 β) ve bu inflamatuvar yanıtların indüksiyonunda düzenleyici olan NF- κ B'nin kontrol altına alınmasını sağlayan tedavi ajanlarının terapötik etki sağladığı vurgulanmaktadır (123-130). Yapılan çalışmalar ile kurkumin, flavanoidler, ellagik asit ve yeşil çay polifenollerini gibi bitki polifenollerinin yararlı etkilere sahip olduğunu ve bu etkilere NF- κ B'yi modüle ederek aracılık edilebileceğini göstermiştir (39).

Kurkuminin; enflamasyon, enfeksiyon hastalıkları, metabolik bozukluklar, gastrointestinal hastalıklar ve dahil olmak üzere pek çok hastalık üzerinde etkili olduğu ve oluşabilecek olan komplikasyonları azaltmakta etkili olduğu bir metaanaliz ile açıklanmıştır (131).

Amilaz ve lipaz, AP tanısı sırasında en sık kullanılan laboratuvar testidir. Serum amilaz ve/veya lipazın referans değerinin üst sınırından en az 3 kat artmış olması AP tanısı konulması için öncüdür. Amilaz ve lipaz AP kliniğinde yükselmesine, tanı aşamasında kullanılmasına rağmen AP için spesifik biyobelirteçler değildir. Bu enzimlerin artışı tanı için oldukça sık kullanılmakla birlikte, AP tanısı sonrasında klinik şiddeti belirlemek için kullanılmamaktadır. Amilaz ve lipaz değerlerinin deneysel pankreatit modelinde yükseldiğini; fakat AP klinik şiddeti ile korelasyon olmadığı gösterilmektedir (132). Xia ve ark. AP oluşmasında SOR'un etkili olduğunu belirterek, oluşan inflamasyonu azaltmada antioksidan maddenin etkinliğini araştırılmışlar. Antioksidan özelliği olan emodin AP'de görülen hiperamilazeminin azaltılmasında etkili olduğunu gösterilmiştir (133).

Literatürde mevcut olan çalışmalar, kurkuminin AP'de serum amilaz ve lipaz aktivitelerinde etkili olduğunu paylaşmıştır. Wang Y. ve ark. yaptığı biliyopankreatik kanala %5 sodyum taurokolat verilerek oluşturulan deneysel AP çalışmasında, AP grubunda amilaz değerinin yükseldiği, AP sonrası oluşan amilaz yüksekliğinin

kurkumin verildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını göstermiştir (119). Siriviriyakul ve ark. L-arginin ile indüklenmiş AP modeli oluşturmadan önce düşük ve yüksek doz kurkumin verilerek yapılan çalışmada; serum amilaz düzeyi AP grubunda kontrol grubuna göre yüksek iken; kurkumin verilen gruplarda AP grubuna göre amilaz düzeyi düşük saptanmıştır. Düşük ve yüksek doz kurkumin verilen grupları arasında amilaz seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (118). Yu ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise; deneysel SAP grubunda diğer gruplara göre amilaz serum aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Kurkumin uygulanan tedavi gruplarından en yüksek doz olan grupta serum amilazın anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir (130).

Shafik ve ark yapmış olduğu deneysel hayvan çalışmasında; AP grubunda diğer gruplara göre lipaz değerinde anlamlı artış gösterilmiş iken; kurkumin verilen gruplarda AP grubuna göre lipaz değeri düşüş gösterilmiştir. Kontrol grubu ile sadece kurkumin verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (135). Gülbuçuk A. ve ark. deneysel AP modeli oluşturarak farklı zamanlarda yaptığı iki çalışmada da (2005, 2013); serum lipaz değerlerinin kurkumin verilen grupta kurkumin verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (136,137). Anchi ve ark. yaptığı çalışmada benzer sonuçlar elde ederek; kurkuminin AP'de artan serum lipaz değerini azalttığını göstermiştir (138).

Çalışmamızda non-invaziv pankreatit model olan L-arginin ile oluşturulan deneysel pankreatit modeli kullanıldı. Deneysel pankreatit modeli uygulandıktan sonra pankreas enzimleri olan amilaz ve lipaz değerlerinde normalin üç katı artış görüldü, deneysel pankreatit modeli ile AP'nin başarı ile oluşturulduğu gözlemlendi. Hastalık modeli oluşturulmadan sadece kurkumin verilen grupta, amilaz ve lipaz artışının olmaması i.p. verilen kurkuminin AP tetiklemediği göstermiştir. Düşük ve yüksek doz kurkumin verilen gruplarda AP grubuna göre amilaz ve lipaz değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşmesi, kurkuminin AP tedavisinde etkili olduğunu düşündürdü. Düşük ve yüksek doz gruplarının kendi aralarındaki değerlendirmede amilaz değerinde anlamlı düşüş gözlenmez iken, lipaz değerinde anlamlı düşüş

olması; AP'de lipazın amilaza göre daha duyarlı olmasından kaynaklandığı şeklinde yorumlandı.

AP kliniğinde amilaz ve lipaz dışında inflamasyon belirteçleri de değerlendirilmekte ve kullanılmaktadır. AP klinik takip ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde sıklıkla CRP kullanılmaktadır.

Kurkuminin AP'de inflamatuvar yanıtta etkisini araştıran çalışmalarda inflamatuvar yanıtın en yaygın belirteci olan CRP üzerine yoğunlaşmıştır. Khanna ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, AP öngörmede CRP % 86,2 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahip olduğunu bulunmuştur. Bu da AP'nin belirlenmesinde CRP'nin önemini belirtmektedir (140).

Wang Y. ve ark. yaptığı deneysel hayvan çalışmasında; AP grubundaki CRP değerleri, hem kontrol hem de kurkumin gruplarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (119). Fisic ve ark. AP'de CRP'nin önemli ölçüde arttığını ve AP'nin şiddeti ve sistemik komplikasyonları için değerli bir prognostik faktör olabileceğini göstermiştir (141).

