

Akut Pankreatitli Hastalarda Antioksidantların Önemi

Halis Gökyer¹

Halit Demir²

Özet

Akut pankreatit (AP), pankreas enzim aktivasyonuna neden olan, otolize ve lokal ve sistemik inflamasyona yol açan şiddetli pankreas inflamasyonudur. AP'nin prevalansı dünya çapında artmaktadır. Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen AP hala ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir. AP gelişiminde alkol alımı ve safra kanalı tıkanıklığı gibi çeşitli faktörler rol oynayabilir. Sebep olan faktör derhal tedavi edilirse pankreasın hem yapısı hem de aktivitesi normale dönebilir. Ancak AP hayatı tehdit eden bir hastalık olabilir. Örneğin şiddetli AP, pankreas kanalının fonksiyonunu ve yapısını değiştirebilir ve sonuçta kronik obstrüktif pankreatite yol açabilir. AP için mevcut en gelişmiş tedavi öncelikle yaşamsal belirtilerin ve arteriyel oksijen saturasyonunun izlenmesi, sıvı resüsitasyonu ve analjezik tedavisini içeren destekleyici bakımdan oluşur. Ayrıca oksidatif stresi azaltabilen etkili antioksidan tedavi, AP'li hastalar için mevcut tedavilere ek bir terapötik seçenek temsil edebilir. Son araştırmalar antioksidanlar ve birçok hastalık arasındaki bağlantıya odaklandı. Oksidatif stres, vücuttaki serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Bunu ortadan kaldıracak ve Aş'yı birçok hastalıktan koruyabilecek antioksidanlar olabilir.

Sonuç olarak, Akut pankreatit (AP) Antioksidantlar arasındaki ilişki incelendi ve Ap hastalığının önlenmesine yardımcı olabilecek yeterli antioksidan içeren gıdaların tüketilmesinin faydalı olabileceği kanısına varıldı.

- 1 Dr., SBÜ.Van Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya (Androloji) laboratuvarı hls.gkyer65@gmail.com OrcidID:0000-003-4419-8883
- 2 Prof. Dr., Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya AD.Van halitdemir@yyu.edu.tr, OrcidID:0000-0001-5598-2601

1.GİRİŞ

Akut pankreatit, hafif ve çoğunlukla kendi kendini sınırlayan hastalıktan, lokal ve sistemik komplikasyonları olan ciddi nekrotizan hastalığa kadar değişen çeşitli klinik formlarda ortaya çıkar. (Banks ve ark., 2013) Akut pankreatit, peripankreatik dokuların ve uzak organ sistemlerinin farklı tutulumuyla gelişen sistemik immün-inflamatuar yanıtın yanı sıra lokal pankreas otolitik sürecini içerir. Erkeklerde alkol tüketimi ve kadınlarda safra taşı hastalığı akut pankreatitin ana etiyolojileridir. Sentinel Akut Pankreatit Olayı Hipotezi (SAPE), pankreasa zarar verebilecek birçok etiyoloji ve travma olmasına rağmen, hastalık sürecinde “nöbetçi olay” adı verilen son bir ortak inflammatuar yol olduğunu öne sürmektedir. Bu olaya neden olan akut travma safra taşlarından uyuşturucu ve alkole kadar değişebilir. Bununla birlikte, nöbetçi olaylar kısır bir iltihaplanma döngüsünü tetikler. Başlangıçtaki proinflammatuar süreç, nötrofillerin pankreatik asinus içine ve çevresine göçü, nötrofillerin kemotaktik uyarılarla aktivasyonu, toplanması ve infiltrasyonu ile başlar. Bunu, asiner hücreleri çevreleyen astrositlerin uyarıldığı profibrotik bir yanıt takip eder. Morbidite ve mortaliteye neden olan ilk travma değil, daha sonraki nöbetçi olayların ve bunların iltihaplanmasının kısır döngüsüdür. Asiner hücrelerin çevresinde sentinel olaylar meydana geldiğinde, inflamasyonu artıran ve pankreas dokusunun otolizini veya otolizini uyaran iki kusur meydana gelir. İlk kusur, pankreatik enzimlerin intraasiner aktivasyonu olup, zimojenlerin katepsinler gibi lizozomal enzimlerle aynı yerde bulunmasıyla sonuçlanır. İkinci kusur, enzim oluşturan enzimlerin aktive edildiği ancak daha sonra asiner hücreler içinde tutulduğu salgılamanın inhibisyonudur (Arvanitakis ve diğerleri, 2018). Ek olarak iki ek hipotezi tartışıyoruz: kalsiyum sinyal yolundaki kusurlar ve trypsin inhibitörlerinin bozulması ve/veya inaktivasyonu. Bu süreç pankreas dokusunda iltihaplanma, ödem ve nekrozun yanı sıra pankreas dışı organlarda iltihaplanma ve hasara neden olur (Trikudanathan ve ark., 2019). Akut pankreatit hafif (lokal komplikasyon veya organ yetmezliği yok), orta (organ yetmezliği 48 saat içinde düzelir) veya şiddetli (kalıcı organ yetmezliği) olabilir. Hastaların yaklaşık 80’inde önemli organ sistemi fonksiyon bozukluğu olmaksızın hafif ila orta derecede ödematöz hastalık bulunurken, yaklaşık 25’inde ciddi nekrotizan pankreatit vardır. Hafif ila orta dereceli pankreatit için ölüm oranı düşüktür (%1). 500’e kadar kişi 7 gün içinde ağızdan beslenmeyi tolere edebilir. Şiddetli pankreatitte mortalite %30’a kadar çıkmaktadır (Lohr ve ark., 2017). Pankreas nekrozu P’den büyükse, mortalite P’ye yaklaşır ve sepsis meydana geldiğinde %80’e kadar artabilir. Şu anda mevcut tedavi stratejileri ölüm oranlarını azaltmaya devam ediyor. Şiddetli akut pankreatitte mortalite artık %’yi geçmemelidir (Lohr ve

