

L-arjinin ile oluşturulan akut pankreatit üzerine melatonin ve pentoksifilin etkileri

The effects of melatonin and pentoxiphylline on L-arginine induced acute pancreatitis

Nurullah BÜLBÜLLER¹, Osman DOĞRU¹, Hayati UMACI¹, Ferit GÜRSU², Nusret AKPOLAT³

AMAÇ

Serbest oksijen radikallerinin ve sitokinlerin akut pankreatitte doku hasarının oluşmasında ve pankreatik mikrosirkülasyonun bozulmasında etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, tavşanlarda L-arjinin ile oluşturulmuş akut pankreatit modelinde melatonin ve pentoksifilin etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tavşanlar 5 gruba (n=10) ayrıldı. Kontrol grubuna (G1) hiçbir işlem yapılmadı. Bir grupta pankreatit oluşturuldu (G2). Diğer gruplara pankreatit oluşturulduktan sonra sırayla; melatonin (G3), pentoksifilin (G4) ve melatonin+pentoksifilin (G5) verildi. 0, 6, 12, 24 ve 48 saat sonra serum MDA, amilaz, LDH, SGOT, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin tayini yapıldı ve pankreas dokusu histopatolojik olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Melatonin, artmış olan amilaz aktivitesini 6. 12. 24. 48. saatlerde anlamlı olarak azalttı (p<0.025). 48.saatin sonunda MDA haricindeki tüm biyokimyasal parametreleri ve histopatolojik olarak; ödem ve asiner hücre nekrozunu anlamlı olarak azalttı. Pentoksifilin; akut pankreatitte artan biyokimyasal parametreleri azalttı, ancak bu azalma SGOT ve IL-6 dışında anlamlı değildi. Aynı zamanda pankreas dokusundaki histopatolojik bulguları da geri çevirmeydi.

SONUÇLAR

Melatoninin bilinen güçlü antioksidan ve serbest radikalleri parçalayıcı özelliği sayesinde akut pankreatitte gelişen biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri belirgin şekilde gerilettiler. Pentoksifilin ise mevcut bulguları geriletmede yetersiz kaldı. Sonuç olarak melatoninin, yararlı etkilerine ilaveten kanıtlanmış bir toksisitesi bulunmadığı için, pankreatitli hastalarda klinik olarak kullanılabilirliği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Akut pankreatit, L- arjinin, melatonin, pentoksifilin

BACKGROUND

It has been showed that free oxygen radicals and cytokines contribute to tissue damage and impairment of pancreatic microcirculation in acute pancreatitis. In this study, the effects of melatonin and pentoxiphylline were investigated in rabbits with L-arginine induced acute pancreatitis.

METHODS

Rabbits were divided into 5 groups (n=10). Any procedure was not applied for the control group (G1). Acute pancreatitis was induced in one group (G2). Melatonin (G3), pentoxiphylline (G4) and melatonin + pentoxiphylline (G5) were given to other groups after induction of acute pancreatitis. Plasma levels of MDA, amylase, LDH, SGOT, IL-6 and TNF- α were measured at 0., 6., 12., 24. and 48. hours and pancreatic tissue was assessed histopathologically.

RESULTS

Melatonin significantly reduced amylase activities at 6., 12., 24., and 48. hours (p<0.025), and all biochemical parameters, (excl. MDA) and edema and necrosis of acinar cells after 48 hours. Although pentoxiphylline reduced abnormally increased parameters in acute pancreatitis (significant for SGOT at 6.,12.,24. and IL-6 at 12.,48. hours), it did not normalized pancreatic abnormalities..

CONCLUSION

Melatonin in contrast to pentoxiphylline significantly improved biochemical and histopathological abnormalities due to its powerful antioxidant and free oxygen scavenger properties in acute pancreatitis, and could be used for patients with pancreatitis.

