

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**PARAOXONASE (PON-1) ve OKSİDATİF
STRES PARAMETRELERİNİN AKUT
PANKREATİT FİZYOPATOGENEZİ ve
KLİNİK TAKİBİNDE OLASI ROLÜ:
PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra YÜKSEL

İSTANBUL, 2017

SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**PARAOXONASE (PON-1) ve OKSİDATİF
STRES PARAMETRELERİNİN AKUT
PANKREATİT FİZYOPATOGENEZİ ve
KLİNİK TAKİBİNDE OLASI ROLÜ:
PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra YÜKSEL

Tez danışmanı: Doç. Dr. Ethem ÜNAL

İSTANBUL, 2017

ÖNSÖZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde asistanlık yaptığım süre boyunca eğitimime katkıda bulunan, başta Eğitim Sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Fikret Ezberci ve İdari Sorumlumuz Op. Dr. Ali Kılıç olmak üzere, tüm değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Cerrahi Kliniği'ne asistan olarak başladığım ilk günden itibaren desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana olan inancını her koşulda hissettiren; ayrıca tezimin konu seçimi aşamasından çalışma dizaynı ve yazımına kadar her aşamasında her türlü desteği gösteren tez hocam Sayın Doç. Dr. Ethem Ünal'a,

Asistanlık yaptığım süre boyunca yetişmemde ayrıca büyük katkıları bulunan ve tecrübelerinden büyük fayda gördüğüme inandığım değerli hocalarım Sayın Op. Dr. Özgül Düzgün ve Sayın Op. Dr. Murat Kalın'a derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimyasal verilerinin ortaya çıkmasında ve istatistiksel hesaplamalar ile sonuçların tablolara dökülmesi aşamasında büyük emekleri geçen hastanemiz Biyokimya laboratuvarından Sayın Uz. Dr. Neslihan Karaağaç'a, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hafize Uzun'a ve Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ali Rıza Kızıler'e de minnetlerimi ifade etmek isterim.

Ayrıca, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve kendi doğrularımı bulmayı, ideallerim için mücadele etmeyi öğrettikleri ve her zaman, her koşulda bana güvendikleri için Anneme ve Babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Esra YÜKSEL

İÇİNDEKİLER

Giriş.....	1
Genel bilgiler.....	3
Akut pankreatit kliniği.....	4
Akut pankreatit etyopatogenezi.....	4
Akut pankreatit fizyopatogenezinde hücresel ve moleküler mekanizmalar.....	16
Akut pankreatit ve oksidatif stres.....	17
Paraoksonase (PON).....	24
Hastalar ve Metod.....	28
Bulgular.....	33
Tartışma.....	41
Referanslar.....	57
Özet.....	69
Abstract (İngilizce özet).....	71

GİRİŞ

Akut pankreatit, karın ağrısı ile kendini gösteren inflamatuvar bir hastalıktır (1). Pankreatik ödemden nekroza kadar farklı şiddette patolojik değişiklikler ile seyredebileceği gibi, fibrozis ve bunun sonucu olarak irreversibl endokrin ve ekzokrin fonksiyon bozukluğu ile de sonlanabilir (2, 3). Atakların çoğu selim bir seyir göstermekle beraber, şiddetli ataklarda şok, solunum sıkıntısı ve multi-organ yetmezliği de gelişebilmektedir.

Son yüzyılda yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, ileri sürülen pek çok hücrel ve moleküler mekanizmaların pankreatit patogenezindeki rolleri tam olarak anlaşılammıştır. Özellikle sitokinler ve inflamatuvar kaskadın öneminin ortaya konmasıyla, son 30 yılda yapılan çalışmalar daha çok bu yönde ağırlık kazanmıştır. Akut pankreatit patogenezindeki herbir faktörün (alkol, safra taşı, ilaçlar, infeksiyon gibi) aynı şekilde asiner hücreleri etkilediği ve potent proteolitik enzimleri aktive ettiği düşünülmektedir (3-5).

Aktive olan enzimler, asiner hücreleri harab etmekte ve hızla sitokin salgılatıp, kompleman sistemi uyarmaktadır (3). Bu moleküller ve inflamatuvar hücreler, özellikle nötrofilleri aktive ederek, daha fazla sitokin, serbest radikal ve nitrik oksid gibi vazodilatör ajanların salgılanmasına yol açmaktadır (5, 6). İlk olarak 1984 yılında serbest oksijen radikallerinin (oksidatif stres) kapiller geçirgenliği artırdığı ve doku hasarına yol açtığı iddia edilmiştir (7). Akut pankreatite yol açan faktörlerin büyük bir kısmı bilindiği halde (alkol, safra taşı, hiperlipidemi, hiperkalsemi, genetik etkenler, travma, iskemi, hipotansiyon, duktus tıkanıklığına yol açan tm ve pankreatik divisum, duodenal obstruksiyon, viral infeksiyon, ilaçlar ve idiopatik sebepler); pankreas parankimal hasarında rol alan hücrel ve moleküler mekanizmalar hala bilinmemektedir.

Serbest oksijen radikalleri (SOR) dış yörüngesinde çiftlenmemiş elektron taşıyan oksijen kökleridir (8). Bunlar, hücre ve organel membranlarındaki ana yapı elemanları olan lipidlerle reaksiyona girip onları oksitler ve lipid peroksitleri oluştururlar; bu da hücrenin ve organellerin parçalanmasına yol açar (9, 10). SOR doku hasarına ekstraselüler matriksteki hyaluronik asid ve kollajeni degrade ederek yol açabilir. Hücre membranında ve lizozom/mitokondri yapısındaki fosfolipid yapılar peroksidasyona uğrayarak parçalanırlar. Normal şartlar altında moleküler oksijenin büyük kısmı hücreiçi redüksiyon sayesinde özellikle mitokondri içindeki 'sitokrom oksidaz' enzimi yoluyla indirgenip inaktive edilir (6, 11). Ancak az bir miktarı (% 1-2) bu yola girmeyerek sitoplazmada univalan redüksiyona girer ve toksik ara maddeler ortaya çıkar. Bunlar tutucu (scavenger) enzimler yoluyla detoksifiye edilir.

Paraoksonase (PON), 2000 li yılların başında HDL (high density lipoprotein) kolesterole bağlı taşınan lipofilik bir enzim olarak, LDL (low density lipoprotein) kolesterolün lipid peroksidasyonunu engelleyen antioksidan bir protein şeklinde tarif edilmiş ve özellikle atheroskleroz hastalık progresyonunu engelleyici özelliği ortaya konmuştur (12-14). Enzim yapısı incelendiğinde, hidroliz ve antioksidan özelliklerdeki değişkenlikleri göz önüne alınarak PON-1, PON-2 ve PON-3 olarak 3 çeşit enzim kompleksi ortaya konmuş, ancak PON-1 en potent form olarak üzerinde en fazla durulan enzim olmuştur. PON-1 in fosfolipid oksidasyonunu kısıtlayarak serbest radikallere karşı koruyucu etkisinin ortaya konması ve çeşitli inflamatuvar hastalıkların progresyonunda koruyucu enzim olarak çeşitli katkılarının yayınlanmasını takiben; akut pankreatit etiofizyopatogenezindeki muhtemel rolü ilk olarak 2005 yılında Unal ve ark. tarafından deneysel bir çalışma ile ileri sürülmüştür (15). Deney hayvanları üzerinde akut pankreatit oluşturularak yapılan bu çalışmada sıçan serumunda PON-1 aktivitesinde azalma ve lipid profilinde bozulma ile HDL kolesterol oranında düşme tespit edilmiştir.

Bu klinik prospektif çalışmanın amacı, akut pankreatit nedeniyle kliniğimize yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalarda serum oksijen serbest radikalleri ve PON-1 seviyelerini ölçerek halen yaygın olarak kullanılmakta olan C-reaktif protein (CRP), amilaz ve karaciğer fonksiyon testleri ile korrelasyonunu saptamak ve PON-1 in akut pankreatit fizyopatogenezini, klinik takibi ve prognozunu belirlenmesindeki olası rolünü araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Akut pankreatit, hastalık olarak antik çağdan itibaren bilinmektedir. Bununla birlikte, pankreasın ve inflamatuvar hastalıklarının önemi, 19. yüzyıl ortalarında pankreasın sindirim sistemindeki işlevlerinin ortaya konulmasından sonra anlaşılmıştır. 1886 yılında Senn, pankreatik gangren veya abse gelişen akut pankreatit olgularında operatif tedavinin gerekebileceğini ileri sürmüştür (6). Bundan üç yıl sonra, 1889'da ise Fitz, akut pankreatitin klasik klinik ve patolojik tanımını yaparak, bu olgularda erken cerrahi girişimin genellikle etkisiz olacağını ve büyük tehlike taşıdığını ileri sürmüştür (16). 1909' da Opie, safra taşı pankreatitinden ölen bir hastanın postmortem incelenmesi sonucu ampulla Vater'i tıkayan safra taşını göstererek pankreatit patogenezindeki ilk teoriyi ortaya koymuştur (17). Hastalığın yüksek morbidite ve mortalite oranı ise, 1925 yılında Moynihan tarafından gösterilmiştir (18).

Akut pankreatit, hafif interstisyel ödemden şiddetli hemorajik gangren ve nekroza kadar giden geniş bir patolojik spektruma sahiptir (2, 3). Klinik tabloda kendiliğinden geçen hafif karın ağrısı epizodlarından hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik düzensizlikler, sepsis ve ölüm gibi çok ağır komplikasyonlara kadar değişebilir (3, 5). Akut pankreatitli hastaların yaklaşık % 90'ı sadece hafif veya orta şiddette semptomlarla başvururlar (5). Bu hastalarda, hastalık kendini sınırlar ve destek tedavisine iyi yanıt verir. Bununla birlikte, hastaların % 10'unda maksimum destek tedaviye rağmen, ciddi morbidite ve mortaliteyle seyreden hemorajik veya nekrotizan pankreatit gibi hayati tehdit eden tablolar gelişir (3).

Akut pankreatitte ölüm sebepleri, son olarak iki büyük otopsi çalışmasıyla ortaya konmuştur. 405 hasta üzerinde yapılan araştırmada, belirgin olan postmortem bulgular erken ve geç dönem olarak ayrılmıştır (19). Başvurduktan sonraki ilk yedi gün içinde ölen hastalarda en belirgin patolojik bulgu, hastaların % 95'inde görülen pulmoner ödem ve konjesyon iken; yedinci günden sonra ölen hastalarda % 77 oranında infeksiyon saptanmıştır. Fatal seyreden akut pankreatitli 126 hasta üzerinde yapılan diğer bir

çalışmada ise, ölümlerin büyük çoğunluğunun pankreatik abse ve multisistemik organ yetmezliği gibi geç komplikasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (20).

Akut pankreatit kliniği

Akut pankreatit, abdominal ağrı, kanda ve idrarda pankreatik enzimlerin yükselmesi ile karakterize inflamasyon tablosunda seyreden kendi kendini sınırlayan hafif dereceli hastalık kliniğinden şiddetli derecede üçüncü boşluklara sıvı sekestrasyonu, metabolik dengesizlik, hipotansiyon, sepsis ve multiple organ yetmezliği ile ölüme kadar varabilen değişik derecelerde klinik spektruma sahip bir hastalıktır (2-5). Kendi kendini sınırlayan hafif derecedeki hastalık tablosunda mortalite hemen hemen hiç görülmezken, şiddetli durumlarda mortalite oranları % 100 lere kadar bildirilmiştir (3). Bununla birlikte, özellikle son on yılda, gidişatı belirleyen patofizyolojiyi hedefleyen spesifik tedavilerde önemli bir gelişme olmamasına rağmen; muhtemelen detaylı görüntüleme, erken tanı ve hastalık yönetimindeki daha doğru yaklaşımlarla, elde edilen klinik sonuçlar daha başarılı hale gelmiş ve mortalite oranları en az seviyeye indirgenmiştir. İlk hafta en sık mortalite nedeni daha çok pulmoner ödem ve konjesyon gibi akciğer kökenli komplikasyonlar olurken daha geç dönemdeki mortalite nedenleri sıklıkla infeksiyonlar ve bununla ilgili olarak gelişen sepsis ve multiorgan yetmezlikleri olmaktadır (3).