ark., 2017, Dumonceau ve ark., 2019). Akut pankreatit nedeniyle ölümlerin yaklaşık yarısı hastalığın ilk 2 haftasında meydana gelir ve esas olarak organ yetmezliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer ölümler bu dönemden haftalar veya aylar sonra meydana gelir ve enfekte nekroza bağlı organ yetmezliği ile ilişkilidir. Mortalite üzerine önemli bir meta-analiz Petrov ve ark. Tarafından yayınlandı (Bischoff ve diğerleri, 2015). Organ yetmezliği ve enfeksiyöz pankreas nekrozu, akut pankreatitli hastalarda mortalite üzerinde benzer etkilere sahiptir ve her ikisi de hastalığın ciddiyetini öngördü. Şiddetli nekrotizan pankreatitli hastalarda hızla beslenme yetersizliği geliştiğinden beslenme desteği önemlidir. Bunun ölümcül olma olasılığı daha da yüksektir.

1.1. Akut Pankreatitli Hastaların Beslenme Durumu

Akut pankreatitli hastalarda malnütrisyon ve obezite yaygın olarak görülmektedir. Her ikisi de daha ileri komplikasyonlar ve artan mortalite için bilinen risk faktörleridir. %80'de kronik alkolizmde yetersiz beslenmenin ortaya çıktığı bilinmektedir ve alkol, erkeklerde akut pankreatitin ana (0-40) etiyolojik ajanıdır (Karne ve Gorelick, 1999, Schäfer ve diğerleri, 2005). Biliyer pankreatit kadınlarda daha sık görülür ve bu hastaların aşırı kilolu olma olasılığı daha yüksektir. Akut pankreatitli hastaların, hastalığın katabolik yanıtı nedeniyle orta ila yüksek düzeyde beslenme riski taşıdığı düşünülmelidir. Hafif ila orta şiddette akut pankreatit olduğundan şüphelenilen hastalar, Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) (Schwartz ve ark., 2000) gibi geçerli bir tarama yöntemi kullanılarak taranmalıdır. Şiddetli AP'ye sahip olduğu tahmin edilen hastaların her zaman beslenme riski altında olduğu düşünülmelidir (Marshall, 1993). Bu nedenle beslenme desteği için akut pankreatitin şiddetinin, hastalığın başlangıcında ve hastalığın seyri sırasındaki beslenme durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Akut pankreatitli hastalarda beslenme müdahalelerinin planlanması için her iki faktör de gereklidir.