Key Words: Acute pancreatitis, L-arginine, melatonin, pentoxiphylline

¹ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., ELAZIĞ,

² Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., ELAZIĞ

³ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji A.D., ELAZIĞ

¹ Fırat University, Medical Faculty, Department of Surgery, ELAZIĞ,

² Fırat University, Medical Faculty, Biochemistry, ELAZIĞ

³ Fırat University, Medical Faculty, Pathology, ELAZIĞ

Akut pankreatitin fizyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen çalışmalar, akut pankreatitin patogenezinde serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminin ve sitokin değişimlerinin rolü olduğunu göstermiştir. Tümör nekroz faktörü (TNF), interleukin 1 (IL-1) veya interleukin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artması akut pankreatitte oluşan lokal doku hasarından ve multipl organ yetmezliğinden (MOF) sorumlu tutulmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin üretimi lipid membran peroksidasyonunu, sitoplazma ana öğelerinin değişimlerini, pankreastaki digestif enzimlerin vaktinden önce aktivasyonlarını ve akut pankreatitteki protein hasarını başlatır. [1-5]

Hem epifizde hem de gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücrelerinde sentezlenen melatonin, lipofilik ve hidrofilik olması nedeniyle bilinen bütün morfofizyolojik bariyerleri kolaylıkla geçerek subsellüler kompartmanlara ve hücre çekirdeğine ulaşır. Melatonin serbest radikal giderici ve yüksek antioksidan etkilidir. Melatoninin yüksek toksik hidroksil, peroksil radikali, singlet oksijen ve peroksinitrit anyonu gibi birçok serbest radikali parçalayıcı özelliği kaydedilmiştir. Buna ek olarak superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), ve glutatyon redüktaz (GRd) gibi antioksidatif enzim sistemini uyandırıcı etkisi vardır. [6,7]

Bir metilksantin türevi olan pentoksifilin, fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hemoreolojik ve antiinflamatuvar bir etki gösterir. Pentoksifilin mikrosirkülasyondaki eritrositlerin akışkanlığını artırır, trombosit agregasyonunu azaltır ve doku oksijenasyonunu artırır. Doku hipoksisi ve iskemi inflamasyonun ortaya çıkmasında önemlidir. Bu etkisinden dolayı pentoksifilinin inflamasyonu azaltabileceği belirtilmiştir. Pentoksifilinin monositlerden ve T hücrelerinden lipopolisakkarid uyarısı ile salgılanan TNF ve IL-2 yapımını inhibe ederek sitokin cevabını baskıladığı da gösterilmiştir. [8-11] Bu çalışmada, arjinin ile oluşturulmuş deneysel pankreatit modelinde, melatonin ve pentoksifilinin tek veya kombine tedavilerinin koruyucu etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada vücut ağırlıkları 1000-1900 gram arasında değişen Yeni Zelanda cinsi 50 adet erkek tavşan kullanıldı. Hayvanların bakımında

mevsimlik sebze ve şehir içme suyu kullanıldı. Bütün denekler yiyecek ve su kısıtlaması yapılmaksızın 27°C oda sıcaklığında muhafaza edildi.

Tavşanlar her bir grupta 10 adet olmak üzere 5 gruba ayrıldılar. Kontrol grubuna (G1) hiçbir işlem yapılmadı. Bir grupta pankreatit oluşturuldu (G2). Diğer gruplara pankreatit oluşturulduktan sonra sırayla; melatonin (G3), pentoksifilin (G4) ve melatonin+pentoksifilin (G5) verildi.

Tüm deneklerin vücut ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Pankreatit oluşturmak amacıyla G2, G3, G4, G5'e 0'inci saatten başlayarak bir saat arayla iki kez intraperitoneal yolla 250mg/100gr/kg dozunda %20'lik 0.15 M NaCl ile hazırlanmış L-arjinin (Sigma Chemical Co, St.Louis, MO, ABD.) solüsyonu enjekte edildi. G3 ve G5'e pankreatit oluşturulduktan 30 dakika sonra 30 mg/kg dozunda melatonin (Sigma Chemical Co, St.Louis, MO, ABD.) intraperitoneal yolla 30 mg/kg dozunda melatonin (Sigma Chemical Co, St.Louis, MO, U.S.A ABD.) verildi. G4 ve G5'e 1-6-12'inci saatlerde intraperitoneal yolla 7 mg/kg dozunda pentoksifilin (Trental ampul, Hoechst Marion Roussel İstanbul, TÜRKİYE) enjekte edildi.