Akut pankreatit görülme yaşı ve cinsiyet farklılığı etiyojjiye bağlı olarak değişebilmektedir; alkol ve travmaya bağlı pankreatit daha çok erkeklerde ve 3-4. dekadada görülürken safra taşı ve ilaca bağlı pankreatit tablosu kadınlarda ve orta yaş grubu dışında 6. dekadlara kadar görülebilmektedir (3).

Akut pankreatit etyopatogenezi

Akut pankreatit patogenezinde birçok faktör ortaya konmuştur. Ancak olguların yaklaşık % 80-90' ını safra yolları hastalığı ve aşırı alkol kullanımı oluşturmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Akut pankreatit etiyolojisi

Bilier sistem hastalığı

Alkol

Hiperlipidemi

Hereditör

Hiperkalsemi

Travma

Eksternal

Cerrahi

Endoskopik retrograd kolanjiografi (ERCP)

İskemi

Hipoperfüzyon

Atheroemboli

Vaskülit

Pankreatit kanal obstrüksiyonu

Neoplazmlar

Pankreas divisum

Ampullar ve duodenal lezyonlar

İnfeksiyonlar

Bakteriyel (campylobacter, legionella, mycoplasma pnömoniae)

Viral (coxackie, kabakulak, kızamık, CMV, EBV)

Paraziter (ascaris, clonorchis sinensis)

İlaçlar

Azathioprin, östrojenler, kortikosteroidler, tiazidler, furosemid, tetrasiklin

Zehirler

İdiopatik

CMV: cytomegalovirus, EBV: Ebstein-Barr virus

Bu iki ana faktörün oranları toplumun yapısına göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde alkol kullanımı ön sıradayken, Avrupa'nın birçok bölgesi ve Asya'da safra taşı ilk sırayı almaktadır (21).

1. Safra taşı: Akut pankreatit patogenezinde safra taşlarının etyolojik rolü ilk olarak Opie tarafından ortaya konulmuştur (17). Akut pankreatitin, safra taşının ampulla Vater'i tıkanmasıyla safranın pankreatik kanala akması sonucu meydana gelen hasar sonucu oluştuğunu ileri sürmüştür. Bu patolojik mekanizmayı destekleyen çeşitli çalışmalarda da akut safra taşı pankreatiti görülen hastaların % 90'ının büyük abdestinde safra taşları gösterilmiştir (22, 23). Bu veriler ışığı altında safra taşının kanalı tıkanması bile hareket etmesinin patogenezi başlattığı ileri sürülmüştür. Yapılan kolanjiyografik çalışmalarda safra taşı pankreatiti anamnezi olan hastaların % 90'ında ana safra kanalı ile pankreatik kanalın ortak olduğu gösterilmiştir (24). Kolesistektomi öncesi yapılan rutin operatif kolanjiyografilerde de pankreatik duktus reflüsü hastaların % 60'ında ortaya konulmuştur (25).

2. Alkol: Alkol, akut pankreatit teşhisiyle hastaneye yatırılan pek çok hastada etyolojik faktör olarak belirlenmiştir. Alkol kullanımı ve akut pankreatit arasında şüphe götürmez bir ilişki olduğu açık olmakla birlikte, mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Alkolle ilgili akut pankreatit gelişiminde çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bunlardan ilki, kısmi ampulla obstrüksiyonu ile birlikte aşırı pankreatik enzim salgılanmasıdır (26). Alkolün gastrik asid salınımını artırdığı bilinmektedir. Oluşan duodenal asidifikasyon, sekretin salınımına ve sonuç olarak pankreatik su ve bikarbonatın ekzokrin salgılanmasına yol açar. Alkol, ayrıca Oddi sfinkterini de kasarak artan salgıların boşalmasını da engeller. Böylece pankreatik enzim ekstrasvazasyonu sonucu parankim hasarı oluşur. İkinci teori, alkolün neden olduğu pankreatik duktusta protein çökmesidir (27). Ekstrasvazasyon sonucu pankreatik parankim hasar görmektedir. Üçüncü teoride ise alkolün geçici hipertrigliseridemi yapıcı etkisidir (28). Yapılan klinik ve laboratuvar çalışmaları, trigliseridlerin lipolizi sonucu oluşan serbest yağ asitlerinin toksik seviyesinin asiner hücre veya kapiller endotel hücre hasarına yol açabileceğini göstermiştir. Dördüncü mekanizma ise alkolün oksidasyon ürünü olan asetaldehidin toksik hasarıdır (29).

3. Diğer sebepler: Bunların dışında pek çok faktör ortaya konulmuştur; hiperlipidemi, hiperkalsemi (kalsiyum ile tripsinojenin aktive edilerek otodijesyon yapılması veya kalsiyum taşlarının pankreatik duktusta çökerek tıkanıklığa yol açması), genetik etkenler, travma, iskemi (hipotansiyon, kardiopulmoner bypass, vaskülit), pankreatik duktus tıkanıklığı (tümör, pankreatik divisum, ampuller stenoz, ascariasis), duodenal obstrüksiyon, viral infeksiyon, ilaçlar (tiazid diüretikler, furosemide, sulfonamide, kortikosteroidler) ve idiopatik sebepler bunlar arasındadır (5, 30-34).

Akut pankreatitli hastalarda hastalığın yönetimi geniş bir spektrumu içerir. Hafif pankreatit olguları hastanede genellikle bir haftadan daha az kalırken, ciddi ve kritik vakalar muhtemel yoğun bakım takibi de dahil edildiğinde haftalar hatta aylar boyunca takip edilebilmektedir. Mortalite riski hastalığın şiddeti ile alakalıdır. Hafif seyirli hastalıkta risk % 1 lere iken orta derceli hastalıkta % 10 lara ulaşan bir mortalite söz konusu olabilmektedir (35). Kritik seyreden şiddetli olgularda ise mortalite oranları % 50 yi geçebilmektedir (3, 35). Son grupta yer alan kritik hastaların erken tanınması ve bu konularda yüksek hasta volümü ile tecrübesini artırmış uzmanlık merkezlerinde takibi önem arz eder. Hastalık risk tanımlaması Ranson kriterleri gibi objektif skorlama sistemlerine dayanmalıdır (Tablo 2).

Aniden ortaya çıkan ve sırtın ortasına doğru yayılan süreklilik gösteren ciddi bir karın ağrısı ile birlikte serum amilaz veya lipaz seviyesinin normalin 3 katından fazla artışı tanı koydurucudur (3). Amilaz yüksekliği hastalığın başlangıcıyla birlikte birkaç saat içinde en yüksek seviyesine ulaşır ve normale dönmeden üç ile beş gün arasında yüksek kalır. Serum amilaz yüksekliğinin derecesi ile pankreatitin ciddiyeti arasında önemli bir korelasyon olduğu söylenemez. Hiperlipidemili hastalarda serum amilazı normal de çıkabilir. Bunun yanında ince barsak obstrüksiyonları, duodenal ülser perforasyonları ve diğer intraabdominal inflamasyonla seyreden hastalıklarda da tersine hiperamilazemi görülebileceğinden ayırıcı tanıda akla getirilmeli ve ek tanı yöntemleri uygulanmalıdır. Hastalığın şiddeti arttıkça retroperitona sıvı kaybı ile hemokonsantrasyon oluşur ve hematokrit değerleri artabilir. Bu durumda kan üre nitrojeni ve kreatininde yükselme ile

prerenal azotemi beklenebilir. Hipergliemi, hipoalbumemi ve tetaniye kadar götüren hipokalsemi de beklenebilir.

Tablo 2. Ranson sınıflaması

Safra taşına bağlı akut pankreatit kriterleri

Kabulde	İlk 48 saat sonrası
Yaş>70	Hematokrit düşüşü>10puan
WBC>18.000/mm ³	BUN artışı>2mg/dL
Kan şekeri>220mg/dL	Serum kalsiyumu<8mg/dL
Serum LDH>400IU/dL	Baz açığı>5mEq/L
Serum AST>250IU/dL	Tahmini sıvı sekestrasyonu>4L

Safra taşına bağlı olmayan akut pankreatit kriterleri

Kabulde	İlk 48 saat sonrası
Yaş>55	Hematokrit düşüşü>10puan
WBC>16.000/mm ³	BUN artışı>5mg/dL
Kan şekeri>200mg/dL	Serum kalsiyumu<8mg/dL
Serum LDH>350IU/dL	Arteryal PO ₂ <60mmHg
Serum AST>250IU/dL	Baz açığı>4mEq/L
	Tahmini sıvı sekestrasyonu>6L

WBC: white blood cell (lökosit), BUN:kan üre nitrojeni, LDH: laktat dehidrogenaz, AST: aspartat transaminaz, 3 ten az pozitif kriter: hafif pankreatit; 6 dan fazla pozitif kriter: ağır pankreatit (mortalite % 50)

Akut pankreatit hastalığının klinik ciddiyetini doğru tahmin etmek hastanın üçüncü basamak sağlık kurumuna veya yoğun bakım ünitesine nakli ve tedavinin doğru olarak düzenlenmesi açısından elzemdir (36). Hastaya uygun sıvı resusitasyonunun başlanması ve ERCP gerekliliği ile antibiyoterapinin uygun zamanda verilerek takibi buna göre yapılır (37). Riski doğru bir şekilde belirlemede Ranson kriterleri sıklıkla kullanılmaktadır (3, 35). Klinik ve biyokimyasal parametreler ilk 48 saatte toplanarak 3 ve daha fazla pozitif kriter saptanması tahmini olarak ciddi bir duruma işaret eder. Hastaneye yatışı takiben 24 saat içindeki serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi 150 mg/dL üzerindeki hastalar da ranson skorlamasına benzer şekilde ciddi kabul edilir (3). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) varlığı ayrıca prognostik bir öneme sahiptir

(38). Tüm bu basit ve kombine sınıflama çabalarına rağmen akut pankreatitin ciddiyetini tahminde doğruluk oranları ancak % 70 lere ulaşabilmektedir (39, 40). Hastalık şiddetini ortaya koyan yeni biyomarkerlar olmadıkça mevcut prediktif kriterlerin kullanımı kaçınılmazdır.

Akut pankreatitin klinik takibinde oluşabilecek lokal komplikasyonların doğru ve zamanında tanınarak gerekli müdahalelerin yapılması büyük önem taşımaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) den elde edilen bilgiler CRP gibi inflamatuvar marker' ların düzenli ölçümü ile birlikte sıkı monitorizasyon ve elde edilen bilgiler ışığında gerektiğinde erken müdahale morbidite ve mortalitenin en aza indirgenebilmesi için elzemdir (41). Tomografi bulgularının standardizasyonu ve doğru yorumlanması açısından oluşturulan Balthazar sınıflaması ve CTSI (computed tomography severity index) bu noktada sıklıkla kullanılmaktadır (42). CTSI'nin iki bileşeni vardır: Balthazar skoru (Tablo 3, 0-4) ve pankreatik nekroz (0-6). Böylece minimum skor 0, maksimum skor 10 olur. Bu skorlara göre pankreatit hafif (0-3), orta (4-6) ve ağır (7-10) olarak sınıflanır. Mortalite ve komplikasyon oranları ise sırasıyla %3-8, %6-35 ve %17-92 dir.