Çalışmamızda; kontrol grubu ve sadece kurkumin verilen grubun serum CRP ortalaması diğer gruplardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. AP grubunun CRP ortalamaları, kurkumin gruplarından anlamlı derecede yüksekti. Düşük ve yüksek doz olmak üzere iki farklı doz kurkumin verilen gruplar arasında CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu bilgiler ışığında kurkuminin AP kliniğinde oluşan inflamasyonu azalttığı ve CRP değerini azalttığı; fakat bu değişim üzerinde kurkumin dozunun etkili olmadığı şeklinde yorumlanmaktadır.

AP takip ve prognozunu öngörmede enzimler (amilaz, lipaz) ve CRP yerine; hassasiyeti daha yüksek sitokinler kullanılabilir. AP'nin klinik takibinde rutin olarak kullanılmasa da, deneysel pankreatit modellerinde hastalık modelinin şiddetini ve tedavi için kullanılacak ajanının etkinliği değerlendirmek için TNF- α , IL-1 β , IL-6 sıklıkla kullanılmaktadır.

TNF- α , SOR'un mitokondriyal üretimini artırarak kemotaksiyi ve nötrofillerin aktivasyonunu indükleyerek oksidatif stresi yoğunlaştırır (142,143). TNF- α 'nın pankreas dokusundaki boşluğu yoğunlaştırmak için amilaz ve lipaz ile birlikte etki ederek; ödem, hemoraji ve nekroz neden olduğu gösterilmiştir (144-146). Deneysel AP oluşturulan ve kurkumin etkinliği araştırılmış çalışmalarda, AP sonrasında kurkumin verilmesi ile TNF- α değerinin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gösterilmiştir (145).

2019 yılında yapılan bir çalışmada; AP grubunda TNF- α ortalaması, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksekken; kurkumin grubunda TNF- α ortalaması AP grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (119). Zhu S. ve ark. tarafından yapılan pankreasın uzak organ hasarını araştıran deneysel pankreatit modelinde, hastalıkla TNF- α 'nın arttığı, kurkuminin ise serum TNF- α değerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşürdüğü bulunmuştur (9). Zhong K.'nin yaptığı çalışmada kurkuminin TLR-4 / NF- κ B sinyal yolağı üzerinden etki ettiğini ve TNF- α değerini azalttığını göstermiştir (134). Yu ve ark yaptığı çalışmada; şiddetli akut pankreatitte (SAP) serum TNF- α konsantrasyonunun ve ekspresyon seviyelerinin önemli ölçüde arttığını ve kurkumin, TNF- α 'nın hem konsantrasyonunu hem de ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir (130).

Çalışmamızda; AP modeli oluşturulduktan sonra TNF- α değerinin yükseldiği gözlemlendi. Kurkumin verilen gruplarda AP grubuna göre TNF- α değerinin istatistiksel olarak anlamlı düştüğü; fakat kontrol grubuna göre yine de yüksek olduğu gözlemlendi. Kurkumin farklı dozlarda etkisi değerlendirildiğinde; yüksek doz grubunda TNF- α 'nın daha çok düştüğü ve kontrol grubuna yakınlığı saptandı. Yüksek kurkumin alan grupta TNF- α seviyesinin daha düşük olması doz farklılığının etkinliğini göstermektedir.

TNF- α ; IL-1 β , IL-6, IL-8 ve diğer inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunu indükleyerek AP'nin gelişimini başlatmada rol oynar. Doğrudan veya dolaylı olarak inflamatuvar mediyatörlerin kontrolsüz salınmasına yol açar (144). Çalışmalar, pankreatit modeli oluşturulan sıçanlarda kuersetin, ellagik asit ve resveratrol uygulanmasının AP grubunda serum IL-1 β değerlerinde artış olduğunu, tedavi

gruplarındaki artışın daha az olduğunu göstermektedir (39). Du ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü klinik bir çalışmada antioksidan aktivite gösteren askorbik asit takviyesinin 84 AP'li hastada IL-1 β değerini azalttığını göstermiştir (147).

He ve ark. yaptığı çalışmada kurkuminin SOR'nin oluşturduğu inflamasyonu azalttığı, TNF-a ve IL-1 β başta olmak üzere inflamasyon basamaklarını baskıladığını göstermiştir. Kurkuminin biyolojik değerlendirmesi üzerine yapılan çalışmalar, kurkuminin, hedef bölgede aktif serbest tiyol grubunu serbest bırakarak hücrelerin büyümesini inhibe eden bir ön ilaç olduğunu ortaya koymuştur (148). Kurkuminin, antioksidan etki gösteren omega3 takviyesi proinflamatuvar enzimlerin ve sitokinlerin (TNF-a, IL-1 β) üretimini inhibe ettiği belirtilmektedir. Bu nedenle, çoklu doymamış omega-3 yağ asitleri ile besin takviyesi, günlük beslenme önerilerinde oldukça yaygın bir şekilde kabul görmektedir (149).

Çalışmamızda; AP modeli oluşturulduktan sonra IL-1 β değerinin yükseldiği saptandı. Kurkumin verilen gruplarda AP grubuna göre IL-1 β değerinin istatistiksel olarak anlamlı düştüğü saptandı. Kurkumin farklı dozlarda etkisi değerlendirildiğinde; yüksek doz grubunda düşüşün daha çok olduğu saptandı ($p < 0,05$). Yüksek kurkumin alan grupta IL-1 β seviyesinin daha düşük olması AP'de doz farklılığının etkinliğini göstermektedir ($p < 0,05$).