1.2. Akut Pankreatitin Fizyopatoloji ve Nutrisyon Desteği Gereksinimi

Akut pankreatit türlerinin tanımlanması ve tedavisi, gastrointestinal sistemin, özellikle de çok karmaşık olan pankreasın fizyolojisinin kapsamlı bir şekilde bilinmesini gerektirir. Antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu bu hastalıkta beslenme durumunun değerlendirilmesi tedavinin en zor alanlarından biridir ve vakaların yaklaşık %50'si hafif veya orta şiddettedir. Hastaların yüzde 20'sinde hastalık ciddi seyrediyor. Bu vakalarda hastanede kalış süresi ve gastroduodenal atoni daha uzundur ve komplikasyon riski anlamlı derecede yüksektir (McClave ve ark.1998).

Akut pankreatitli hastaların kısa bir süre boyunca negatif nitrojen dengesi yaşadıkları bilinmektedir. Bu olguya birçok faktör dahildir. Artan glukoneogenezin neden olduğu negatif nitrojen dengesi, sepsise benzer bir hipermetabolik ve katabolik duruma neden olur. Bu durumda kalp debisi ve oksijen tüketimi artarken sistemik vasküler direnç azalır ve hücresel düzeyde oksijen ayrışması meydana gelir. Bu da kaçınılmaz olarak hastanın metabolizmasını ve kalori ihtiyacını artırır. Negatif nitrojen dengesi olan akut pankreatitli hastaların, pozitif nitrojen dengesi olanlara kıyasla 10 kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğu gösterilmiştir (McClave ve ark., 1998, Sitzmann ve ark., 1989). Şiddetli akut pankreatit, su tutulmasına bağlı olarak 5.günde -%25 kilo alımına neden olur. Ayrıca solunum kaslarının fonksiyonu bozulur ve protein depoları azalır (Meier., 2002). Bu sonuçlara göre akut pankreatitte besin takviyesinde temel hedefler nitrojen dengesinin sağlanması, akut inflamatuvar yanıtın kontrol edilmesi, normal vücut fonksiyonlarının korunması ve beslenme eksikliklerinin önlenmesi olmalıdır. Akut pankreatit ve sepsiste karşılaşılan hemodinamik ve metabolik durum göz önüne alındığında, özellikle orta ve şiddetli pankreatit hastalarında beslenme desteğinin önemi ortaya çıkmaktadır. Ne yazık ki, akut pankreatitte beslenme desteği için kanıta dayalı dekontaminasyon tıbbının temelini oluşturabilecek yüksek düzeyde kanıta sahip çok az veri bulunmaktadır.

2.ANTİOKSİDANLAR

Biyolojik sistemlerde, serbest radikallerin ve hücresel yapıların daha özel bir alt kümesi olan ROS'un neden olduğu hasarı önlemek için antioksidan sistemler veya basitçe antioksidanlar adı verilen savunma mekanizmaları mevcuttur. Antioksidanların etki mekanizmaları iki gruba ayrılır: çevreden oksijeni uzaklaştıran veya konsantrasyonunu lokal olarak azaltan endojen (örn. antioksidan enzimler) ve dışsal (örn. vitaminler). Katalitik metal iyonlarını ortamdaki uzaklaştırırlar. Bunlar, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi önemli ROS'ları ortamdaki uzaklaştırır veya onları daha zayıf moleküllere dönüştürür. Serbest radikal hasarına neden olan zincirleme reaksiyonların başlamasını önler. Serbest radikallerin neden olduğu hasarı onarmada etkinlik göstermişlerdir (Gupta ve diğerleri, 2014).

2.1. Akut Pankreatitli Hastalarda Antioksidan Sistemler

Düşük ve orta miktarlardaki reaktif oksijen türleri (ROS), çeşitli fizyolojik süreçleri olumlu yönde etkiler. Ancak antioksidan sistemle ilişkili ROS'un dengesiz üretimi oksidatif doku hasarına neden olur. Antioksidan yollar, ROS'un olumsuz etkilerini sınırlayabilir ve antioksidan tepkisini dengede tutabilir. Antioksidanlar vücuttaki serbest radikalleri oksitleyip uzaklaştırır ve

aşırı ROS'u önler. Bu sistemler hem endojen hem de eksojen antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalar aracılığıyla meydana gelir. Akut pankreatit (AP) hastalarının sistemik metabolik yolundaki ana enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GSH), GSH redüktaz ve katalazdır (CAT) (Bhattacharyya ve diğerleri, 2014).