Tablo 3. Balthazar skorlaması (BT bulguları) ve pankreatik nekroz skalası

A	Normal pankreas	0 puan
B	Pankreas boyutlarında artma	1 puan
C	Pankreas dokusu ve peripankreatik yağlı dokuda inflamatuvar değişiklikler	2 puan
D	Düzensiz sınırlı, tek sıvı kolleksiyonu	3 puan
E	Düzensiz sınırlı 2 yada daha fazla sıvı kolleksiyonu	4 puan
Pankreatik Nekroz		
	Yok	0 puan
	< %30	2 puan
	%30-50	4 puan
	> %50	6 puan

CTSI pankreatit şiddeti; hafif (0-3), orta (4-6), ağır (7-10). Mortalite ve komplikasyon oranları; %3-8, %6-35, %17-92

Akut pankreatit şiddetinin doğru bir şekilde sınıflandırılması yada evrelendirilmesi, klinik kararların alınmasında, iletişimde ve çalışmaların yorumlanmasında önem arz etmektedir. Pankreatit şiddetinin çok geniş olan spektrumu ikili sınıflama olarak hafif yada ciddi tanımlamasıyla tam olarak ifade edilemeyebilir. Bunun yanında, hafif, orta, ciddi ve kritik tanımlamasıyla yapılan 4 lü sınıflama da kliniğin tam olarak yansıtılmasında yetersiz kalabilmekte ve bu konuda yeni araştırma ve sınıflamaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Klinik şiddetin anahtar bileşenleri lokal komplikasyonlar (yok, steril, infekte) ve sistemik komplikasyonlar (yok, geçici organ yermezliği veya sürekli organ yetmezliği) olarak özetlenebilir. Bu bakımdan dünyadaki pek çok klinikte kullanılan Atlanta sınıflamasından bahsetmek yerinde olacaktır. İlk olarak 1992 de Atlanta sempozyumunda tanımlanmış 2013 te revize edilmiştir (42). Bu sınıflama bilinen sınıflamalar gibi tek bir tablo veya skorlama sisteminden ibaret değildir. Akut pankreatitle ilgili farklı problemleri kendi aralarında sınıflar.

Atlanta sınıflaması, akut pankreatitle ilgili üç kriteri ortaya koymaktadır;. birincisi akut pankreatitin çeşitleri, ikincisi ağırlığı, üçüncüsü de lokal komplikasyonlarıdır (sıvı kolleksiyonu, nekroz). Atlanta sınıflamasına göre akut pankreatitin çeşitleri;

1. Akut ödematöz ya da interstitiel pankreatit,
2. Akut nekrotizan pankreatit.

Bu sınıflamada hemorajik pankreatit göz ardı edilmiştir. Bu sınıflamaya göre hastalığın ağırlığı hem klinik hem de görüntüleme bulguları kullanılarak özetlenmiştir (Tablo 4).

Etyolojiyi belirlemede alkol anamnezi almak ve ultrasonografi (USG) ile safra taşı araştırılması rutindir. Alanin transferaz (ALT) ın 100 IU/L üzerinde olduğu, amilaz değerinin 4000 IU/L yi aştığı ve alkalen fosfataz (ALP) seviyesinin 300 IU/L yi geçtiği olgularda bilier sistem patolojisi ön planda araştırılmalıdır (3). Safra taşı ve alkol yokluğunda ilaç kullanımı, travma, ERCP ve infeksiyon anamnezi ile serum trigliserid ve kalsiyum ölçümlerinin yapılması önemlidir.

Tablo 4. Atlanta sınıflaması

Hafif

Lokal komplikasyon (sıvı kolleksiyonu yada nekroz) yok

Organ yetmezliği yok

Orta

Lokal komplikasyon ve/veya

Pankreatik peripankreatik sıvı kolleksiyonu

Pankreatik-peripankreatik nekroz (steril, enfekte)

Geçici organ yetmezliği (<48 saat)

Ağır (Organ yetmezliği)

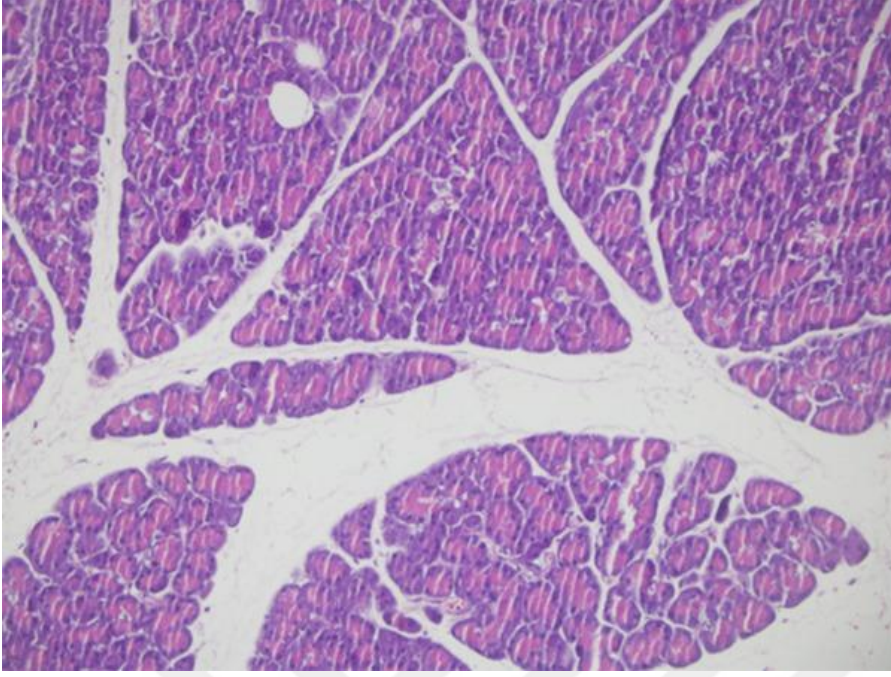
Erken (ilk 1 hafta)

Geç

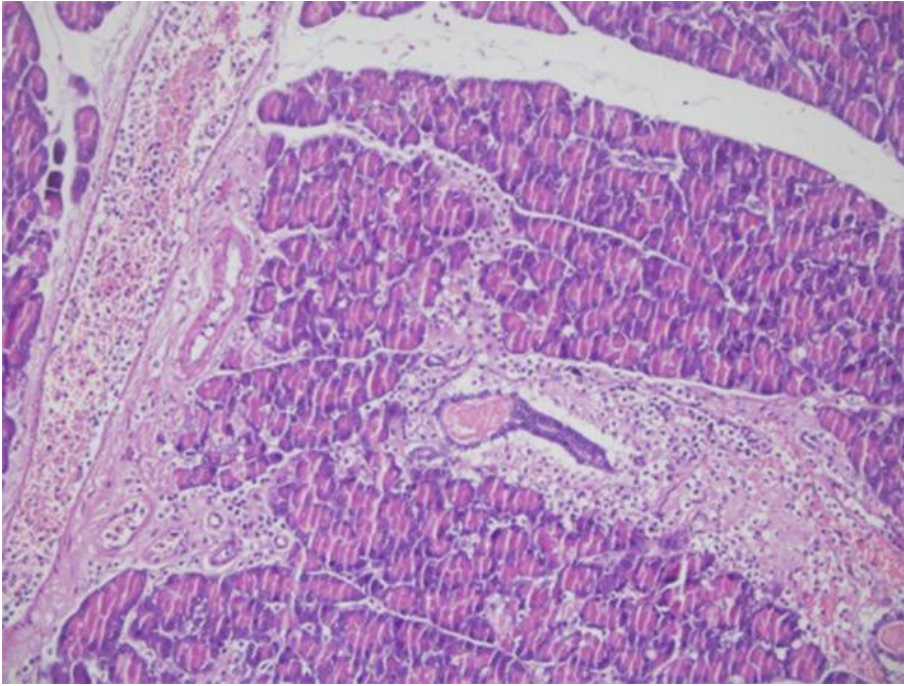
Organ yetmezliği: Şok (sistolik kan basıncı < 90 mmHg), Akciğer yetmezliği (PaO₂ < 60 mmHg), Böbrek yetmezliği (kreatinin > 2mg/dl), Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması (>500 ml /24 saat)

Protokol BT incelemeleri sonucunda uygulanacak girişimler gerek nekroz sınırının tam oluşmasına olanak tanımak gerekse kanama ve enfeksiyonun yayılma riski ile komşu organlarda oluşabilecek ek hasarların önüne geçmek açısından mümkün olduğunca geciktirilmelidir. Bu süre günümüzde semptomların başlangıcından itibaren 3-4 hafta sonrası olarak kabul görmektedir (35). Şüpheli infeksiyöz komplikasyonları olan hastalarda artarak kullanılan perkutan kateter drenajı sayesinde ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) artık nadir olarak kullanılmakta ve tedaviye yön verebilmektedir (43-45).

Hafif akut pankreatitte görülen interstisyel ödem ile pankreas gros olarak ödemli ve soluk görünmekte; şiddetli pankreatit durumunda ise nekroz, psödokist oluşumu ve abse gibi lokal komplikasyon oranları geçen zamanla birlikte daha sık ortaya çıkabilmektedir (46). Bu son grupta pankreatik ve pankreatik nekroz daha sık ortaya çıkmaktadır. Normal pankreas dokusu ve akut pankreatitle birlikte görülen histopatolojik görünüm Resim 1 ve 2' de ortaya konmuştur (46, 47).



Resim 1. Normal pankreas dokusunun histolojik kesit görüntüsü ($\times 100$, H&E).



Resim 2. Akut pankreatitte görülen interstisyel ödem, nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu ($\times 100$, H&E).

Klinik veriler ve laboratuvar tetkikleri ile teşhisin doğrulanmasını takiben akut pankreatit hastalarına öncelikle uygulanacak tedavi, medikal tedavidir (48). Pankreas salgısının azaltılması amaçlı oral alım kesilmelidir. Hastaların tümünde standart tedavi intravenöz sıvı resüsitasyonu, elektrolit replasmanı ve analjezik tedavisini içerir. Nazogastrik drenaj bulantı ve kusmaları olan hastalarda solunum yollarına aspirasyonu önlemek ve dekompresyon amacıyla gerekmele birlikte rutin uygulamada eskisi kadar sık uygulanmamaktadır. İnflamasyonun azalması ile karın ağrısı, hassasiyet ve defansın azalması, hastanın genel durumunun düzelmesi ve iştah artışı; kan amilaz, lipaz düzeyinin düşmesi ile aynı zamana denk gelir.

Oral gıdanın kesilmesi hafif pankreatitte birkaç gün gerekliyken, ağır pankreatitte birkaç hafta sürebilir. Hastanın nütisyonel desteği için total parenteral nütisyonu (TPN), septik komplikasyonların önlenmesi için sadece gerekli olgularda antibiyoterapiye, solunum sıkıntısı olan hastalarda hipoksinin önlenmesi için de solunum desteğine başvurulur (49). Bu standart tedavi planına ilave olarak çeşitli spesifik tedavi yöntemleriyle pankreastaki parenkimal hasar ve komplikasyonlar, dolayısıyla da mortalite oranları azaltılmaya gayret edilir.

Akut pankreatitte masif sıvı sekestrasyonu olur. Bu kayıp parolitik ileus nedeniyle barsak lümeni içine, pankreatik ödem ve peripankreatik dokuların enflamasyonu sonucu peripankreatik alana ve kusma sonucu da vücut dışına olmaktadır (50). Bu nedenle başlangıç tedavisi hipovolemiyi düzeltmeye yönelik olmalıdır. Yeterli volümün sağlanması kalp hızı, arteryel tansiyon ve idrar çıkışı ile kontrol edilebilir. Eğer hastada daha önceden kardiyak, pulmoner veya renal hastalık mevcut ise yada pankreatit şiddetli seyrediyorsa invazif monitorizasyon gerekli olmaktadır. Bu monitorizasyon mesane kateterizasyonu, CVP takibi ve Swan-Ganz kateteri takılmasını içerir (51). Seyrek olarak hipovolemik şok sıvı resüsitasyonuna dirençli olur. Böyle durumlarda dopamin gibi vazoaaktif maddeler tedaviye eklenebilir. Sıvı resüsitasyonu için kristaloid solüsyonların kullanımı idealdir. Kanama varlığında ise kan transfüzyonu endikasyonu doğabilir.