IL-6, nötrofil fonksiyonunun yukarı regülasyonunu destekler ve AP'nin şiddeti ile ilişkili olan sitokinlerin, adhezyon moleküllerinin ve nitrik oksit gibi inflamatuvar araçların salgılanmasını düzenler (5). Wang ve ark tarafından yapılan bir deneysel hayvan çalışmasında; AP'de IL-6 değeri artarken, kurkumin verilen grupta IL-6 değerinin istatistiksel olarak anlamlı düştüğü gösterilmiştir (119). Zhu S. ve ark. tarafından yapılan çalışmada; kurkuminin, inflamatuvar sitokinlerden olan IL-6'nın serum seviyeleri üzerindeki etkisi incelendiğinde AP grubunda önemli bir artış gözlenirken, kurkumin ön tedavisinin serum IL-6 seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü belirtilmiştir (9). Yu ve ark yaptığı çalışmada; SAP grubunda serumda IL-6 ve konsantrasyonunun ve ekspresyon seviyelerinin önemli ölçüde arttığını ve kurkumin grubunda, serum IL-6 seviyelerinin hem konsantrasyonunu hem de ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir (130).

Çalışmamızda; AP grubunda IL-6 grubu yükseldiği, kurkumin verilen grupta istatistiksel olarak anlamı düştüğü saptanmıştır. Farklı dozlarda kurkumin verilen gruplar karşılaştırıldığında, yüksek kurkuminin IL-6 daha fazla düşürdüğü saptanmıştır. Kurkuminin IL-6 üzerindeki etkisinden yola çıkılarak, AP üzerinde etkili olduğu ve şiddetini azalttığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda kurkuminin, inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını AP grubuna kıyasla büyük ölçüde azaltarak teropatik etkisi olduğu ve yüksek doz kurkuminin inflamatuvar yanıtı iyileştirmede daha etkin olduğu gösterilmiştir.

AP'de altta yatan etiyolojik neden sonucunda proinflamatuvar sitokinler salınması sonrasında pankreatitte doku düzeyinde değişimler oluşmaktadır. Hastalığı tetikleyen ilk faktörden bağımsız olarak, pankreas hasarının ciddiyeti ödem, asiner hücrelerin nekrozu, enflamatuvar ve endotelial hücrelerin aktivasyonu ile ilgilidir. Pankreas nekrozu en ciddi lokal komplikasyondur; çünkü sıklıkla pankreas enfeksiyonları ile ilişkilidir (150).

AP şiddetini belirleme aşamasında histopatolojik inceleme önemli bir değerlendirmedir. Klinikte hastalar üzerinde nekrotizan pankreatit haricinde uygulanmamaktadır. Deneysel çalışmalar için etkinin değerlendirilmesi için oldukça önemli yeri vardır. Guo ve ark. L-arginin ile oluşturulan deneysel pankreatit modelinde AP histopatolojik farklı histopatolojik aşamalarının olabileceğini belirtmiştir (151). L-arginin ile oluşturulan pankreatit modelinde ödematöz pankreatitten nekrotizan pankreatite kadar geniş bir yelpaze görülebilmektedir.

Kurkumin, AP'de enzimler ve sitokinler üzerindeki etkisi kadar pankreas dokusu üzerinde olumlu değişikliklere neden olmaktadır. Kurkumin, antioksidan, antiinflamasyon ve antiapoptoz özelliği yoluyla AP'de pankreas histopatolojik hasarın oluşmasını engelleyebileceği ya da iyileşmeyi sağlayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Das ve ark. AP'de kurkumin uygulamasının nekrotizan pankreatiti iyileştirdiğini ve histopatolojik değişiklikleri tersine çevirdiğini göstermiştir (152). Siriviriyakul ve ark. yaptığı çalışmada; AP grubundaki apoptotik asiner hücrelerin yüzdesi, kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştu. Kurkumin gruplarındaki

apoptotik asiner hücre yüzdelerinin, kontrol grubuna çok yakın olduğunu; ancak AP grubuna göre çok daha düşük olduğunu bulunmuştur (118).

Gülbuçuk A. ve ark. 2005 yılında yaptığı çalışmada; histopatolojik skorlama sonuçlarına göre pankreas dokusunda antibiyotik-kurkumin kombinasyonu ile tedavi edilen grupla ile tedavi edilmeyen grup arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmediği ancak serbest radikal oluşumu ve dokularda oluşan hasara bağlı oluşan bakteriyel translokasyonun tedavi gruplarında tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunduğu gösterilmektedir (136).

Zhu ve ark. yaptığı çalışmada; SAP'li sıçanların pankreaslarında belirgin ödem, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve nekroz gözlenmiştir (9). Shafik ve ark. yaptıkları çalışmada; pankreas bölümlerinin, ödem ile ilişkili lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan şiddetli inflamatuvar hücreyel infiltrat ve nekrotik asiner hücreler gösterdiğini bulmuşlar. Kurkumin alan grupta, normal pankreas asini içeren minimum hücreyel infiltrasyonla birlikte hafif ödem gösterdiği belirtilmektedir (135).

Bimonte ve ark. kurkuminin pankreas asiner hücrelerde meydana gelen değişiklikler üzerinde etkili olduğunu ve pankreas dokusu üzerinde histopatolojik etkisinden dolayı antitümoral özelliğinin olduğunu göstermiştir (153). Gukosky ve ark. kurkuminin etanol ve kolesistokinin verilmesi ile oluşturulan non-invaziv pankreatit modelinde oluşan inflamasyon ve ödemin düzeltilmesinde etkili olduğunu göstermiştir (154).