Tüm deneklerden kulak venleri kanüle edilerek 0-6-12-24 ve 48'inci saatlerde kan örnekleri alındı. Kırk sekizinci saatin sonunda tüm gruplara genel anestezi için 25 mg/kg konsantrasyonunda ketamin HCl IM (Ketalar flakon, 50 mg/ml, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 5 mg/kg konsantrasyonunda ksilazin HCl IM (Rompun flakon, 23.32 mg/ml, Bayer, İstanbul) uygulandı. Laparotomi yapılarak pankreas çıkartıldı. Çevre yağ dokusu ve lenf bezleri temizlendikten sonra tartıldı. Pankreas ağırlığı / vücut ağırlığı oranı kaydedildi. Histopatolojik inceleme için pankreas dokusu %6'lık formaldehit solüsyonunda saklandı.

Pankreas dokusundan alınan makroskopik kesitler hematoksilen-eozin boyası ile boyandı. Histopatolojik inceleme ışık mikroskopunda aynı patolog tarafından, ancak çalışma grupları bilinmeden yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede pankreastaki ödem, asiner hücre nekrozu, hemoraji, inflamasyon derecesine bakıldı (Tablo 1).

Lipid peroksidasyon ürünü olan serum MDA miktarı tayini Placer ve ark. belirttiği şekilde ölçüldü. [12] Serum amilaz, LDH, SGOT düzeylerinin tayini ticari kitler kullanılarak Olympus-600 otoanalizatöründe, serum IL-6 ve TNF- μ düzeylerinin tayini Axis marka ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Tablo 1: Histopatolojik skorlama kriterleri

ÖDEM	
0	Yok
1	İnterlobler septalar da fokal genişleme
2	İnterlobler septalarda diffüz genişleme
3	İnterlobler septalarda diffüz, interasiner septalarda fokal genişleme
4	İnterlobler septalarda diffüz, interasiner septalarda diffüz genişleme
5	+ hücreler arası mesafede genişleme
ASİNER HÜCRE NEKROZU	
0	Yok
1	1-4 nekrotik hücre
2	5-10 nekrotik hücre
3	11-16 nekrotik hücre
4	> 16 nekrotik hücre
HEMORAJİ	
0	Yok
1	Bir alanda
2	İki alanda
3	Üç alanda
4	Dört alandan daha fazlasında
İNFLAMASYON VE PERİVASKÜLER İNFİLTRASYON	
0	0-1 intralobüler veya perivasküler lökosit
1	2-5 intralobüler veya perivasküler lökosit
2	6-11 intralobüler veya perivasküler lökosit
3	12-20 intralobüler veya perivasküler lökosit
4	>20 lökosit veya yaygın mikroapseler

İstatistiksel değerlendirmede; gruplar arası karşılaştırmada önce Kruskall-Wallis varyans analizi yapıldı. $P < 0.05$ bulunan değerler için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.025$ 'nin anlamlı olduğu kabul edildi. Gruplar kendi aralarında kıyaslanırken kontrol gurubundaki değerler bazal olarak alındı. Gruplar içi karşılaştırma için Friedman testi kullanıldı. $P < 0.05$ bulunan değerler için Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Sıralama Testi ile ikili karşılaştır-

malar yapıldı. $P < 0.025$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayarda SPSS 9.0 (Statistical Programme Software System) istatistik programında gerçekleştirildi.

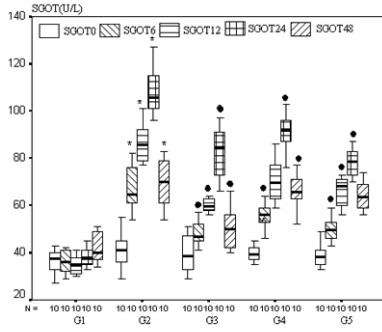
SONUÇLAR

Kan örneklerinin biyokimyasal incelemesinde; arjinin verilerek pankreatit oluşturulan G2'de; 6, 12, 24, 48.saatlerdeki, amilaz, SGOT, IL-6, LDH,

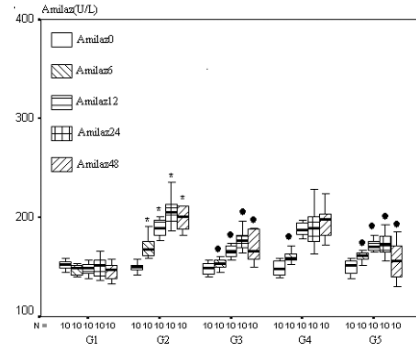
Tablo 2. Gruplarda pankreas ağırlığı/vücut ağırlığı (PA/VA) oranları (ortalama \pm sd)