Akut pankreatitin seyri sırasında hipokloremi, hipokalemi ve hipokalsemi görülebilir ve böyle durumlarda replasman yapılmalıdır (35). Kalsiyum seviyesi hipoalbuminemiye bağılı olarak azalabilir. Eğer iyonize kalsiyum düşükse replasman gerekir. Hastalarda hipomagnezemi de bulunabilir; bu tablonun düzeltilmesi kalsiyum düzeyinin de normale dönüşünü hızlandıracaktır (52, 53).

Hafif akut pankreatitte ağrı geçer geçmez oral gıda başlanabilir. Berrak sıvı gıda ile beslenmeye başlanabileceği gibi yağsız yumuşak ya da katı gıdalarla başlamak da güvenlidir. Ciddi akut pankreatitte enteral beslenmenin (nazogastrik, nazojejunal tüp) enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (bakteri translokasyonu, sepsis, kateter enfeksiyonu) (54). Nazogastrik yol da nazojejunal yol kadar etkili ve güvenli görülmektedir (55). Bolus infüzyonlar yerine devamlı infüzyonlar tercih edilir. Enteral yol yoksa, hasta tolere edemezse ya da yeterli kalori verilemeyecekse TPN uygulanır.

Gerekli olan hastalarda parenteral olarak uygun dozda narkotik analjezikler verilebilir (56). Klinik olarak şüpheli olmakla birlikte morfin, Oddi sfinkterinde kontraksiyon yaptığı iddia edildiğinden, kullanılmamaktadır. Bunun yerine sentetik morfin kullanılabilir. Bulantı ve kusmayı yatıştırmak için antiemetikler kullanılmalıdır. Pankreatik sekresyonu azaltan ilaçlar somatostatin ve octreotid 'in etkisi kanıtlanmış değildir ve artık eskisi kadar sık kullanılmamaktadır (3, 57).

Günümüzde antibiyotik sadece enfekte pankreatik nekroz ve kolanjit varlığında önerilmektedir. Antibiyotik, steril nekroz üzerine enfeksiyon eklenmesini engellemez (58). Pankreatik ya da ekstrapankreatik nekrozu olduğu bilinen hastada 7-10 gün içinde bir düzelme olmaz ya da daha kötü olursa ampirik antibiyotik tedavisine başlanır (35). Bu hastalara BT eşliğinde İİAB de yapılabilir, bu durumda gram boyama ve kültür yapılarak uygun antibiyotik belirlenebilir (59). Enfekte nekrozda, pankreatik nekroza penetre olan antibiyotikler kullanılır, karbapenem, kinolon grubu ve antianaeroblar etkilidir (60). Böylece perkütan ya da diğer cerrahi işlemler ertelenir, bazan da gerek kalmaz. Antibiyotiklerle beraber rutin antifungal kullanımı önerilmemektedir. Nekroz olan tüm hastalarda yapılması tartışmalıdır. Çünkü çoğunlukla klinik olarak bu ayırım yapılabilir; steril nekrozda hasta hızlıca iyileşir, enfekte nekrozda ise hasta kötüleşir. Bu

durumda da İİAB, antibiyotik kararını etkilemez. Bir konsensus kararına göre İİAB sadece antibiyotik tedavisine yanıt alınmayan durumlarda (örneğin mantar şüphesi) yapılmalıdır (35).

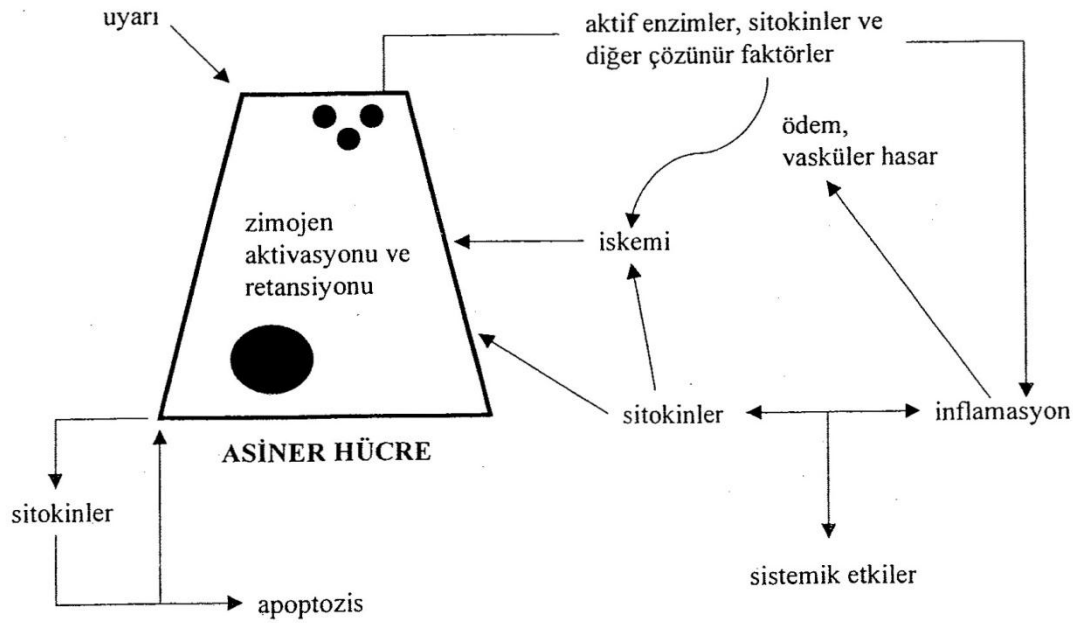
Kolesistektomi, hafif bilier pankreatit geçiren hastalara taburcu edilmeden önce önerilebilir (61). Çünkü bunların yaklaşık %20 si tekrar taşla bağlı şikayetlerle hastaneye geri gelmekte ve bunların yarısı yeniden pankreatit olmaktadır. Ağır pankreatit geçirenlerde, özellikle pankreatik nekroz varsa, kolesistektomi ertelenir. Nekrotizan pankreatit nedeniyle ameliyat edilirse aynı seansta kolesistektomi de yapılır. Hasta iki kez idiopatik pankreatit geçirdiğinde saptanmayan küçük taş veya çamur varlığı dikkate alınarak laparoskopik kolesistektomi önerilebilir (35). Yaşı ve yandaş hastalıkları nedeniyle ameliyat edilemeyen hastalarda sfinkterotomi akut pankreatit ataklarını önler ama hala kolesistit riski devam eder.

Nekrotizan pankreatitte yapılan açık cerrahi ve debridmanlar, planlı relaparomiler artık bırakılmıştır. Enfekte pankreatik nekrozda acil debridman uygulanmazsa hastanın %100 öleceği inanın da artık yanlış olduğu bilinmektedir. Nekrotizan pankreatitte steril olsun ya da olmasın zaman içinde büyük çoğunluğunun düzeleceği bilinmektedir. Bu yüzden semptomatik olmayan olgularda beklenir, gerekiyorsa antibiyotik verilir. 4 haftadan sonra (WON: walled of necrosis, oluşumunu takiben), hasta hala klinik olarak düzelmediyse yada enfekte nekroz rezolüsyona uğramadıysa perkütan, endoskopik, laparoskopik ya da açık cerrahi ile müdahale edilir (62, 63).

Akut pankreatit gelişen hastada rutin ERCP uygulaması yoktur. Akut pankreatite neden olan safra taşlarının (bilier pankreatit) çoğunluğu kolayca duodenuma düşer ve gaita ile atılır, pankreatit yatıştır. Bu hastalara ERCP yapılmasının bir faydası yoktur hatta zararlı olabilir. Klinik çalışmalara göre kolanjit geçiren hastalarda ve tıkanma sarılığı olanlarda ise ERCP yapılmalıdır ve faydalıdır (64). Ağır pankreatit tablosu ile gelenlerde (kolanjit ya da sarılık olmaksızın) erken ERCP yapılmasının hastalığı kontrol altına alma ve ilerlemesine etkisi tartışmalıdır.

Akut pankreatit fizyopatogenezinde hücresel ve moleküler mekanizmalar

Akut pankreatite yol açan faktörlerin büyük bir kısmı bilindiği halde, pankreatik parankimal hasarda rol oynayan hücresel ve moleküler mekanizmalar hala bilinmemektedir. Bununla birlikte, patogenezde rol oynayan herbir faktörün asiner hücreleri aynı yoldan etkilediği ve potent proteolitik enzimleri aktive ettiği düşünülmektedir (2, 3). Aktive olan enzimler daha sonra asiner hücreleri harab etmekte ve hızla sitokin salgılayıp kompleman sistemi ve inflamatuvar hücreleri uyarmaktadır (Şekil 1). Bu alanda oksijen kaynaklı serbest radikallerin pankreatit patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (6, 7). Klinik olarak hastalığın oldukça kompleks seyretmesi ve pankreasın rölatif olarak zor ulaşılabilen bir yerde bulunması, akut pankreatit fizyopatolojisinin anlaşılması amacıyla yapılan klinik ve deneysel araştırma ve gözlemleri zorlaştırmaktadır.



Şekil 1. Akut pankreatite yol açan hücresel mekanizmalar

Akut pankreatit hipotansiyon, kardiopulmoner bypass ile ilişkili düşük viseral akım ve mezenterik emboli sonucu gelişen iskemi sonrası ortaya çıkabilir. Yapılan deneysel çalışmalarda iskemi ile pankreatitin ilişkisi gösterilmiş; serbest radikal tutucuları

(süperoksid dismutaz ve katalaz) veya xanthine oksidaz inhibitörü (allopurinol) ile hasar öncesi yapılan tedavinin eksperimental akut pankreatit oluşumunu engellediği gösterilmiştir (65). Dolaşımda bulunan lökositlerin pankreas hasarına yol açtığı düşünülen serbest oksijen radikalleri için bir kaynak oluşturmadığı da iddia edilmiştir (66). Bununla birlikte, eksperimental akut pankreatit oluşumunu engelleyen serbest oksijen radikalleri tutucusu maddeler ve xanthine oksidaz inhibitörlerinin zaten oluşmuş olan pankreatiti tedavide etkisiz kaldığı gösterilmiştir (6). Bu yüzden, bu tedavi yöntemleri oluşmuş olan akut pankreatit tedavisinde klinik olarak kullanılmamaktadır.

Pankreatik hasarın oluşumu ve ilerlemesinde rolü olduğu gösterilen iskemi, akut deneysel pankreatit modellerinde kullanılan vazodilatör ajanlarla azaltılarak başarı elde edilmiştir (67). Dextran ile sağlanan izovolemik hemodilüsyonun pankreatik perfüzyonu düzelterek eksperimental pankreatit modelinde başarılı olduğu da iddia edilmiştir (68). Ancak, insanlar üzerinde başarısı ispatlanamamıştır.

Akut pankreatit ve oksidatif stress

Serbest oksijen radikalleri (SOR) dış yörüngesinde çiftlenmemiş elektron taşıyan oksijen kökleridir (8). Bunlar, hücre ve organel membranlarındaki ana yapı elemanları olan lipidlerle reaksiyona girip onları oksitler ve lipid peroksitleri oluştururlar, bu da hücrenin ve organellerin parçalanmasına yol açar (69). Son 30 yıl içerisinde sistemleri ilgilendiren birçok patolojik durumdan karsinogenez ve yaşlanma gibi olgulara kadar birçok durumda SOR lerin aşırı üretiminin sorumlu olduğu, etiopatogenetik olarak ortak bir son aşama oldukları bildirilmiş ve bazı sentetik radikal toplayıcı maddeler klinikte bile kullanım alanı bulmuştur (70).