Qihui ve ark. streptozosin ile indüklemiş deneysel diabetes mellitus çalışmasında, kurkuminin diabetes mellitus hastalığına etkisini araştırılmıştır. RAGE/JNK/NF- κ B sinyal yolunu bloke etmek için NF- κ B proteinlerinin ekspresyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak kurkuminin, bu sinyal yolunu inhibe etmek için JNK ve NF- κ B proteininin fosforilasyonunu bloke ettiğini ve dolayısıyla pankreas adacık hücrelerinde inflamasyonu ve apoptozu daha da inhibe ettiğini göstermektedir. Kurkumin, diyabet tedavisi için adacık hücrelerini apoptozunu engelleyerek, potansiyel bir değere sahiptir (155).

Çalışmamızda; histopatolojik inceleme sırasında gruplar değerlendirilirken Schmidt skorlamasına göre ödem, asiner nekroz, hemorajik, yağ nekrozu ve inflamatuvar infiltrasyon ve perivasküler inflamasyonu incelenmiştir.

AP grubunda L-arginin i.p. verildikten sonra oluşan ödem, hemorajik, asiner nekroz, yağ nekrozu ve inflamasyonun deneysel pankreatit modelinin başarı ile oluşturulduğu ve histopatolojik değişiklik oluşturduğunu saptanmıştır.

Kontrol grubu ve kurkumin grubunda ödem, asiner nekroz, hemorajik, yağ nekrozu ve inflamatuvar infiltrasyon ve perivasküler inflamasyon görülmemiştir. Sadece kurkumin verilen grubun sonuçlara göre; kurkuminin pankreasta histopatolojik bir değişikliğe neden olmadığı ve AP artan laboratuvar değerlerinin artmadığı gösterilmiştir. Kurkuminin pankreatite neden olmadığı düşünüldü.

Çalışmamızın histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesine göre AP'de oluşan ödem, asiner nekroz, hemorajik, yağ nekrozu ve inflamasyonun kurkumin tedavisi ile azaltılabildiğini göstermiştir. Kurkuminin farklı dozlarının benzer etkiler gösterdiği histopatolojik sonuçlar üzerindeki etkileri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Kurkumin ile tedavi edilen gruplarda histopatolojik bulgulardaki gerileme ve değişimlerdeki azalma, kurkuminin AP'de pankreas dokusunda oluşan değişiklikleri engellediği ve iyileştirdiğini düşündürmektedir. Dozlar farklılığından etkilenen tek histopatolojik değişiklik hemorajik iken, diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Kurkuminin AP'de farklı dozlarda etkinliği incelendiğinde, yüksek doz kurkuminin AP'de oluşan histopatolojik değişiklikleri düşük doza göre daha çok etkilediğini ve iyileştirdiğini; fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlemlenmiştir. AP'de etkin olduğu düşünülen kurkumin etkinliğinin, terapötik sınırlar arasında olmak şartı ile doz artırımı ile artacağı düşünülmektedir.

8.SONUÇ VE ÖNERİLER

AP tedavisinde kurkuminin etkinliğini ve farklı dozların sonuçlarını göstermeyi amaçladık. Çalışma sonuçlarımız aşağıda belirtilmiştir.

- AP tanısında etkin bir şekilde kullanılan kan parametlerinden amilaz ve lipaz seviyeleri kurkumin tedavi ile önemli ölçüde düşmüştür. Ayrıca inflamasyon belirteci olan CRP seviyelerinin; kurkumin tedavisi ile AP’de önemli düşüş sağlaması ile inflamasyonu iyileştirmektedir.
- AP’de kurkumin tedavisinin inflamatuvar yanıtlar üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu göstermektedir. AP’de yükselen inflamatuvar sitokin seviyeleri (TNF- α , IL-1 β , IL-6) kurkumin ile önemli ölçüde düşüş göstermiştir. Yüksek doz kurkumin tedavisinin inflamatuvar sitokin seviyelerinde ki bu düşüş etkisi düşük doz kurkumin tedavisine göre daha fazladır.
- AP’de doku pankreas doku hasarı kurkumin tedavisi ile azalmaktadır. Doku hasarına yüksek doz ve düşük doz kurkumin tedavisi benzer ölçüde iyileştirme sağlamıştır.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalara ek olarak çalışmamız yüksek doz kurkuminin inflamatuvar yanıtların (TNF- α , IL-1 β , IL-6) seviyelerinin düşmesinde düşük doza göre daha etkili olduğu; ancak doku hasarının önlenmesinde düşük doz kurkumin takviyesinden farklı olmadığı gösterilmektedir.

Bu sonuçlara göre kurkuminin AP tedavisinde klinik olarak kullanılması önemli derecede etkili olacaktır. Bireylerin günlük beslenmesinde zerdeçal kullanımının yanında diğer antioksidan maddelerin de kullanımıyla bu etkinin artabileceği göz önünde bulundurarak, bu sinerjik etkinin AP’den koruyucu özellikte olabileceğini düşündürmektedir. Kurkumin zerdeçal baharatının etken maddesi olduğundan günlük kullanımında zerdeçal baharatının kullanımı için bilgilendirme yapılmalıdır. İnsanlarda kurkuminin ve diğer antioksidan maddelerin AP’de etkisini araştırarak daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Ahmed Ali U, Bollen TL, Gooszen HG, et al.; Dutch Pancreatitis Study Group. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut*. 68(6):1044-51, 2019.
2. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial medical treatment of Acute Pancreatitis: american gastroenterological association institute technical review. *Gastroenterology*. 154(4):1103-39, 2018.
3. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*.13(4 Suppl 2):1-15, 2013.
4. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 17(2):155-65, 2017.
5. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: A Review. *JAMA*. 322(24):2422-34, 2019.
6. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, et al. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark*. 2015:519534, 2015.
7. Kwiecien S, Magierowski M, Majka J, Ptak-Belowska A, Wojcik D, Sliwowski Z, et al. Curcumin: A potent protectant against esophageal and gastric disorders. *Int J Mol Sci*. 20(6):1477, 2019.
8. Chikara S, Nagaprashantha LD, Singhal J, Horne D, Awasthi S, Singhal SS. Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer Lett*. 413:122-134, 2018.
9. Zhu S, Zhang C, Weng Q, Ye B. Curcumin protects against acute renal injury by suppressing JAK2/STAT3 pathway in severe acute pancreatitis in rats. *Exp Ther Med*. 14(2):1669-74, 2017.
10. Sugamura K, Keaney JF Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 51(5):978-92. 2011.
11. Ozan H. Premium Ozan Anatomi. s. 406-9. 3.Baskı, Ankara, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2014.