2.2. Endojen Antioksidanlar

SOD enziminin aktivitesi, akut pankreatit (AP) hastalarında H₂O₂'nin neden olabileceği mukozal hasarı ortadan kaldırmaktadır. Bu enzimin aktivitesinde bir azalma akut pankreatite neden olurken, aktivitesinde bir artış hastalarda akut pankreatitin iyileşme sürecinde rol oynar. Örneğin, akut pankreatitli skuamöz hücreli karsinomlar, mukozal manganez süperoksit dismutazın (Mn-SOD) artmış ekspresyonunu gösterir. Ancak kanser dokularında Cu-Zn süperoksit dismutaz aktivitesi normal dokulara göre daha düşüktür. Ancak bu değişikliklerin patolojik mi olduğu yoksa homeostazdaki (iç denge) değişiklikleri mi yansıttığı açık değildir (Janssen ve ark. 2000). NO, akut pankreatitte mukozal vazodilatasyonu destekleyen terapötik bir faktördür ve akut pankreatitte mukozal bütünlüğün korunması için gereklidir. NO'nun inhibisyonu şiddetli akut pankreatit ile ilişkilidir ve kronik akut pankreatitin iyileşmesini geciktirir. (Sugata ve diğerleri, 2003; Kwicien ve diğerleri, 2014).

3.SONUÇ

Akut pankreatit (AP), dünya çapında hastaneye yatışla sonuçlanan en yaygın gastrointestinal hastalıklardan biridir (Akshintala ve ark., 2018). AP, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtlar, organ yetmezliği, pankreas nekrozu ve hatta ölüm yoluyla sistemik belirtileri olmayan, klinik olarak gözlemlenen bir patolojidir (Zhang ve ark., 2017). AP oluşumunun en yaygın nedenleri safra kanalı taşları ve alkol alımıdır. AP'nin ciddiyeti pankreastaki ve çevresindeki lokal hasarın derecesine bağlıdır (Garg ve ark., 2008). AP'nin patogenezi hücre hasarına, tripsinojenin aktivasyonuna ve makrofaj ve nötrofillerin neden olur. Tripsinin tripsinojen tarafından aktivasyonu, daha fazla hücre hasarına ve diğer sindirim enzimlerinin aktivasyonuna neden olur ve sonuçta pankreas dokusunun geniş çapta tahrip olmasına yol açar. Hücresel hasarın ortaya çıkması, tripsinojeni aktive eder ve makrofajları ve nötrofilleri işe alır. Tripsinojenin tripsinojenden aktivasyonu, daha fazla hücre hasarına ve diğer sindirim enzimlerinin aktivasyonuna yol açar. Sindirim enzimlerinin aktivasyonu pankreasa zarar verir ve diğer organların benzer bir saldırıya verdiği tepkiyle orantısız bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Akut

inflatuar yanıtın kendisi önemli doku hasarına neden olur ve pankreasın ötesine geçerek sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna, çoklu organ yetmezliğine veya ölüme kadar uzanabilir (Tan ve ark., 2020). Erken tanı ve cerrahi müdahalenin önemi hasar ve yırtılma olasılığını en aza indirmek ve morbiditeyi önlemektir. Ameliyat öncesinde kesin tanıyı koymak için çeşitli tanısal testler ve görüntüleme teknikleri kullanılsa da AP'li hastaların cerrahi tedavisinde halen bazı gecikmeler yaşanmaktadır. Bu nedenle AP'de hastalık patogenezi, tanısını ve prognozunu daha hızlı ve spesifik olarak değerlendirebilecek hassas biyokimyasal biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (Bolandparvaz ve ark., 2004). Antioksidanlar serbest radikallerin oluşumunu önleyerek doku hasarını önler veya azaltır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri hücrelerde temel bir savunma sistemi oluşturur ve oksidatif hasarın neden olduğu hastalıklara karşı önemli roller oynar. Çalışmalar birçok akut pankreatit hastalığının gelişiminde ve ilerlemesinde oksidatif stresin önemini ortaya koymuştur. Özellikle akut pankreatit (AP) gibi durumlarda antioksidan içeren gıdalar tercih edilebilir. Oksidatif stresin bu hastalıkların patofizyolojisinde oynadığı önemli rolün anlaşılması, hastalıkların hücresel düzeyde erken teşhis edilmesini ve antioksidan tedavinin klinik uygulamaya entegre edilmesini sağlayabilir. Akut pankreatitte (AP) mitokondriyal ve oksidatif stres yollarının daha ayrıntılı anlaşılması, etkilenen insanların yaşam kalitesini iyileştirecek ve toplumu olumlu yönde etkileyecek yenilikçi stratejilere olanak tanıyacaktır. Gelecekteki ayrıntılı çalışmalar, akut pankreatitin (AP) kesin mekanizmalarının anlaşılmasına ve olası tedavilerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu hastalıkların patofizyolojisinde oksidatif stresin öneminin bilinmesi, hastalıkları ortaya çıkmadan önce hücresel düzeyde tespit etmemize ve antioksidan yaklaşımları klinik pratiğe dahil etmemize olanak sağlayabilir.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda Akut pankreatit (AP), hastalarında oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak, oksidatif stresi azaltabilecek etkili bir antioksidan terapi AP hastalarında mevcut tedaviye ek bir tedavi seçeneği olabilir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda, Akut pankreatit, üzerinde kesin mekanizmanın anlaşılmasına yönelik gereken hedeflere ışık tutabilir.