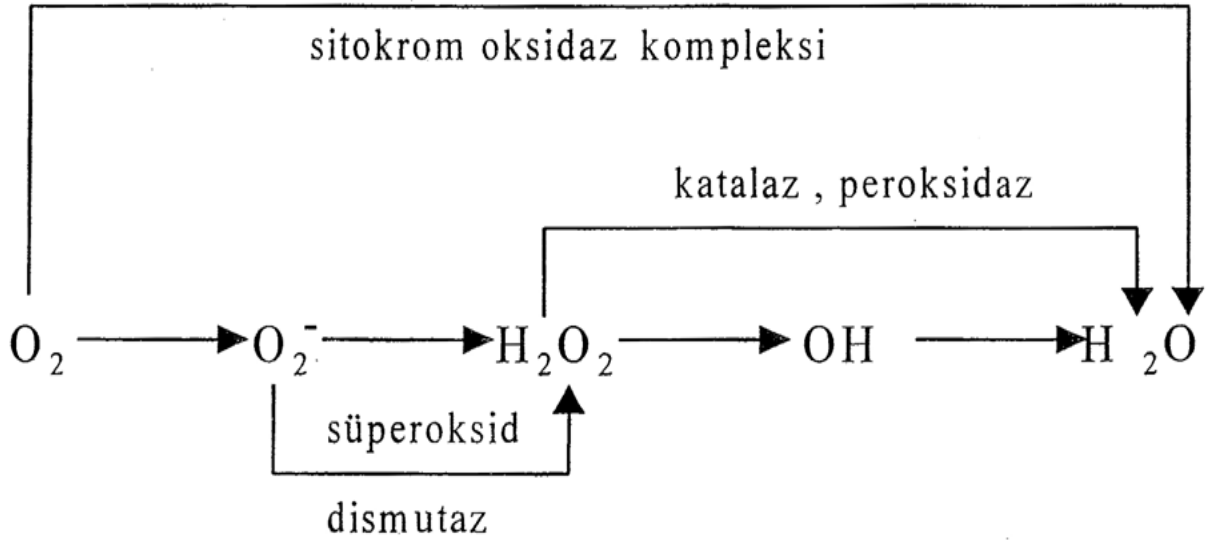
Aşırı SOR üretiminin kaynağı olarak; iskemi-reperfüzyon durumlarında xanthine dehidrogenaz (XD) dan oluşan xanthine oksidaz (XO), kimotripsin etkisiyle XD den oluşan XO, hiperoksijenasyon, lökosit kaynaklı SOR aşırı üretimine yol açan lökosit uyarıcıları, çeşitli kimyasal maddeler ve diğer birkaç kaynak sorumlu tutulmaktadır (71). SOR üretim yeri olarak da parankim hücresi, endotel ve inflamatuvar hücrelerin önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir (6).

SOR ve ürünlerinin akut pankreatit patogenezisiyle olan ilgisi çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Sanfey ve ark, ilk olarak 1984 yılında, izole ex vivo köpek pankreasında obstrüksiyon-hipersekrezyon, iskemi-reperfüzyon ve serbest yağ asitleri perfüzyonu modelleriyle akut ödematöz pankreatit oluşturmuş ve bu pankreatit tablosunun SOR önleyici maddelerle (süperoksid dismutaz, katalaz, allopurinol) önlendiğini göstermişlerdir (7). Bu bulgulara dayanarak SOR ların akut pankreatit modelinde en azından erken safhalarda önemli rol aldıkları kanısına varmışlardır. Allopurinolün sadece iskemi-reperfüzyon modelinde değil, diğer akut pankreatit modellerinde de pankreatit oluşumunun engellenmesinden yola çıkarak XO in pankreatit sırasında açığa çıkan SOR lerin en önemli kaynağı ve pankreatit sürecinin oluşumunda son bir ortak aşama olduğunu hipotez olarak ileri sürmüşlerdir. Burada XO, XD dan kimotripsinin proteolitik aktivitesiyle oluşmaktadır. Gough ve ark ise yine sıçanlarda tauroucholat vererek ve ayrıca cerulein infüzyonu yaparak oluşturdukları iki ayrı akut pankreatit modelinde in vivo olarak kemolimunisens yöntemiyle SOR aktivitesini ölçmüş ve her iki modelde de anlamlı miktarda yüksek SOR aktivitesi saptamışlardır (72). Her iki modelde de allopurinol kullandıklarından allopurinolün akut pankreatit tablosunu hafifletmediğini, sadece ödemi azalttığını göstererek XO kaynaklı SOR lerin kendi modellerinde rol almadığını, muhtemelen başta lökosit kaynaklı olmak üzere başka SOR kaynakları üzerinde durmak gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Lökositlerin özellikle uyarılınca çok aktif olarak SOR ve türevlerini ortama verdikleri bilinmektedir. Ceruleine ile oluşturulan bir akut pankreatit modelinde gelişen ödemin nötrofil ile paralel olarak arttığı, antinötrofil antikor kullanarak nötrofil migrasyonu engellendiği zaman bu ödemin gerilediği de gösterilmiştir (6).

Serbest oksijen radikalleri, potent oksidan ve reduktan ajanlardır ve moleküler oksijenden çok daha reaktif davranarak hücresel bütünlüğü tehdit edebilirler. SOR doku hasarına ekstraselüler matriksteki hyaluronik asit ve kollajeni degrade ederek yol açabilir (73). Hücre membranını membran içinde yer alan ve yapısal önemi olan fosfolipid yapıları perokside ederek ve/veya lizozom ve mitokondrinin membranlarını hasara uğratarak parçalayabilir (74). Bunlardan başka, nükleus ve sitoplazma içinde bulunan nükleik asitleri de etkileyebilir.

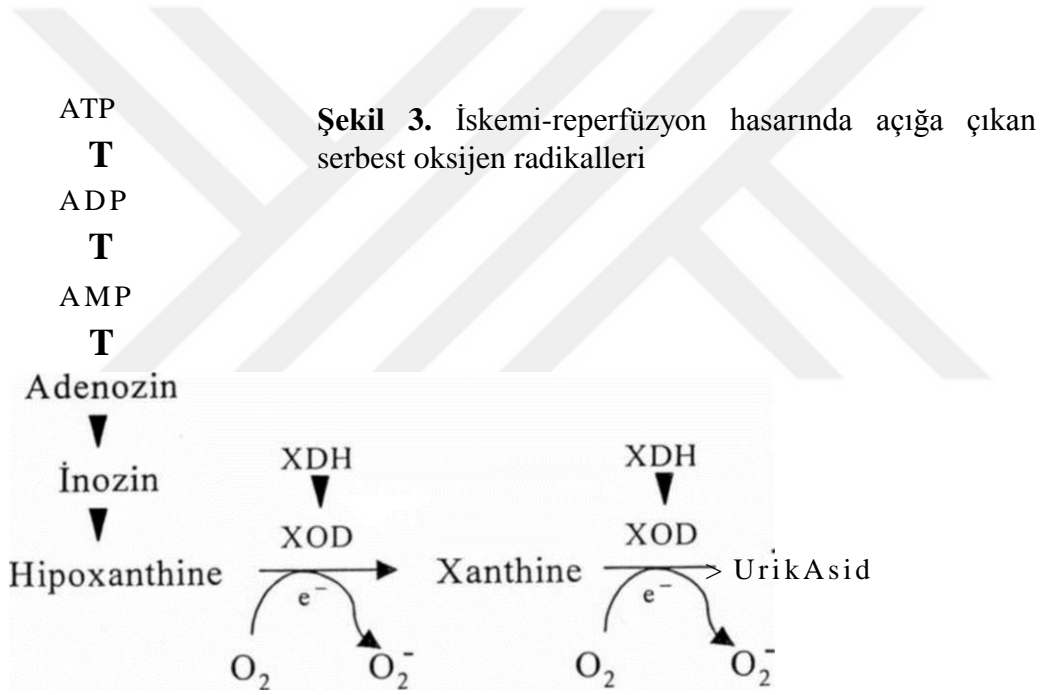
Normal şartlar altında moleküler oksijenin büyük bir kısmı hücre içindeki redüksiyon sistemleriyle tetravalent olarak indirgenip inaktive edilirler ve en etkin olan enzimler mitokondride bulunan sitokrom oksidaz sistemidir (6). Bununla birlikte, oksijenin az bir kısmı (% 1- 2) bu yola girmeyerek sitoplazmada univalent redüksiyona uğrar (Şekil 2). Bu univalent redüksiyon esnasında çeşitli toksik ara maddeler meydana gelir. Bunlar, süperoksid serbest radikal (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikal (OH) dir. Genelde az miktarda ortaya çıkan bu ürünler hücre içerisinde, az miktarda üretilen tutucu (scavenger) enzimler tarafından detoksifiye edilirler. Süperoksid dismutaz (SOD) süperoksid radikali oksijen ve hidrojen peroksitde katalizler (75). Hidrojen peroksit hücre içindeki katalazlar ve peroksidazlarla su ve oksijene redükte edilir.



Şekil 2. Hücre içi oksijen redüksiyonu

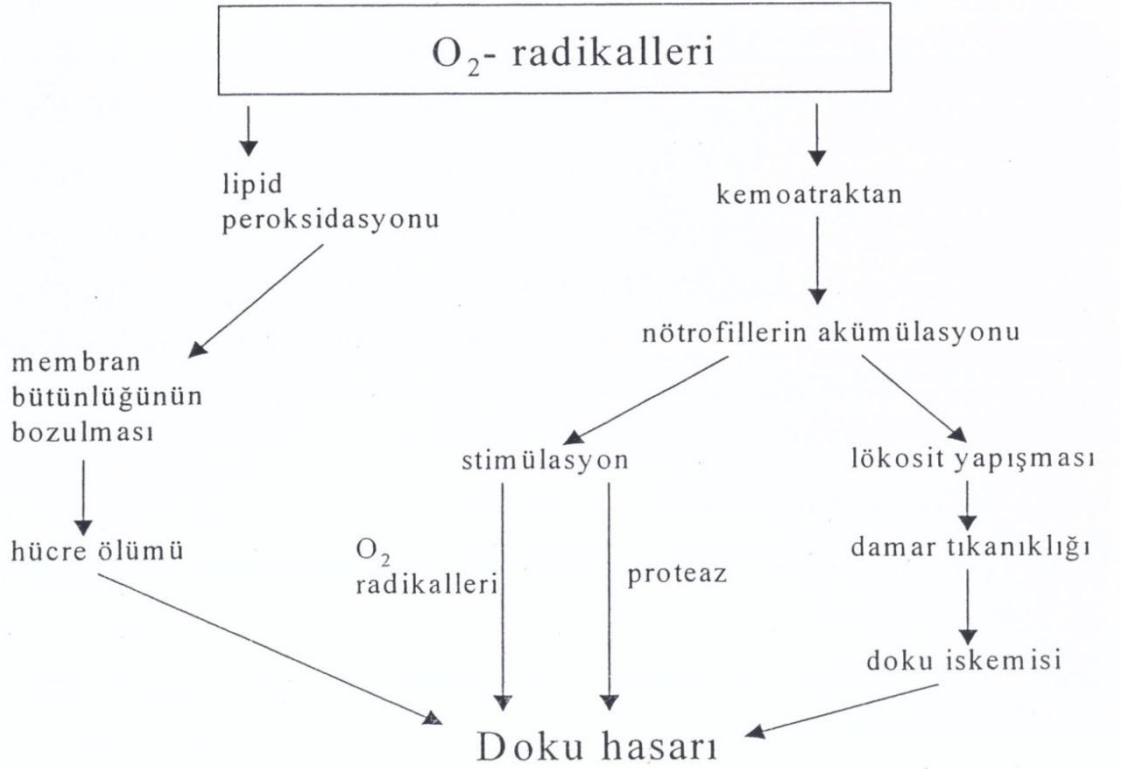
Patolojik durumlarda, SOR üretimi bu scavenger kapasiteyi aşar ve doku hasarı gelişir. Bunun göstergelerinden birisi, muhtemel endotel hücre hasarı sonrası, kapiller geçirgenlikteki artıştır. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından kalpte, akciğerde ve barsaklarda gösterilmiştir (76-78). Hangi radikallerin doku hasarında daha etkili olduğunu anlamak için yapılan deneylerde; SOD ve katalaz ayrı ayrı ve birlikte verilmiştir. İskemik dokularda SOD, iki ajanın birlikte kullanıldığı preparatlara eşit bir koruma sağlarken, katalaz tek başına etkisiz kalmıştır. Bu da barsak ve kalpte olduğu gibi, pankreasta da iskemi sonrası reperfüzyonun primer olarak süperoksid radikali üzerinden doku hasarına yol açtığını göstermektedir. Diğer yollardan üretilen diğer toksik maddeler, eğer varsa, çok daha ufak bir rol oynamaktadır.