12. Yeo CJ, Cameron JL. The Pancreas. pp.116-25. In: Sabiston DC, Editor. Sabiston Textbook Of Surgery. 16th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001.
13. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. pp.1899-905. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot's Abdominal Operations 10th Ed. Appleton And Lande. 1997
14. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. s.119-37. Editörler: Minkari T, Ünal G, Kafadar Y. Pankreas Cerrahisi. İstanbul, Logos, 1991.
15. Fitz RH. Acute Pancreatitis. Boston Med Surg J 1889;120:181.
16. Opie EL, Meakins JC. Data Concerning The Etiology And Pathology Of Hemorrhagic Necrosis Of The Pancreas. J Exp Med. 17;11(4):561-78, 1909.
17. Gutta A, Fogel E, Sherman S. Identification and management of pancreas divisum. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 13(11):1089-105, 2019.
18. Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, Gerrard DT, Hanley NA. Human pancreas development. Development. 142(18):3126-37, 2015.
19. Suckow MA, Weisbroth SH And Franklin CL. The Laboratory Rat (2nd Ed). pp.54-62. Elsevier Academic Press, California, 2006.
20. Motta PM, Macchiarelli G, Nottola SA, Correr S. Histology of the exocrine pancreas. Microsc Res Tech. 37(5-6):384-98, 1997.
21. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, Skandalakis PN. Surgical Anatomy and Technique (Cerrahi Anatomi Ve Teknik).pp.345-53, Çeviri editörü: Rıdvan Seven, Yeşim Erbil, Ünal Değerli, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., 2000.
22. Leung PS. Physiology of the pancreas. Adv Exp Med Biol. 690:13-27, 2010.
23. Hoque R, Mehal WZ. Inflammasomes in pancreatic physiology and disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 308(8):643-51, 2015.
24. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. Lancet. 396(10252):726-34, 2020.
25. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. Endoscopy. 50(5):524-46, 2018.

26. Ince AT, Baysal B. Pathophysiology, classification and available guidelines of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 25(4):351-7, 2014.
27. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 8(1):10-25, 2017.
28. Hegyi P, Rakonczay Z. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 15(4 Suppl):13-7, 2015.
29. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al.; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 62(1):102-11, 2013.
30. Finucane TE, McKenzie R. Acute pancreatitis. *Lancet.* 397(10271):279-80, 2021.
31. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018:6218798, 2018.
32. Triester SL, Kowdley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 34(2):167-76, 2002.
33. Habashi S, Draganov PV. Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol.* 15(1):38-47, 2009.
34. Gomez D, Addison A, De Rosa A, Brooks A, Cameron IC. Retrospective study of patients with acute pancreatitis: is serum amylase still required? *BMJ Open.* 2(5):e001471, 2012.
35. Thoeni RF. Imaging of Acute Pancreatitis. *Radiol Clin North Am.* 53(6):1189-208, 2015.
36. Dhaka N, Samanta J, Kochhar S, Kalra N, Appasani S, Manrai M, et al. Pancreatic fluid collections: What is the ideal imaging technique? *World J Gastroenterol.* 21(48):13403-10, 2015.
37. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology.* 262(3):751-64, 2012.
38. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 223(3):603-13, 2002.

39. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn.* 123(3):118-24, 2013.
40. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 139(1):69-81, 1974.
41. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, Jani N, Lane C, Mwendela D, et al. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 112(5):797-803, 2017.
42. Ammann RW. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. *Swiss Med Wkly.* 136(11-12):166-74, 2006.
43. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 101(10):2379-400, 2006.
44. Liu C, Li S, Zhang Q, Guo F, Tong M, Martinez MFYM, et al. Emerging Role of Chinese Herbal Medicines in the Treatment of Pancreatic Fibrosis. *Am J Chin Med.* 47(4):709-26, 2019.
45. Tarasiuk A, Fichna J. Effectiveness and therapeutic value of phytochemicals in acute pancreatitis: A review. *Pancreatol.* 19(4):481-7, 2019.
46. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 59(2):128-40, 2016.
47. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. *Clin Nutr.* 26(6):758-63, 2007.
48. Oláh A, Romics L. Evidence-based use of enteral nutrition in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg.* 395(4):309-16, 2010.
49. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, Rao GV, Mahukar S, Reddy DN. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 28(6):777-81, 2008.

50. Ceranowicz P, Cieszkowski J, Warzecha Z, Dembiński A. Eksperymentalne modele ostrego zapalenia trzustki [Experimental models of acute pancreatitis]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 69:264-9, 2015.
51. Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 8(4):264-86, 2006.
52. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr*. 114(3):467-71, 1984.
53. Czakó L, Takács T, Varga IS, Hai DQ, Tizslavicz L, Hegyi P, et al. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis: inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. *J Physiol Paris*. 94(1):43-50, 2000.
54. Kui B, Balla Z, Vasas B, Végh ET, Pallagi P, Kormányos ES, et al. New insights into the methodology of L-arginine-induced acute pancreatitis. *PLoS One*. 10(2):e0117588, 2015.
55. Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles PE, Chalumeau M, et al.; Maurice Rapin Institute Biomarkers Group. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care*. 3(1):22, 2013.
56. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 39(2):206-17, 2004.
57. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 111(12):1805-12, 2003.
58. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 104(4):487-501, 2001.
59. Jeong YK, Kim H. A Mini-Review on the Effect of Docosahexaenoic Acid (DHA) on Cerulein-Induced and Hypertriglyceridemic Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci*. 18(11):2239, 2017.
60. Pérez S, Pereda J, Sabater L, Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox Biol*. 5:1-14, 2015.