	G1 (n=10)	G2 (n=10)	G3 (n=10)	G4 (n=10)	G5 (n=10)
PA/VA ORANI	0.26 \pm 0.008	0.28 \pm 0.003*	0.27 \pm 0.003	0.29 \pm 0.003	0.28 \pm 0.004

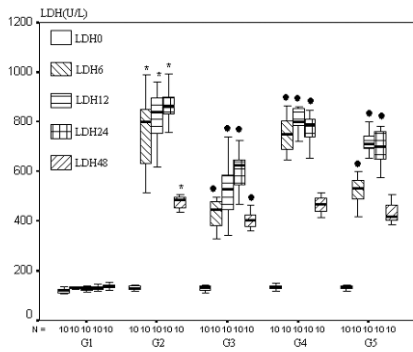
* G1'e göre G2'de pa/va oranında anlamlı artış vardı ($p < 0.025$). G2 ile G3 G3'de,4.,5. saatler karşılaştırıldığında pa/va oranında anlamlı değişiklik olmadı.



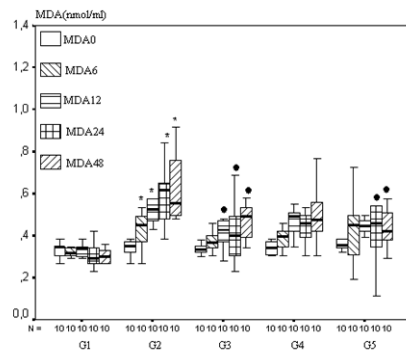
Şekil 1: Gruplarda SGOT değerlerinin karşılaştırılması • G1 'e göre G2' de anlamlı olarak artan değerler ($p<0.025$) • G2' ye göre G3'de 4. ve 5. saatlerde anlamlı olarak azalan değerler ($p<0.025$)



Şekil 2: Gruplarda Amilaz değerlerinin karşılaştırılması • G1 'e göre G2' de anlamlı olarak artan değerler ($p<0.025$) • G2' ye göre G3'de 4. ve 5. saatlerde anlamlı olarak azalan değerler ($p<0.025$)



Şekil 3: Gruplarda LDH değerlerinin karşılaştırılması • G1 'e göre G2' de anlamlı olarak artan değerler ($p<0.025$) • G2' ye göre G3'de 4. ve 5. saatlerde anlamlı olarak azalan değerler ($p<0.025$)



Şekil 4: Gruplarda MDA değerlerinin karşılaştırılması • G1 'e göre G2' de anlamlı olarak artan değerler ($p<0.025$) • G2' ye göre G3-4-5' de anlamlı olarak azalan değerler ($p<0.025$)

MDA ve TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldi ($p<0.025$) (Şekil 1-6). G2'nin G3, G4 ve G5 ile yapılan karşılaştırılmasında; G3'de amilaz, SGOT, IL-6 ve LDH(6, 12, 24, 48), MDA(12, 24, 48), TNF- α (24, 48); G4'de amilaz (6), SGOT(6, 12, 24), IL-6 (12), TNF- α (24); G5'de SGOT ve LDH (6, 12, 24), MDA(12, 48), amilaz ve IL-6(6, 12, 24, 48), TNF- α (24, 48) seviyeleri anlamlı olarak azaldı ($p<0.025$).

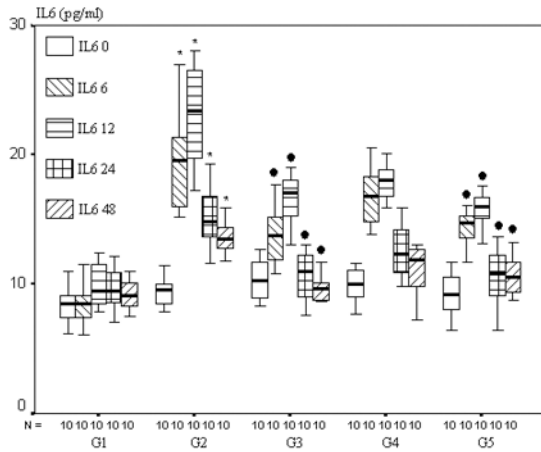
G3'ün G4 ve G5 ile karşılaştırılmasında; G4'de IL-6'nin 6. ve 48., SGOT ve amilazın 6., 12. ve 48., LDH'nin 6., 12., 24. ve 48., TNF- α 'nın 6. ve 12.; G5'de TNF- α ve amilazın 6., SGOT'nin 6. ve 48., LDH'nin 6., 12. ve 24. saatlerde ölçülen değerlerinde G3'e göre anlamlı bir yükseklik tespit edildi ($p<0.025$). G4'ün G5 ile karşılaştırılmasında, amilazın 48., IL-6 ve TNF- α 'nın 12., SGOT'nin 6., LDH'nin 6. ve 12. saatlerde ölçülen seviyeleri G5'de daha düşüktü ($p<0.025$) (Şekil 1-6).