Barsaklarda, süperoksid radikalleri oksijen yokluğunda ATP'nin parçalanmasıyla açığa çıkan ve biriken hipoxanthine ile iskemi sonucu aktive olan xanthine oksidaz enziminin reaksiyonu sonucu açığa çıkar (Şekil 3). Reperfüzyon başladığında, xanthine oksidaz enzimiyle hipoxanthine'in xanthine redüksiyonu hızla gerçekleşir ve oldukça toksik olan süperoksid radikalleri aşırı miktarlarda açığa çıkar. İskemi sonrası reperfüzyon ile harekete geçen xanthine oksidazın süperoksid radikal üretimine katkısı, serbest radikal hasarının en iyi bilinen mekanizmasıdır.



İskemiden başka bir parankim hasarının gözlemlendiği faktörlerde de serbest radikallere rastlanması ise sürpriz olmuştur. Serbest yağ asitlerinin bu tür etkisi, bu asitlerin yapısal membran lipidlerini perokside etmesiyle gerçekleşmektedir (69). Bununla beraber, yapılan son çalışmaların sonuçları bu olayda SOR nin ara ürün olarak rol oynadıklarını veya kullanılan serbest radikal tutucuların serbest yağ asitlerini direk olarak tutup etki ettiklerini iddia etmektedir (79). Ancak bu son mekanizma, hem SOD hem de katalazın oldukça spesifik enzimler olması nedeniyle, pek mümkün

görünmemektedir. Bununla birlikte, şimdiye dek yapılan çalışmalarda ortak bir bulgu olarak, serbest radikal ajanların endotel hücreleri hasara uğrattığı ve kapiller geçirgenliği artırdığı bilinmektedir. Bu şekilde, akut pankreatit oldukça farklı etkenler tarafından başlatılsa bile, SOR lerin rol alabileceği ortak bir yol sonrası gelişmekte olabilir (Şekil 4).



Şekil 4. Oksijen radikallerinin direk ve indirek biyolojik etkileri

Eksperimental akut pankreatit modellerinde oksidatif stresin göstergeleri olarak; glutathione, askorbik asit ve malonil dialdehid (MDA) kullanılmaktadır (80, 81). Fizyolojik açıdan en önemli nonprotein antioksidan maddeler glutathione ve askorbik asittir. Glutathione, hücre içi indirgeyici ortamın esas elemanıdır ve oluşan hidrojen peroksit ve diğer peroksitlerin tutulmasını sağlar. Reaktif oksijen ürünleri savunma mekanizmalarının kapasitesini aştığında, oksidatif stres lipid, protein ve DNA gibi hücre yapılara zarar vererek kendini gösterir. Lipid peroksidasyonunun göstergeleri ise MDA ve 4-hidroksinonealdır (6, 81).

Kruse ve ark, yaptıkları bir akut pankreatit çalışmasında, pankreatik glutathione ve askorbik asitte hafif azalma tespit etmişlerdir (79). Antioksidan seviyesindeki azalma lipaz ve amilaz seviyesindeki artış ve, pankreatik ödem ve peritoneal eksuda ile paralel gitmiştir. Bununla birlikte, lipid oksidasyon ürünleri (MDA gibi) artmamıştır. Yazarlar bunun üzerine reaktif oksijen ürünlerinin akut pankreatitte büyük bir rol oynamadığını ileri sürmüşlerdir. Hücresel glutathione seviyesi oluşan reaktif radikalleri detoksifiye etmek için kullanılan glutathione'un enzimatik yoldan glutathione disulfide oluşturulmasıyla azalabilir. Glutathione seviyesi sentezi için gerekli olan maddelerin bulunmaması nedeniyle de azalabilir. Glutathione hücre içinde kendini oluşturan aminoasitlerin ATP kullanarak birleşmesiyle oluşur. Sistein glutathione sentezinde en önemli aminoasittir; bunun dışında ATP de hız kısıtlayıcı olabilir.

Unal ve ark, lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA, buna vücudun verdiği fizyolojik yanıt ve antioksidan gösterge olarak da GSH ı; hem kan hem de pankreas dokusunda ölçmüşlerdir (6, 15). % 48' lik etil alkolle oluşturdukları akut pankreatit modelinde, plazma MDA seviyesi pankreatitli grupta anlamlı olarak artarken; pankreas dokusundaki MDA seviyesi istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artış göstermiştir. Akut pankreatitli grupta, kan GSH düzeyi anlamlı olarak düşerken; pankreas dokusundaki GSH konsantrasyonu çok ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Aynı çalışmada, akut pankreatitin sistemik bir hastalık olduğu dikkate alınarak; diğer çalışmalardan farklı olarak, sadece doku MDA ve GSH konsantrasyonları değil, serum seviyeleri de ölçülmüştür. Doku GSH düzeyinde çok ileri derecede anlamlı olarak düşme gözlemlenmiş, plazma MDA seviyesinde ise anlamlı derecede yükselme tespit etmişlerdir. Yazarlar hipotez olarak akut pankreatit sonucu oluşan serbest radikallere karşı vücudun savunma mekanizmalarını harekete geçirdiğini ve ilk olarak dokudaki MDA seviyesini GSH ile normale indirdiğini ileri sürmüşlerdir. Böylece dokudaki lipid peroksidasyonu GSH ile nötralize edilirken MDA serumda anlamlı olarak artmaktadır. Benzer sonuçlar Uzun ve ark' nın yaptığı deneysel çalışmada da gösterilmiştir (82).

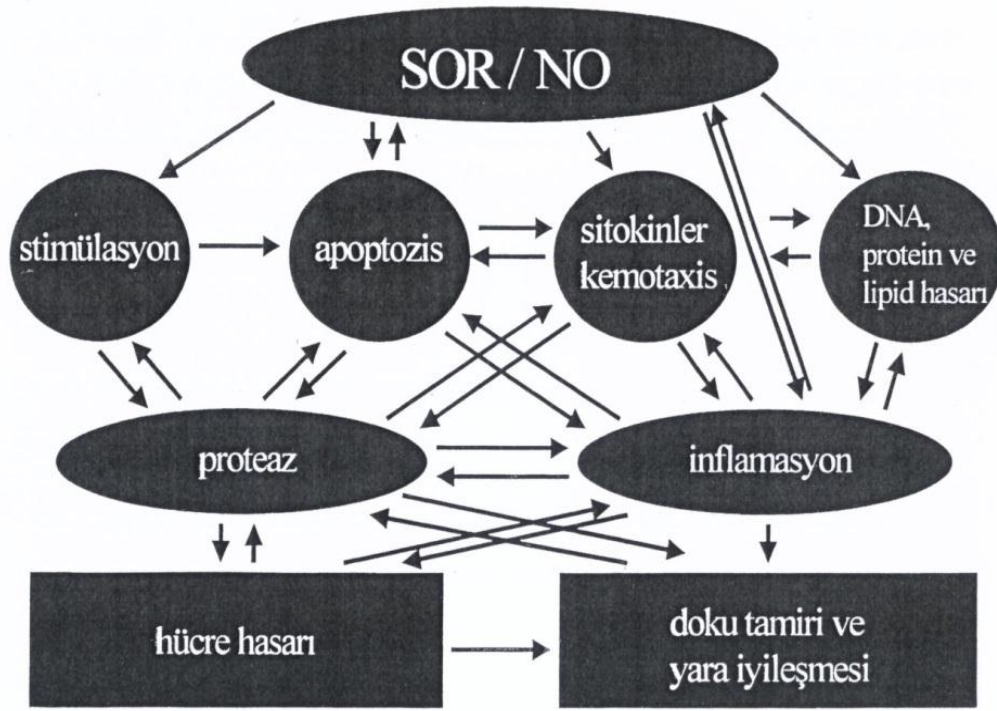
Serbest oksijen radikallerinin akut pankreatit fizyopatogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılması sonrasında son yıllarda üzerinde durulan diğer bir molekül nitrik oksit (NO) olmuştur. NO, akut pankreatit patogenezinde de önem taşıyan; düz kasın gevşemesi, trombosit adezyonu ve agregasyonunun engellenmesi ve lökosit-endoel ilişkisinde rolü olan bir moleküldür (6, 83). Endotel hücreleri tarafından üretilen NO in kapiller kan akımını artırarak vasküler tonusu düzenlemede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Satoh ve ark, cerulein ile oluşturdukları akut pankreatit modelinde, NO in yeterli perfüzyonu sağlayarak erken fazlarda hücreleri koruduğunu belirtmişlerdir (84). Bunun yanında, NO trombositlerin adezyon ve agregasyonunu engelleyip nötrofil birikimini azaltarak akut pankreatitin progresyonunu da engelleyebilir. Abe ve ark, bunların tam tersine, NO'in erken fazda pankreatik ödemi artırdığını; L-arginin verilmesinin de akut pankreatit progresyonunu etkilemediğini ileri sürmüşlerdir (85).

Al-Mufti ve ark ise, aşırı NO üretiminin direk sitotoksik etkisinin bulunduğunu; NOS aktivitesiyle aşırı miktarda artan NO'in lokal ve sistemik hemodinamik dengeleri bozarak oksidatif doku hasarına katkıda bulunduğunu ve sistemik hipotansiyona zemin hazırlayarak şoka neden olduğunu belirtmişlerdir (86). Gerçekten de proinflatuar sitokinlere veya endotoksine yanıt olarak NOS tarafından aşırı miktarda üretilen NO doku hasarına ve şoka neden olabilir.

SOR ve NO'in akut pankreatit fizyopatogenezinde birbirleriyle olan ilişkisi veya etkileşimi konusunda yapılan çalışmalara ek olarak, Clancy ve ark, NO in nötrofil süperoksid anyonu üretimini engelleyerek endotelin serbest radikal hasarını önleyebileceğini ileri sürmüştür (6, 83, 87). NO, bu şekilde akut pankreatit gelişiminde önleyici bir rol oynamaktadır. NO'in lökosit adezyonu, migrasyonu ve aktivasyonunu engelleyici ve mikrosirkulasyonu artırıcı etkisi de bilinmektedir.

Bununla birlikte, aşırı NO üretiminin doku hasarına yol açtığı da bildirilmiştir. Bu durumda, SOR/NO oranının pankreatit progresyonundaki rolü ve birbirleriyle olan ilişkileri tartışmalıdır (Şekil 5).



Şekil 5. SOR/NO ilişkisi

Unal ve ark, NO konsantrasyonu hem plazma hem de pankreas dokusunda ölçmüştür (6). Deneysel grubunun pankreas dokusunda NO seviyesi ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Plazma NO seviyesi ise deneysel grubunda düşmüş ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu deneysel çalışmada, gösterilen pankreas dokusundaki ileri derecede anlamlı olan NO artışı, bozulan mikrosirkülasyonu vazodilatasyon yoluyla düzelterek erken fazda serbest radikallerin katkısıyla oluşan iskeminin azaltılması yönünde ortaya çıkan bir savunma mekanizmasının parçası olarak yorumlanmıştır.