61. Jiang X, Zheng YW, Bao S, Zhang H, Chen R, Yao Q, et al. Drug discovery and formulation development for acute pancreatitis. *Drug Deliv.* 27(1):1562-80, 2020.
62. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 224:164-75, 2014.
63. Robles L, Vaziri ND, Ichii H. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Pancreatitis: Effect of Antioxidant Therapy. *Pancreat Disord Ther.* 3(1):112, 2013.
64. Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M, Melzner I, et al. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut.* 31(10):1138-43, 1990.
65. Miller JK, Brzezinska-Slebodzinska E, Madsen FC. Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *J Dairy Sci.* 76(9):2812-23, 1993.
66. Herrera E, Jiménez R, Aruoma OI, Hercberg S, Sánchez-García I, Fraga C. Aspects of antioxidant foods and supplements in health and disease. *Nutr Rev.* 67(1):140-4, 2009.
67. Vaziri ND, Moradi H, Pahl MV, Fogelman AM, Navab M. In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney Int.* 76(4):437-44, 2009.
68. Halliwell B. Antioxidants: the basics--what they are and how to evaluate them. *Adv Pharmacol.* 38:3-20, 1997.
69. Esrefoglu M. Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 18(39):5533-41, 2012.
70. Weng W, Goel A. Curcumin and colorectal cancer: An update and current perspective on this natural medicine. *Semin Cancer Biol.* 20:S1044-579X(20)30044-4, 2020.
71. Prasad S, Aggarwal BB. Turmeric, the Golden Spice: From Traditional Medicine to Modern Medicine. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects.* 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011.

72. Li H, Sureda A, Devkota HP, Pittalà V, Barreca D, Silva AS, et al. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol Adv.* 38:107343, 2020.
73. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem.* 60(5):1620-37, 2017.
74. Baker M. Deceptive curcumin offers cautionary tale for chemists. *Nature.* 541(7636):144-5, 2017.
75. Salehi B, Stojanović-Radić Z, Matejić J, Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Martins N, et al. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *Eur J Med Chem.* 163:527-45, 2019.
76. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 57(13):2889-95, 2017.
77. B. Alberts *Molecular Biology of the Cell* CRC Press (2017)
78. Yu Z, Wan Y, Liu Y, Yang J, Li L, Zhang W. Curcumin induced apoptosis via PI3K/Akt-signalling pathways in SKOV3 cells. *Pharm Biol.* 54(10):2026-32, 2016.
79. Tian B, Zhao Y, Liang T, Ye X, Li Z, Yan D, et al. Curcumin inhibits urothelial tumor development by suppressing IGF2 and IGF2-mediated PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *J Drug Target.* 25(7):626-36, 2017.
80. Elamin MH, Shinwari Z, Hendrayani SF, Al-Hindi H, Al-Shail E, Khafaga Y, et al. Curcumin inhibits the Sonic Hedgehog signaling pathway and triggers apoptosis in medulloblastoma cells. *Mol Carcinog.* 49(3):302-14, 2010.
81. Zhao HM, Xu R, Huang XY, Cheng SM, Huang MF, Yue HY, et al. Curcumin Suppressed Activation of Dendritic Cells via JAK/STAT/SOCS Signal in Mice with Experimental Colitis. *Front Pharmacol.* 7:455, 2016.
82. Rajasingh J, Raikwar HP, Muthian G, Johnson C, Bright JJ. Curcumin induces growth-arrest and apoptosis in association with the inhibition of constitutively active JAK-STAT pathway in T cell leukemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 340(2):359-68, 2006.

83. Marquardt JU, Gomez-Quiroz L, Arreguin Camacho LO, Pinna F, Lee YH, Kitade M, et al. Curcumin effectively inhibits oncogenic NF- κ B signaling and restrains stemness features in liver cancer. *J Hepatol.* 63(3):661-9, 2015.
84. Lin J, Huo X, Liu X. "mTOR Signaling Pathway": A Potential Target of Curcumin in the Treatment of Spinal Cord Injury. *Biomed Res Int.* 2017:1634801, 2017.
85. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol Adv.* 32(6):1053-64, 2014.
86. Sökmen M, Akram KM. The antioxidant activity of some curcuminoids and chalcones. *Inflammopharmacology.* 24(2-3):81-6, 2016.
87. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann N Y Acad Sci.* 1056:206-17, 2005.
88. Khan H, Ullah H, Nabavi SM. Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: Therapeutic updates and future prospects. *Food Chem Toxicol.* 124:182-91, 2019.
89. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci.* 65(11):1631-52, 2008.
90. Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 133(2):145-51, 2009.
91. Duan W, Yang Y, Yan J, Yu S, Liu J, Zhou J, et al. The effects of curcumin post-treatment against myocardial ischemia and reperfusion by activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Basic Res Cardiol.* 107(3):263, 2012.
92. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, et al. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *J Clin Invest.* 118(3):868-78, 2008.
93. Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Ren H, et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 16(1):68, 2017.
94. Mirzabeigi P, Mohammadpour AH, Salarifar M, Gholami K, Mojtahedzadeh M, Javadi MR. The Effect of Curcumin on some of Traditional and Non-