Histopatolojik inceleme sonuçları karşılaştırıldığında; G2'de inflamasyon skoru kontrol grubu ile benzerlik gösterirken ($p>0.025$), ödem, asiner hücre nekrozu, hemoraji ve pa/va oranında artış yönünde anlamlı fark tespit edildi ($p<0.025$) (Şekil 7).

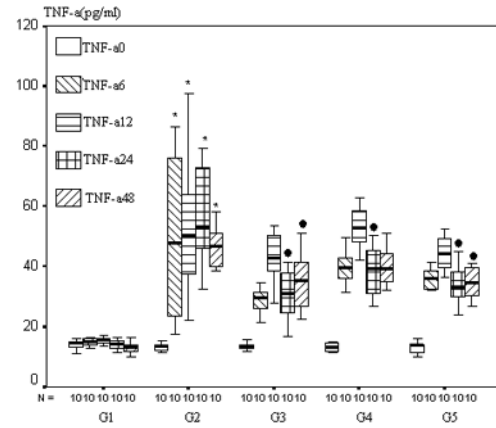
G2'nin G3, G4 ve G5 ile yapılan karşılaştırılmasında; G2 ye göre; G3 ile G5'de ödem ve asiner hücre nekroz derecesinde anlamlı şekilde azalma tespit edildi ($p<0.025$) (Şekil 7). G4'te ise histopatolojik olarak fark tespit edilmedi. G3'teki ödem ve asiner hücre nekroz derecesi G4'e göre daha çok azalmıştı ($p<0.025$).

TARTIŞMA

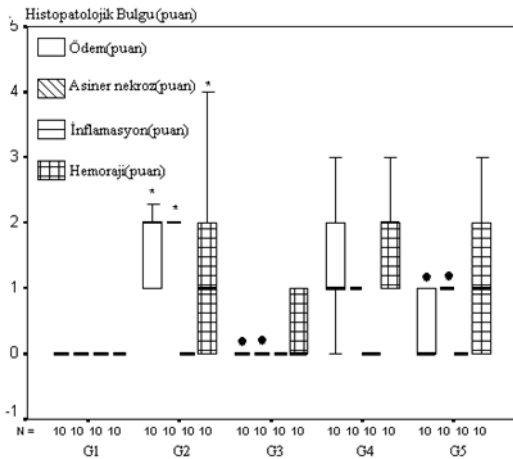
Pankreas salgılarının doku aralığına ekstravazyonu sonrasında proteolitik enzimler, özellikle tripsinojen aktive olarak pankreasta kendi kendini sindirme sürecini başlatır. [13] Dokuda ödem,



Şekil 5: Gruplarda IL-6 değerlerinin karşılaştırılması • G1'e göre G2'de anlamlı olarak artan değerler ($p<0.025$) • G2'ye göre G3'de 4. ve 5. saatlerde anlamlı olarak azalan değerler ($p<0.025$)



Şekil 6: Gruplarda TNF- α değerlerinin karşılaştırılması • G1'e göre G2'de anlamlı olarak artan değerler ($p<0.025$) • G2'ye göre G3-4-5' de anlamlı olarak azalan değerler ($p<0.025$)



Şekil 7: Gruplarda histopatolojik değişikliklerin karşılaştırılması • G1'e göre G2'de anlamlı olarak artan değerler ($p<0.025$) • G2'ye göre G3'de 4. ve 5. saatlerde anlamlı olarak azalan değerler ($p<0.025$)

beraberinde mikrosirkülasyonda bozulma ve hücre düzeyde iskemi gelişir. Dolaşım kusuru pankreasta inflamasyonun derinleşmesine ve toksik mediyatörlerin (serbest oksijen radikalleri vb) birikmesine yol açar. İnflamatuar infiltrasyon belirginleşir. Monosit ve makrofajlardan sitokinler salgılanmaya başlar. [14-18]