Paraoksonase (PON)

PON ilk olarak insektisid paraoxon gibi eksojen toksik organofosfat yapıları hidrolize eden bir enzim grubu olarak ortaya konmuştur (15, 88). Bilinen üç PON enzim ailesi üyesi paraoksonase 1 (PON-1), paraoksonase 2 (PON-2) ve paraoksonase 3 (PON-3)

insanda kromozom 7, farede kromozom 6 üzerinde üç ayrı gen şeklinde kodlanırlar. PON-1 proteini 354 aminoasidden oluşur ve 43 kDa moleküler ağırlıktadır. PON enzim grubu üzerinde yapılar araştırmalarda, bu moleküllerin organofosfataz aktivitelere ek olarak laktonaz ve esteraz enzimatik aktiviteleri olduğu da saptanmıştır (89). Biyolojik örneklerde PON-1 seviyesini ölçmede genellikle arilesteraz aktivitesi kullanılmaktadır.

Yapılan bazı araştırmalarda, PON-1 in homosistein thiolakton üzerindeki hidroliz etkisinin koroner arter hastalığına (KAH) karşı koruyucu özelliği olduğu ileri sürülmüştür (90). Atheroskleroz hastalığında oksidatif stresin rolünün ispatlanması ve yüksek dansite lipoprotein (HDL) nin antioksidan etkisinin ortaya konmasını takiben PON-1 in, HDL nin antioksidan özelliğinin büyük kısmından sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Erken atherogeneizde oksidatif stresin etkin rol oynadığı ortaya konarken artan makrofaj foam oluşumu erken evrenin işareti olarak kabul edilmiştir. Bu aşamada oksidatif stres ortamda bulunan lipoprotein ve makrofajları da içeren arterial hücrelerin lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir. Bu okside olmuş makrofajlar doğal LDL yi okside LDL ye dönüştürebilme yeteneğine sahiptirler. Okside-LDL makrofaj yüzeyinde yer alan CD36 ve SR-A gibi çöpçü reseptörler tarafından tanınır ve bunların hücresele alanı makrofaj-kolesterol birikimi ve foam hücre formasyonu ile sonuçlanır (91).

Pürifiye edilen PON-1 in bakır iyonları tarafından katalizlenen HDL ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engellediği bilinmektedir. Bu etki PON-1 e bağlı olarak oksidasyonun lag fazının uzamasıyla ve oksidize olmuş HDL içindeki peroksid ve aldehidlerin azaltılması yoluyla olur. Bununla birlikte, PON-1 in antioksidan mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak yine de PON-1 eksik farelerde HDL nin antioksidan özelliğini kaybetmesi iyi bir delil sunmaktadır (92, 93). Bu hayvan modelinde HDL oksidasyona daha meyilli olup LDL yi oksidasyondan koruma kapasitesi de kaybolmuş olarak izlenmiştir. Ayrıca, PON kodlayan geni bloklanan transgenic farelerde ileri derecede atheroskleroz oluşturulabilmiştir.

İnsan PON-1 geni 55 (Leu-Met) ve 192 (Gln-Arg) polimorfik aminoasid zincirinde bulunur (94). Paraoxon ile birlikte ölçülen PON serum aktivitesi 192 polimorfizmine bağlıdır ve en yüksek Arg-Arg homozigotlarda, en düşük Glu-Glu heterozigotlarda görülürken Arg-Arg heterozigotlarda seviye orta derecededir. Promoter polimorfizmi ve 55 polimorfizmi enzim aktivitesini daha az etkiler. Benzer şekilde, KAH için 192 genotipi genetik öncü kabul edilmektedir.

İnsan serum PON-1 i HDL ile ilişkili bir esteraz olarak anti-atherojenik kabul edilebilir. Lipoproteinleri ve arterial hücreleri oksidasyondan muhtemelen lipid peroksidazları (spesifik okside kolesterol esterleri ve fosfolipidleri) hidrolize ederek korur. PON-1 ayrıca fosfotidil kolin (PC), koraldehidler ve PC isoproptozu hidrolize ederek ve iso-fosfotidil kolin üreterek, peroksinitrit kaynaklı okside fosfolipidlerin birikimini engeller. İnsan PON-1 transgenik farelerde, kontrol grubuna oranla, atherosklerotik lezyonlardaki azalma buna bağlanmıştır (90, 92).

LDL nin oksidatif değişimi atherosklerozun başlangıç safhasında olduğu gibi hızlanmasında da önemli roller oynayabilmektedir. Okside-LDL, adhezyon moleküllerinin sentez ve sekresyonunun artması, monosit kemotaksisi, endotel hücrelerdeki sitotoksiste ve oksidatif stress ile birlikte foam hücre oluşumunda artma ve düz kas hücre proliferasyonundaki tetiklenme pro-atherojenik etki göstermektedir (91). Oksidasyona uğrayan lipoproteinler atherosklerotik alanlarda izole edilebilir ve lipoproteinlerin hızlı oksidasyonu damar duvarında gerçekleşir. Lipid oksidasyonunun artmış oksidatif stress ve endojen antioksidan savunma mekanizmasındaki yetersizlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

PON-1 gen ekspresyonunda ana doku karaciğerdir. Farklı tavşan dokularında northern blot tekniği ile aranan ilk PON-1 messenger ribonükleik asid (mRNA) iyonanalizleri PON-1 mRNA nın en fazla karaciğerde, daha sonra da böbrek ve kolonda eksprese olduğunu saptamıştır (95). PON-1 HDL ye hidrofobik N-terminal ile fosfolipid bağı ile ve apoA bağlantısıyla tutunmaktadır. HDL PON-1 in tüm vücutta dağılımını kolaylaştırmaktadır. HDL ye bağlı PON-1 oksidatif strese karşı korunmada etkilidir. PON-1 HDL bağlantılı antioksidan bir enzim olarak insan serumunda LDL

kolesterolün oksidasyonunu inhibe etmekte ve fosfolipid oksidasyonunu limitleyerek serbest radikallere karşı koruma sağlamaktadır (89). PON-1 in oksidatif ortamlarda aktivitesini kaybettiği de yapılan pek çok araştırmada ortaya konulmuştur (15, 89).

Atheroskleroz ve oksidatif stresin iskemik kolit patogenezindeki rollerinden yola çıkarak, Unal ve ark deneysel bir modelde PON-1 aktivitesini araştırmışlar; hem doku hem de serumda PON-1 aktivitesinde belirgin azalma tespit etmişlerdir (89). Aynı yayında, bir oksidatif stres göstergesi olarak MDA ile birlikte iskemik kolitli sıçan serumunda total kolesterol ve LDL de yükselme belirgin olmuş, HDL ise PON-1 e paralel olarak düşmüştür. Yazarların başka bir çalışmasında da deneysel pankreatit oluşturdukları sıçanlarda benzer şekilde serum HDL ve PON-1 seviyelerinde düşme gösterilmiş; akut pankreatit oluşturan hayvanların serumlarında kolesterol, LDL ve MDA seviyeleri ise yüksek bulunmuştur (15).

İskemik kolit ve akut pankreatit deneysel modellerindeki bu bulgular koroner arter hastalığı ve diyabet gibi inflamasyon ve iskeminin tetiklendiği diğer hastalık modellerinde de gösterilmektedir. Tüm bu bulgular ışığı altında inflamasyon veya iskemi ortamlarında oksidatif stresin artışı ile birlikte HDL-PON-1 antioksidan mekanizmanın bozulduğu veya tüketildiği hipoteze edilebilir. Serum total kolesterol oranının artışı ve LDL kolesteroldeki yükselme de bu hipotezi destekler nitelikte görünmektedir.

HASTALAR VE METOD

Çalışmamıza, Haziran 2017-Eylül 2017 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne akut pankreatit tanısıyla yatırılan ve takip edilen 18 yaş üzerindeki tüm yetişkin hastalar dahil edildi. Tüm veriler prospektif olarak toplanarak değerlendirildi. Çalışma için gerekli formlar doldurulmak suretiyle Hastane Etik Kurul onayı için başvuruda bulunuldu ve 23.05.2017/11430 no ile gerekli onay alındı. Demografik veriler, semptom ve bulgular, teşhis ve tedavi izleminde kullanılan radyolojik ve biyokimyasal datalar, klinik gidişat ve elde edilen sonuçlar kaydedildi.

Kliniğimizde rutin olarak bakılan biyokimyasal parametrelere (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri) ek olarak tüm hastalarda amilaz, lipaz, glukoz, BUN, kreatinin, LDH, kalsiyum, lipid profili (HDL, LDL, VLDL, trigliserid, total kolesterol) ve C-reaktif protein (CRP) de değerlendirildi. Akut pankreatit tanısıyla yatırılan tüm hastalarda yatış sırasında (0. gün), takibin 3. günü ve 10. gün (taburcu olurken veya taburcu edildikten sonra poliklinikte) hastanemiz Biyokimya laboratuvarında değerlendirilmek üzere kan alınırken, hastalardan ayrıca İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF), Biyokimya Anabilim Dalı' na gönderilmek üzere ekstra tüp ile de kan alındı (kuru/sarı tüp, 20 cc). Ekstra tüplerde alınan tam kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve biyokimyasal analizler yapılana kadar -80 °C' de hastanemiz Biyokimya laboratuvarı' nda saklanarak toplu olarak CTF Biyokimya laboratuvarı' na ulaştırıldı ve orada da -80 C' de depolanıp çalışma için kullanıldı.

CTF de oksidatif stres parametreleri olan SOD (superoxide dismutase), MDA (malonil dialdehid) ve PON-1 serumda manuel olarak bakılırken TAC (total antioksidan kapasite) ölçümü için hazır kit kullanıldı. Hastanemizde bakılan diğer rutin biyokimyasal parametrelerin incelenmesi kuru tüpe alınan kanla Architect C16000, hemogram tetkikleri ise EDTA'lı tüpe alınarak Cell-Dyn 3700 otoanalizör ile çalışıldı ve sonuçlar Form AP ye kayıt edildi.

FORM AP

Hasta adı soyadı ve HIS numarası:

Yatış tarihi:

Cinsiyet ve Yaş:

Taburcu tarihi:

Muhtemel etioloji:

USG (T.Kese?):

MR/MRCP (varsa):

BT raporu (yatış):

BALTHAZAR/CTSI skoru:

BT raporu (3. Gün/varsaa):

BALTHAZAR/CTSI skoru:

BT raporu (10. Gün/ Poliklinik):

BALTHAZAR/CTSI skoru:

Laboratuar değerleri (Gün 0):

RANSON değeri:

Htc: WBC: Plt: Amilaz: Kalsiyum: ALT: AST: ALP:

Glukoz: LDH: BUN: Cr: CRP: T.Kol: TAG: LDL: HDL:

VLDL: T. Bil: D. Bil: Kan gazı:

PON-1: SOD: MDA: TAC:

Laboratuar değerleri (Gün 3):

RANSON değeri:

Htc: WBC: Plt: Amilaz: Kalsiyum: ALT: AST: ALP:

Glukoz: LDH: BUN: Cr: CRP: T.Kol: TAG: LDL: HDL:

VLDL: T. Bil: D. Bil: Kan gazı:

PON-1: SOD: MDA: TAC:

Laboratuar değerleri (Gün 10):

RANSON değeri:

Htc: WBC: Plt: Amilaz: Kalsiyum: ALT: AST: ALP:

Glukoz: LDH: BUN: Cr: CRP: T.Kol: TAG: LDL: HDL:

VLDL: T. Bil: D. Bil: Kan gazı:

PON-1: SOD: MDA: TAC:

Form AP. CTSI: computed tomography severity index, SOD: superoxide dismutase, MDA: malonyl dialdehyde, TAC: total antioxidant capacity

Kliniğimizde rutin olarak hesaplanan Ranson değerleri not alınırken, yapılan batın ultrasonografisi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) rapor sonuçları da dosyalandı. Her hastanın dosyasına yatış anında çalışma protokolümüzü özetleyen form (Form AP) en üst tarafa iliştirilerek, hasta taburcu olurken bu formun kesinlikle tam olarak doldurulduğuna emin olundu. Hasta taburcu edilirken Form AP ana dosyadan koparılarak elde edilen tüm veriler bir araya getirildi.