- traditional Cardiovascular Risk Factors: A Pilot Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Iran J Pharm Res.* 14(2):479-86, 2015.
95. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 1:15019, 2015.
96. Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. *Curr Diabetes Rev.* 7(5):313-24, 2011.
97. Mehrabi M, Esmacili S, Ezati M, Abassi M, Rasouli H, Nazari D, et al. Antioxidant and glycohydrolase inhibitory behavior of curcumin-based compounds: Synthesis and evaluation of anti-diabetic properties in vitro. *Bioorg Chem.* 110:104720, 2021.
98. Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients.* 11(8):1837, 2019.
99. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem.* 53(4):959-63, 2005.
100. Gutierrez VO, Assis RP, Arcaro CA, Oliveira JO, Lima TFO, Beretta ALRZ, et al. Curcumin improves the effect of a reduced insulin dose on glycemic control and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Phytother Res.* 33(4):976-88, 2019.
101. Thota RN, Dias CB, Abbott KA, Acharya SH, Garg ML. Curcumin alleviates postprandial glycaemic response in healthy subjects: A cross-over, randomized controlled study. *Sci Rep.* 8(1):13679, 2018.
102. Hodaei H, Adibian M, Nikpayam O, Hedayati M, Sohrab G. The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *Diabetol Metab Syndr.* 11:41, 2019.
103. Arcaro CA, Gutierrez VO, Assis RP, Moreira TF, Costa PI, Baviera AM, et al. Piperine, a natural bioenhancer, nullifies the antidiabetic and antioxidant

- activities of curcumin in streptozotocin-diabetic rats. *PLoS One*. 9(12):e113993, 2014.
104. Rajasekaran SA. Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2(1):1-14, 2011.
105. Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 32(1):208-15, 2001.
106. Koosirirat C, Linpisarn S, Changsom D, Chawansuntati K, Wipasa J. Investigation of the anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Int Immunopharmacol*. 10(7):815-8, 2010.
107. Shen L, Liu L, Ji HF. Regulative effects of curcumin spice administration on gut microbiota and its pharmacological implications. *Food Nutr Res*. 61(1):1361780, 2017.
108. Rasyid A, Lelo A. The effect of curcumin and placebo on human gallbladder function: an ultrasound study. *Aliment Pharmacol Ther*. 13(2):245-9, 1999.
109. Daily JW, Zhang X, Kim DS, Park S. Efficacy of Ginger for Alleviating the Symptoms of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med*. 16(12):2243-55, 2015.
110. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*. 19(8):717-29, 2016.
111. Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJ. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutr Rev*. 73(3):155-65, 2015.
112. Farhood B, Mortezaee K, Goradel NH, Khanlarkhani N, Salehi E, Nashtaei MS, et al. Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy. *J Cell Physiol*. 234(5):5728-40, 2019.
113. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J*. 15(1):195-218, 2013.

114. Adhvaryu MR, Reddy N, Vakharia BC. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. *World J Gastroenterol.* 14(30):4753-62, 2008.
115. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Curcumin. (Prepared by Ivan Stankovic). Chemical and Technical Assessment Compendium Addendum 11/Fnp 52 Add.11/29; Monographs 1 Vol.1/417, 2004.
116. European Food Safety Authority. (2014). Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA J.* 12(10):3876, 2014.
117. Lao CD, Ruffin MT 4th, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med.* 6:10, 2006.
118. Siriviriyakul P, Chingchit T, Klaikeaw N, Chayanupatkul M, Werawatganon D. Effects of curcumin on oxidative stress, inflammation and apoptosis in L-arginine induced acute pancreatitis in mice. *Heliyon.* 5(8):e02222, 2019.
119. Wang Y, Bu C, Wu K, Wang R, Wang J. Curcumin protects the pancreas from acute pancreatitis via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Mol Med Rep.* 20(4):3027-34, 2019.
120. Wang LP, Liu YQ, Cui J, Wu L. [Study on mechanism of curcumin in treatment of acute pancreatitis based on regulation of PI3K-Akt signaling pathway by miR-198]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 45(15):3707-12, 2020.
121. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg.* 215: 44-56, 1992.
122. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the "laws" of statistics. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 15(5):625-32, 2010.
123. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 22(1):45-63, 2008.
124. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 20(38):13879-92, 2014.

125. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas*. 35(4):302-7, 2007.
126. Osman MO, Gesser B, Mortensen JT, Matsushima K, Jensen SL, Larsen CG. Profiles of pro-inflammatory cytokines in the serum of rabbits after experimentally induced acute pancreatitis. *Cytokine*. 17(1):53-9, 2002.
127. Gulcubuk A, Altunatmaz K, Sonmez K, Haktanir-Yatkin D, Uzun H, Gurel A, et al. Effects of curcumin on tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the late phase of experimental acute pancreatitis. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 53(1):49-54, 2006.
128. Rau BM, Krüger CM, Hasel C, Oliveira V, Rubie C, Beger HG, et al. Effects of immunosuppressive and immunostimulative treatment on pancreatic injury and mortality in severe acute experimental pancreatitis. *Pancreas*. 33(2):174-83, 2006.
129. Easler JJ, Mounzer R, Papachristou GI. Pharmacological therapy for acute pancreatitis: where are we now? where are we going? *Minerva Gastroenterol Dietol*. 58(4):365-76, 2012.
130. Yu S, Wang M, Guo X, Qin R. Curcumin Attenuates Inflammation in a Severe Acute Pancreatitis Animal Model by Regulating TRAF1/ASK1 Signaling. *Med Sci Monit*. 24:2280-6, 2018.
131. Sadeghian M, Rahmani S, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. The effect of oral curcumin supplementation on health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 278:627-36, 2021.
132. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4(4):CD012010, 2017.
133. Xia S, Ni Y, Zhou Q, Liu H, Xiang H, Sui H, et al. Emodin Attenuates Severe Acute Pancreatitis via Antioxidant and Anti-inflammatory Activity. *Inflammation*. 42(6):2129-38, 2019.