Temel aminoasitlerin yüksek dozda rat pankreasında hasar oluşturarak akut pankreatit tablosu-

nun gelişmesine neden oldukları yapılan deneysel çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir. L-arjinin ile oluşturulan deneysel akut pankreatitte TNF- α ve IL-6 düzeylerinde anlamlı olarak artış kaydedilmiştir. TNF- α ve IL-6'nın, L-arjininin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben peritoneal makrofajların uyarılması veya şiddetli pankreas hasarında makrofaj/monositlerin aktive olması sonucunda salgılandığı ileri sürülmektedir. [2,19,20] Czako ve arkadaşları 32 rat üzerinde yaptıkları çalışmalarında; L-arjininin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben geri dönüşlü akut nekrotizan pankreatit geliştiğini gösterdiler. Ancak L-arjininin pankreasta yaptığı değişikliğin patolojik mekanizmasını tam olarak açıklayamamışlardır. Arjinin verilmesini takiben serum amilaz aktivitesinin yükselmeye başlayarak 24'üncü saatte en üst seviyeye ulaştığı ve takip eden saatlerde tedrici olarak düşüş kaydedip 48'inci saatte kontrol gurubuyla aynı değerlere indiğini gösterdiler. Pankreas ağırlığı/vücut ağırlığı oranında akut pankreatit grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. [19] Qi ve arkadaşları 1999 yılında seruleinin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben akut pankreatit oluşturdukları ratlarda lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan MDA seviyesini, pankreastaki doku ödeminin derecesini, amilaz aktivitesini ve pankreas ağırlığı/vücut ağırlığı oranını kontrol gurubu ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit etmişlerdir. [7]

Bu çalışmada; L-arjinin solüsyonunun tavşanlara intraperitoneal yolla enjeksiyonunu takiben serum MDA, amilaz, TNF- α , SGOT, LDH ve IL-6 seviyelerinin kontrol gurubuna göre 6'ncı saatten itibaren arttığı, 48. saatte bile yüksek kaldığı, yine; pankreasta meydana gelen ödem ve asiner hücre nekrozu gibi histopatolojik değişikliklerle, pankreas ağırlığı/vücut ağırlığı oranında kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu tespit ettik ($p < 0.025$).

L-arjinin ile pankreatit oluşturulan tavşanlara melatonin verilmesi, artmış olan amilaz aktivitesini 6, 12, 24, 48'inci saatlerde anlamlı olarak azalttı ($p < 0.025$). Ayrıca MDA, TNF- α , IL-6, LDH ve SGOT değerlerini özellikle 24. saatte daha belirgin olarak düşürdü. Kırk sekizinci saatin sonunda MDA haricindeki tüm parametreleri anlamlı olarak normal seviyelere yaklaştırdı. Melatonin verilen modelde histopatolojik olarak; ödem ve asiner hücre nekrozunda anlamlı azalma görüldü. Tüm bu değişikliklerin melatoninin güçlü antioksidan ve serbest radikalleri parçalayıcı etkisi ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Melatonin, epifizden salgılanan güçlü bir antioksidan maddedir. Melatoninin antioksidan etkisini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla göstermektedir. Bunlardan birisi, reseptörlerden bağımsız olan toksik radikaller üzerine gösterdiği etkidir. İkinci olarak genomdaki reseptörleri etkileyerek radikal detoksifiye eden enzimi ortaya çıkarır. Melatoninin oksidatif hasara karşı koruyucu olan başka bir mekanizması ise nitrik oksit sentetazın inhibisyonudur. Nitrik oksit sentetaz, nitrik asit üretir ve süperoksit anyon varlığında yüksek toksik etkili hidroksil radikale indirgenmektedir. Bu etkileriyle hücreyi oksidatif hasardan korur, inflamasyonu azaltır ve doku ödemi geriletir.^[6,21] Qi ve arkadaşları serulein vererek akut pankreatit oluşturdukları ratlarda; melatoninin, lipid peroksidasyonu, amilaz aktivitesi, doku ödemi ve pankreas ağırlığı/vücut ağırlığı oranını azalttığını tespit ettiler.^[7]

Pentoksifilin, hemorolojik ve immünmodülatör özelliği olan bir metilksantin bileşiği olup, periferik ve serebral vasküler hastalıklar ile bölgesel mikrosirkülasyon defektlerinin bulunduğu hastalıkların tedavisinde kullanılır. Yapılan çalışmalarda bakteriyel endotoksine cevap olarak insan mononükleer hücrelerinden salınan IL-1 ve TNF- α 'nın yapımını azalttığı da gösterilmiştir.^[22,23] Gomez ve arkadaşları serulein vererek akut pankre-

atit oluşturdukları ratlarda pentoksifilin etkisini araştırdılar. Pentoksifilin verilen grupta pankreas ödemi, fibrin birikimi, nötrofil/mononükleer hücrelerin inflamatuvar infiltrasyonunu, sitoplazmik vakuolizasyonu anlamlı ölçüde azalttığını ve TNF- α seviyesinin artışı engellediğini gösterdiler.^[24] Wang ve arkadaşları, hemorajik travma oluşturdukları ratlarda, pentoksifilin bozulmuş hepatosellüler fonksiyon üzerinde restorasyon etkisi ile inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) plazma seviyelerini dolaylı olarak azalttığını gösterdiler.^[25] Wenisch ve arkadaşları 8 sağlıklı laboratuvar personelinden aldıkları kan örneklerini pentoksifilin (1-10-100 mg/L) ile inkübe ederek 0. 30. 120. 150. 210 ve 270. dakikalarda nötrofil fonksiyonu üzerine etkisini araştırdılar. Pentoksifilin dozu ve zamandan bağımsız olarak anlamlı ölçüde nötrofillerin fagositoz yeteneği ile reaktif oksijen yapımını azalttığını, fosfodiesteraz inhibisyonu ve artmış intrasellüler siklik adenosin monofosfatın etkisiyle TNF- α 'nın bu hücrelerden salınımını baskıladığını gösterdiler.^[26] Beshay ve arkadaşları, diabetik sıçanlarda inflamatuvar sitokinlerin patogeneğinde önemli rol oynadığı otoimmün insülitis de pentoksifilin peritoneal makrofajlardan diğer sitokinlerle beraber TNF- α 'nın salınımını baskıladıklarını tespit ettiler.^[27] Schandene ve arkadaşları, böbrek transplantasyonu uygulanan 40 hasta üzerinde cerrahi sonrası ilk 24 saatte uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerinden hazırlanan süpernatant kültürlerinde pentoksifilin dozdan bağımsız olarak IL-6 sekresyonunu uyardığını ve TNF- α 'nın salınımını anlamlı ölçüde baskıladığını gösterdiler.^[10]

Bu çalışmada, pentoksifilin tedavisinin serum MDA, SGOT, amilaz, LDH, IL-6, TNF- α seviyelerine ve pankreastaki histopatolojik değişiklikler üzerine olan etkisini araştırıldı. Biyokimyasal parametrelerin tamamında, akut pankreatit gurubu ile kıyaslandığında bir azalma tespit edildi, ancak bu azalma SGOT (6,12,24) ve IL-6 (12,48) dışında anlamlı değildi. Aynı zamanda pankreas dokusundaki histopatolojik bulguları da geri çevirmemişti. Pentoksifilin mikrosirkülasyonu düzenleyici etkisi ile doku iskemisinde azalma, oksidatif strese düzelmeye ve immünmodülatör yeteneği ile de inflamatuvar infiltrasyonun baskılaması sonucunda pankreastaki ödem ve hemorajiyi gerileteceği muhtemeldi. Ancak sonuç beklenen gibi yeterince etkili olmadı. Pentoksifilin etkisi, melatonin grubuna göre daha yetersiz kaldı. Bu so-

nuç deney modeli farklı olan Gomez ve arkadaşlarının sonuçlarıyla da uyumsuzdu.^[24] Bunun sebebini izah edemedik. Pentoksifilinin özellikle TNF- μ seviyesinde anlamlı azalma oluşturmadığı için hemoreolojik ve antiinflamatuvar etkisinin yetersiz kaldığını düşünebiliriz. Melatonin-pentoksifilin modelinde ise sadece melatonin verdiği gruba benzer sonuçlar elde edildi. Etki mekanizmaları farklı olan melatonin ve pentoksifilinin birlikte verilmesi birbirinin etkisini potansiyalize etmedi, ancak melatoninin tek verilmesi kadar etkili oldu.