4. Kaynaklar

- 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* 2018;50:524e46.
- Akshintala VS, Kamal A, Singh VK. Uncomplicated acute pancreatitis: evidenced-based management decisions. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2018;28(4):425-38.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102e11.
- Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr* 2015;34:1043e51.
- Bolandparvaz S, Vasei M, Owji AA, Ata-Ee N, Amin A, Daneshbod Y, et al. Urinary 5hydroxy indole acetic acid as a test for early diagnosis of acute appendicitis. *Clinical biochemistry*. 2004;37(11):985- 9.
- Bhattacharyya, A, R Chattopadhyay, S Mitra, S E Crowe.** (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, 94(2), 329-354.
- Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vayssse T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline - updated August 2018. *Endoscopy* 2019;51:179e93.
- Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008-23.
- Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. Christopher J. Sonnenday MD, MHS. Disorders of the Exocrine Pancreas. Chapter 15. 6th Edition
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al.** (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*;15:4405-4409.
- Janssen A M, C B Bosman, W van Duijn, M MOostendorp-van de Ruit, F J Kubben, G Griffioen, C B Lamers, J H van Krieken, C J van de Velde, H W Verspaget.** (2000). Superoxidedismutases in gastric and esophageal cancer and the prognostic impact in gastric cancer. *Clinical Cancer Research*, 6(8), 3183-3192.
- Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999;79:699-710.

- Kwiecien, S., K. Jasnos, M. Magierowski, Z. Sliwowski, R. Pajdo, B. Brzozowski, T. Mach, D. Wojcik, T. Brzozowski.** (2014).Lipid peroxidation, reactive oxygen species and Antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress induced gastric injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*,65(5), 613-622.
- Marshall JB. Acute pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993;153:1185-98.
- McClave SA, Spain DA, Snider H. Nutritional management in acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 421-31.
- Sitzmann JV, Steinborg PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 311-7.
- Sugata H, T Ueno, T Shimosegaw, T Yoshimura.** (2003).Direct detection of nitric oxide and its roles in maintaining gastric mucosal integrity following ethanol-induced injury in rats. *Free Radical Research*, 37(2), 159-169.
- Schäfer C, Tietz AB, Göke B. Pathophysiology of acute experimental pancreatitis: Lessons from genetically engineered animal models and new molecular approaches. *Digestion* 2005;71:162-72.
- Schwartz SI. Pancreas. Reber H A. Principles of Surgery. MvGraw-Hill Co 7th ed. 1999 Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2000;1277-301.
- Tan J-W, Zhang X-Q, Geng C-M, Peng L-L. Development of the National Early Warning Score/Calcium Model for predicting adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *Journal of Emergency Nursing*. 2020;46(2):171-9.
- R Meier. Akut ve kronik Pankreatit hastalarında nutrisyon desteği. Klinik Nutrisyon-Temel kavramlar. 2. Baskı(Ed: L. Sobotka) 2002; 199.
- Zhang Y, Guo F, Li S, Wang F, Meng Z, Zhao J, et al. Decreased high density lipoprotein cholesterol is an independent predictor for persistent organ failure, pancreatic necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-10.