134. Zhong K. Curcumin Mediates a Protective Effect Via TLR-4/NF- κ B Signaling Pathway in Rat Model of Severe Acute Pancreatitis. *Cell Biochem Biophys.* 73(1):175-80, 2015.
135. Shafik NM, Abou-Fard GM. Ameliorative Effects of Curcumin on Fibrinogen-Like Protein-2 Gene Expression, Some Oxido-Inflammatory and Apoptotic Markers in a Rat Model of l-Arginine-Induced Acute Pancreatitis. *J Biochem Mol Toxicol.* 30(6):302-8, 2016.
136. Gülçubuk A, Sönmez K, Gürel A, Altunatmaz K, Gürler N, Aydın S, et al. Pathologic alterations detected in acute pancreatitis induced by sodium taurocholate in rats and therapeutic effects of curcumin, ciprofloxacin and metronidazole combination. *Pancreatology.* 5(4-5):345-53, 2005.
137. Gulcubuk A, Haktanir D, Cakiris A, Ustek D, Guzel O, Erturk M, et al. Effects of curcumin on proinflammatory cytokines and tissue injury in the early and late phases of experimental acute pancreatitis. *Pancreatology.* 13(4):347-54, 2013.
138. Anchi P, Khurana A, Swain D, Samanthula G, Godugu C. Sustained-Release Curcumin Microparticles for Effective Prophylactic Treatment of Exocrine Dysfunction of Pancreas: A Preclinical Study on Cerulein-Induced Acute Pancreatitis. *J Pharm Sci.* 107(11):2869-82, 2018.
139. Seo SW, Bae GS, Kim SG, Yun SW, Kim MS, Yun KJ, et al. Protective effects of *Curcuma longa* against cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Int J Mol Med.* 27(1):53-61, 2011.
140. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg.* 2013:367581, 2013.
141. Fisić E, Poropat G, Bilic-Zulle L, Licul V, Milic S, Stimac D. The Role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013:282645, 2013.

142. Bishehsari F, Sharma A, Stello K, Toth C, O'Connell MR, Evans AC, et al. TNF-alpha gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 12(2):113-8, 2012.
143. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol*. 10:943, 2019.
144. Dabrowski A, Osada J, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Siemiatkowski A. Increased expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on peripheral blood neutrophils in acute pancreatitis. *Adv Med Sci*. 59(1):102-7, 2014.
145. Ragy MM, Ali FF, Toni NDM. Comparing the preventive effect of sodium hydrosulfide, leptin, and curcumin against L-arginine induced acute pancreatitis in rats: role of corticosterone and inducible nitric oxide synthase. *Endocr Regul*. 53(4):221-30, 2019.
146. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock*. 28(2):130-40, 2007.
147. Du WD, Yuan ZR, Sun J, Tang JX, Cheng AQ, Shen DM, et al. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 9(11):2565-9, 2003.
148. He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? *Molecules*. 20(5):9183-213, 2015.
149. Hackert T, Werner J. Antioxidant therapy in acute pancreatitis: experimental and clinical evidence. *Antioxid Redox Signal*. 15(10):2767-77, 2011.
150. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet*. 371(9607):143-52, 2008.
151. Guo F, Zheng S, Gao X, Zhang Q, Liu J. A novel acute necrotizing pancreatitis model induced by L-arginine in rats. *Pancreas*. 44(2):279-86, 2015.
152. Das L, Vinayak M. Long term effect of curcumin in regulation of glycolytic pathway and angiogenesis via modulation of stress activated genes in prevention of cancer. *PLoS One*. 9(6):e99583, 2014.

153. Bimonte S, Barbieri A, Leongito M, Piccirillo M, Giudice A, Pivonello C, et al. Curcumin AntiCancer Studies in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 8(7):433, 2016.
154. Gukovsky I, Reyes CN, Vaquero EC, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 284(1):85-95, 2003.
155. Qihui L, Shuntian D, Xin Z, Xiaoxia Y, Zhongpei C. Protection of Curcumin against Streptozocin-Induced Pancreatic Cell Destruction in T2D Rats. *Planta Med*. 86(2):113-20, 2020.



10. ETİK KURUL KARARI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Derey Hayvanları Yerel Etik Kurulu

04.11.2019

Sayı: 2019 -143
Konu: HADYEK/2019- 30 nolu Proje
94. Kurul toplantısı

Sayın, Op. Dr. Yaşar ÖZDENKAYA
Medipol Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yürütücüsü olduğunuz "Sıçanlarda L-arginin ile indüklenen akut pankreatit modelinde kurkumin'in anti-inflamatuvar etkinliği" isimli (2019-30 nolu 15.05.2019) başvuru tarihli projeniz ile ilgili, Hastanemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik kuruluna vermiş olduğunuz 2019-78 sayılı dilekçeniz incelenmiştir. Alınan kararlar gereğince, projenin onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Ayşın SELCAN
HADYEK BAŞKANI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu

04.11.2019

2019-30 NOLU PROJENİN 04.11.2019 TARİHLİ VE 94. KURUL TOPLANTI KARAR

Prof. Dr. Aşır
Hayvan Der

Kurul Başkanı

Prof. Dr. M. AKIF GÜLEÇ
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Prof. Dr. Meh
Kulak Bur

KOKTAY

Prof. Dr. Fe. SÖZ GÜZEY
Nöroşirurji Kliniği

Doç. Dr. Berk ÖZKAY
Kardiyovasküler Ce

Doç. Dr. Osman Bilgin GÜLÇİÇEK
Genel Cerrahi Kliniği
(İZİNLI)

Dr. AN
V

İRİLİ
itü Üyesi

ve: