

ÖZET

Giriş: Akut pankreatitin patogenezinde en önemli faktör tripsinojenin uyarılması ve tripsine dönüşümüdür. Bunun yanı sıra serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonunun uyarımı, nükleer faktör kappa B (NF-κB) ile tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ve çeşitli interlökinlerin (IL) rol oynamaktadır.

Amaç: L-Arginin ile oluşturulan akut pankreatit patogenezinde serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonu, koruyucu enzimler, sitokinler ve NF-κB'nin rolü ile amifostin, bortezomib, oktreotid, E ve C vitaminlerinin akut pankreatiti önlemedeki rolü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Hayvan etik kurulu alınan ve Adnan Menderes Üniversitesi fonundan kısmen destek alınan bu çalışmaya ağırlıkları 246±35 g olan 47 dişi Wistar rat çalışmaya alınarak 7 guruba ayrıldı. 1.guruba (kontrol) intra-peritoneal (ip) serum fizyolojik, 2.guruba ip. 5 g/kg L-arginin, 3.guruba ip. 200 mg/kg E vitamininden 30 dk. sonra 5 g/kg L-arginin, 4.guruba ip. 200 mg/kg C vitamininden 30 dk. sonra 5 g/kg L-arginin,, 5.guruba ip. 200 mg/kg amifostinden 30 dk. sonra 5 g/kg L-arginin 6.guruba ip. 1 mg/kg bortezomibden 30 dk. sonra 5 g/kg L-arginin, 7.guruba 5 g/kg L-argininden 30 dk önce, 30, 270 ve 510 dk. sonra SC okterotid verildi. Çalışma öncesi ve sonrası kuyruk veninden spektrofotometrik olarak pankreas enzimleri lipaz ve amilaz düzeylerine bakıldı. Son enjeksiyondan 24 saat sonra servikal dislokasyondan ile tüm ratlar öldürüldü. Daha sonra SF ile yıkanan pankreas tam olarak ikiye bölünecek yarısı patolojik olarak incelemek diğer yarısı da hidrojen peroksid (H₂O₂), total glutatyon (GSH), serbest oksijen radikallerinden koruyucu enzimler olan katalaz, süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (Gpx) ile lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondialdehid (MDA) spektrofotometrik, IL-6, TNF-α ve IL-1β ELISA yöntemi ile çalışılmak için -80 °C 'de analizlerin yapılacağı güne kadar saklandı ve homojenize edilerek incelendi. Pankreas dokusunun diğer yarısında ise uygun skorlama sistemleri ile inflamasyon, ödem, nekroz ve immunhistokimyasal olarak NF-κB boyanması histopatolojik olarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak SPSS 13.0 programında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleriyle karşılaştırıldı. p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Pankreas enzimleri bakımından çalışma öncesi/sonrası ile gruplar arasında fark bulunmadı (p>0.05). TNF-α, IL-1β ve Gpx açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). L-arginin kontrol gurubuna göre H₂O₂ (p<0.005) ve MDA (p<0.05) düzeyleri ile NF-κB'yi (p<0.005) arttırdı. MDA düzeyleri yalnızca L-arginin+amifostin gurubunda kontrol gurubundan farklı değildi (p>0.05). Kontrol gurubuna göre SOD düzeylerini oktreotid (p<0.005) , C vitamini (p<0.001) ve bortezomib (p<0.05) yükseltti. C vitamini ve oktreotid ile

L-arginin verilen iki grupta GSH kontrol gurubundan düşük değildi ($p>0.05$). Yalnızca E vitamini+L-arginin gurubunda katalaz gurupları kontrol gurubuna göre düşük değildi ($p>0.05$) ancak pankreas dokusunda koruyucu etkisi saptanmadı. Bortezomib IL-6 düzeylerini ($p<0.05$) azaltırken kontrol gurubuna NF- κ B'yi değiştirmede ($p>0.05$). Histopatolojik olarak L-arginin pankreas dokusunda kontrol gurubuna göre ödem ($p<0.001$), inflamasyon ($p<0.05$), nekroz ($p<0.005$) ve toplam patolojik skoru ($p<0.005$) arttırdı. E vitamini ve amifostin yalnız L-arginin verilen guruba göre herhangi bir histopatolojik koruma oluşturmadı ($p>0.05$). L-arginin+C vitamini gurubunda nekroz ve hücre infiltrasyonu kontrole göre farksızdı ($p>0.05$). Bortezomib ve oktreotid ile inflamasyon, nekroz ve NF- κ B boyanmaları kontrole göre farklı değildi ($p>0.05$). Aynı zamanda inflamasyon, nekroz ve diğer guruplardan daha azdı ($p<0.005$ ve 0.01).

Sonuçlar: L-arginin serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonu ve NF- κ B artışına yol açarak pankreasta ödem, hücresel inflamasyon ve nekroza yol açmaktadır. Amifostin lipid peroksidasyonunu baskılamakta ancak hücresel düzeyde sitoprotektif olmamaktadır. C vitamini koruyucu enzimleri arttırarak hücresel inflamasyon ve nekrozu önlemektedir. Bortezomib hem sitoprotektif olarak, hem de IL-6 ve NF- κ B inhibisyonu ile hücresel inflamasyonu ve nekrozu azaltmaktadır. Oktreotid ise hem sitoprotektif hem de NF- κ B inhibisyonu ile hücresel inflamasyon ve nekrozdaki pankreas dokusunu korumaktadır.