Sonuç olarak; melatoninin bilinen güçlü antioksidan ve serbest radikalleri parçalayıcı özelliği sayesinde akut pankreatitte gelişen biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri belirgin şekilde geriletmesi tespit edildi. Pentoksifilin ise mevcut bulguları geriletmede yetersiz kaldı. Melatoninle pentoksifilinin birlikte verilmesi hem biyokimyasal hem de pankreastaki histopatolojik değişiklikler açısından, melatonin tek başına verilmesi kadar bir etki oluşturdu. Bu sonuçlar melatoninin pankreatitli vakalarda, gösterilmiş bir toksisitesi olmadığından, klinik uygulamada kullanılabileceğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

- Dabrowski A, Konturek SJ, Konturek JW et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of cerulein-induced pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 1999; 371: 1-11.
- Czako L, Takacs T, Varga IS et al. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1770-1777.
- Norman JG, Fink GW, Denham W et al. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ failure. *Dig Dis Sci* 1997;42:1783-1788.
- Folsch E, Serrano A, Sabatier L et al. Soluble receptors during acute pancreatitis interfere with the detection of tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 2001;29:1023-1026.
- Zou WG, Wang DS, Lang MF et al. Human interleukin 10 gene therapy decreases the severity and mortality of lethal pancreatitis in rats. *J Surg Res* 2002;103:121-126.
- Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12: 151-180.
- Qi W, Tan DX, Reiter RJ et al. Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue edema in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 1999; 44 : 2257-2262.
- Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 50-97
- Edwards MJ, Abney DL, Miller FN. Pentoxifylline inhibits interleukin-2-induced leukocyte-endothelial adherence and reduce systemic toxicity. *Surgery* 1991;110:199-204.
- Schandene L, Vandebussche P, Crusiaux A et al. Differential effects of pentoxifylline on the production of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) by monocytes and T cells. *Immunology* 1992; 76: 30-34.
- Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ et al. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immun* 1988; 56:1722-1729.
- Placer ZA, Cushman L, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malon dialdehydes) in biochemical systems. *Anal Biochem* 1966; 16: 359-364.
- Ranson JHC. Acute pancreatitis: Pathogenesis, outcome and treatment. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 843-861.
- Kaska M, Pospisilova B, Slizova D. Pathomorphological changes in microcirculation of pancreas during experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 2000; 47: 1570-1574.
- Eubanks JW, Sabek O, Kotb M et al. Acute pancreatitis induced cytokine production in endotoxin-resistant mice. *Ann Surg* 1998; 227: 904-911.
- Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83.
- Rau B, Poch B, Gansauge F et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2000; 231: 352-360.
- De Beaux AC, Ross JA, Maingay JP et al. Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 1071-1075.
- Czako L, Takacs T, Varga IS et al. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis: Inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. *J Physiol Paris* 2000; 94: 43-50
- Satoshi T, Hiroshi I, Yoshinori O et al. New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 367- 374.
- Reiter RJ. The mammalian pineal gland: structure and function. *Am J Anat* 1981; 162: 287-313.
- Doherty GM, Jensen JC, Alexander HR et al. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 1991; 110: 192-198.
- Miller K, Louie A, Baltch AL et al. Pharmacokinetics of pentoxifylline and its metabolites in healthy mice and in mice infected with candida albicans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42: 2405-2409.
- Gomez-Cambronero L, Camps B, Garcia de la Asuncion J et al. Pentoxifylline ameliorates cerulein-induced pancreatitis in rats: role of glutathione and nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 670-676.
- Wang P, Ba ZF, Morrison MH et al. Mechanism of the beneficial effects of pentoxifylline on hepatocellular function after trauma hemorrhage and resuscitation. *Surgery* 1992; 112: 451-458.
- Wenisch C, Zedtwitz-Liebenstein K, Parschalk B et al. Effect of pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability assessed by flow cytometry. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 99-104.
- Beshay E, Lieng L. The phosphodiesterase inhibitors pentoxifylline and rolipram prevent diabetes in nod mice. *Diabetes* 1998; 47: 570-576.