Paraoxonase-1 (PON-1) aktivite ölçümü

PON-1 aktivitesi sentetik paraoxon (O,O-diethyl-O-p-nitrophenyl phosphate, Sigma Co, London, UK) substrakt olarak kullanılarak ölçüldü. PON-1 aktivitesi, 25 °C' de substratın başlangıçta p-nitrofenole hidroliz hızı 100 mM tris-HCl tampon çözeltisinde (2 mM paraoxon, 2 mM CaCl₂ ve 20 µL plazma karışımı, p=8.0) 412 nm' de aborbansın okunmasıyla ölçüldü (95, 96). Enzim aktivitesi E412 p-nitrofenol (18.290 per M/cm) de değerlendirildi ve U/mL olarak gösterildi.

Malonyl dialdehyde (MDA) ölçümü

Plazma MDA konsantrasyonu, tiobarbitürik asid reaktif maddeler (TBARS) olarak, Buege ve Aust' un modifiye metodu ile belilendi (97). 1 cc plazma 2 cc % 15' lik w/v trikloroasetik asid, % 0.375' lik w/v tiobarbitürik asid ve 0.25 N hidroklorik asid solüsyonuyla karıştırıldı. Karışım kaynayan suda 30 dakika bekletildi. Soğutulduktan sonra, 10 dakika boyunca 1000 g' de sentrifüje edilerek dibe çöken presipitat ayrıldı. Abzorbans 535 nm' de ölçüldü ve TBARS konsantrasyonu $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ molar abzorbivite sabiti kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar plazma MDA (TBARS) µM/L olarak kaydedildi.

Superoxide dismutase (SOD) ölçümü

SOD aktivitesi Sun ve ark.'nın modifiye ettiği ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksidin nitro blue tetrazolium (NBT)'u indirgemesi ve renkli formazonlar oluşturması esasına dayanan metodla hesaplandı (98). Sonuçlar U/mL cinsinden kaydedildi.

Total antioksidant kapasite (TAC) ölçümü

Serum TAC düzeyleri spektrofotometrik ticari kit (CAYMAN chemical, antioxidant assay kit, Michigan, USA) ile ölçülerek mM/L olarak kaydedildi.

Akut pankreatit tanısı hikaye, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve tipik radyolojik bulgular eşliğinde konuldu. Serum amilaz ve lipaz değerinin normalin üç katı artmış olması akut pankreatit için anlamlı olarak kabul edildi. Tüm hastalarda Ranson kriterleri değerlendirilerek 3 ten az pozitif kriter hafif pankreatit; 6 dan fazla pozitif kriter ise ağır pankreatit olarak kabul edildi. Tanıyı doğrulamak ve etiyolojiyi ortaya koymak amaçlı acil serviste yapılan batın USG ile BT bulguları değerlendirildi. Pankreatik ödem, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve pankreas parankim ekusunun azalması ve heterojenitesi pankreatiti destekleyen batın USG bulguları olarak kabul edilirken USG nin en önemli görevi safra kesesi ve kanallarının değerlendirilmesi ve kalkül varlığının araştırılması idi. Pankreasın görüntülenmesinde ve klinik korrelasyonun ortaya konmasında primer radyolojik görüntüleme yöntemi olarak ise batın BT kullanıldı.

Her hasta için Balthazar skoru ve pankreatik nekroz skalası değerlendirilerek computed tomography severity index (CTSI, BT şiddet skoru) hesaplandı. Normal pankreas (0 puan), pankreas boyutlarında artış (1 puan), pankreas dokusu ve peripankreatik yağlı dokuda inflamatuvar değişiklikler (2 puan), düzensiz sınırlı tek sıvı kolleksiyonu (3 puan) ve düzensiz sınırlı 2 yada daha fazla sıvı kolleksiyonu (4 puan) olarak hesaplanırken pankreatik nekroz skalası da, sırasıyla; yok (0 puan), < %30 (2 puan), %30-50 (4 puan) ve > %50 (6 puan) olarak eklenerek CTSI pankreatit şiddeti hafif (0-3), orta (4-6) ve ağır (7-10) pankreatit şeklinde derecelendirildi.

Hastalığın klinik şiddeti ise 2013 yılında revize edilen Atlanta kriterleri göz önüne alınarak 3 grup olarak standardize edildi; hafif akut pankreatit (lokal komplikasyon-sıvı kolleksiyonu yada nekroz-yok, organ yetmezliği yok), orta şiddette akut pankreatit (lokal komplikasyon ve/veya pankreatik/peripankreatik sıvı kolleksiyonu/nekroz-steril/infekte- varlığı, <48 saat geçici organ yetmezliği), ağır akut pankreatit (48 saatten uzun organ yetmezliği).

Hastalara rutin olarak kliniğimizin akut pankreatit tedavi protokolü uygulandı. Radyolojik olarak ana safra kanalında kalkül düşünülen bilirubini yüksek hastalarda çekilen magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) sonrası gerektiğinde endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) yapılmakla birlikte; bu hasta grubunun klinik sonuç korrelasyonu çalışma dışında tutuldu. Tüm hastaların hastanede kalış süreleri gün olarak hesaplandı.

Araştırmada elde edilen tüm laboratuvar değerleri Excel (Microsoft 2010, USA) dosyasına aktarıldı. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kontrol grubu oluşturulmadan her hasta için 0.gün, 3.gün ve 10.gün verilerinin kendi içinde karşılaştırılması Friedman testi ile, alt grup karşılaştırmaları ise Wilcoxon İşaret testi kullanılarak yapıldı. Korrelasyonlar için Spearman korrelasyon analizi kullanıldı. Veriler ortalama değer ve standart deviasyon (+SD) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Akut pankreatit tanısıyla kliniğimizde yatırılarak takip ve tedavi edilen toplam 25 hastanın 14 ü kadın (% 56), 11 i erkek (% 44) idi. Hastaların yaş ortalaması 51.4 (range 24- 81) olarak hesaplandı. En sık görülen semptomlar; sırasıyla, karın ağrısı (n=24, hasta, % 96), bulantı (n=18, % 72) ve kusma (n=9, % 36) idi. Tüm hastalara kliniğe yatış anında batın USG ve BT uygulandı. Bilirubin yüksekliği belirgin olan ve klinik takipte düşmeyen hastalarla radyolojik olarak koledokta kalkülden şüphelenilen hastalarda (n=6, % 24) biliopankreatik kanallar ayrıca MRCP ile değerlendirilerek, 4 hastaya (% 16) yatışı sırasında ERCP uygulandı (Tablo 1). Klinik etiyojisi irdelendiğinde; hastaların 19 unda (% 76) bilier nedenler, 1 inde (% 4) alkolizm ortaya konulurken, kalan 5 hasta (% 20) idiopatik olarak değerlendirildi. En sık eşlik eden komorbid hastalıklar; hipertansiyon (n=13, % 52), diyabet (n=11, % 44) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA, n=3, % 12) olarak kaydedildi.

Her hasta için Balthazar skoru ve pankreatik nekroz skalası değerlendirilerek elde edilen computed tomography severity index (CTSI, BT şiddet skoru) hesaplandığında, hastaların büyük kısmı (n=18, % 72) hafif şiddette akut pankreatit (0-3 puan) olarak derecelendirilirken; 6 hasta (% 24) orta şiddette (4-6 puan), 1 hasta ise (% 4) ağır (7-10 puan) pankreatit olarak sınıflandı. Hastalığın klinik şiddeti ise 2013 yılında revize edilen Atlanta kriterleri göz önüne alınarak 3 grup olarak standardize edildi; hafif akut pankreatit (lokal komplikasyon-sıvı kolleksiyonu yada nekroz-yok, organ yetmezliği yok, n=16, % 64), orta şiddette akut pankreatit (lokal komplikasyon ve/veya pankreatik/peripankreatik sıvı kolleksiyonu/nekroz-steril/infekte- varlığı, <48 saat geçici organ yetmezliği, n=7, % 28), ağır akut pankreatit (48 saatten uzun organ yetmezliği, n=2, % 8). Klinik gidişattan çok mortalite prediksyonunda kullandığımız Ranson kriterleri ise hastalarımızda sırasıyla; 0-2 puan (n=15, % 60), 3-4 puan (n=6, %24), 5-6 puan (n=4, % 16) olarak hesaplanırlar 7-11 puan alan hastamız yoktu. Bulgular Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1. Akut pankreatit nedeniyle yatırılan ve takip edilen 25 hastamızın demografik veri ve semptomları ile radyolojik ve klinik sınıflamalarının özeti

Demografi, semptom, radyolojik ve		
Klinik sınıflama	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	14	56
Erkek	11	44
Yaş (yıl)	51.4	-
Semptomlar		
Karın ağrısı	24	96
Bulantı	18	72
Kusma	9	36
Etiyoloji		
Bilier	19	76
Alkol	1	4
İdiopatik	5	20
Radyolojik görüntüleme		
USG	25	100
BT	25	100
MRCP	6	24
Ranson skorlaması		
0-2 puan	15	60
3-4 puan	6	24
5-6 puan	4	16
7-11 puan	0	0
CTSI		
Hafif (0-3p)	18	72
Orta (4-6p)	6	24
Ağır (7-10p)	1	4
Atlanta klinik şiddet skoru		
Hafif	16	64
Orta	7	28
Ağır	2	8
ERCP	4	16
Erken kolesistektomi	12	48

CTSI: computed tomography severity index

Safra taşı olduğu saptanan, klinik olarak hafif pankreatit geçiren, bilirubin seviyeleri normal seyreden ve komorbiditesi sorun teşkil etmeyen hastalara (n=12, % 48) taburcu edilmeden laparoskopik kolesistektomi ameliyatı uygulandı. Hastanede yatış süreleri ortalama 6 gün (range, 3-14) idi. Hiçbir hastada mortalite görülmedi.

Hastaların biyokimya verileri incelendiğinde; hastaneye yatış anında (0.gün), 3.gün ve 10.gün olarak bakılan hemogram ve geniş biyokimya sonuçlarında istatistiksel olarak belirgin farklılıklar görüldü. Tedavinin başlamasıyla birlikte kan lökosit değerlerinin 3.günden itibaren anlamlı olarak düşerek normal sınırlarına gerilediği (p<0.001), başlangıçta alt sınırlarda seyreden hematokrit değerlerinin ise anlamlı bir şekilde yükselme eğiliminde olduğu saptandı (Tablo 2). Platelet değerlerinin ise 0. ve 3.günler arasında anlamlı olarak değişmediği (p>0.05), 10.günde alınan kanlarda ise istatistiksel olarak belirgin yükselme gösterdiği görüldü.

Tablo 2. Akut pankreatit seyrinde hemogram değerlerindeki değişim

Parametreler	0.gün	3.gün	10.gün
Hct (ref.34.8-45 %)	35.39±4.17	37.50±5.20 ^{a3}	39.94±5.25 ^{b3,c2}
WBC (ref.3.900-11.700/mm ³)	13.61±3.96	10.19±3.92 ^{a3}	8.57±3.33 ^{b3,c3}
Platelet (ref.172.000-440.000/mm ³)	229.12±88.4	240.41±89.58	292.20±117.40 ^{b3,c2}

a.0.gün ile 3.gün karşılaştırılması, b.0.gün ile 10.gün karşılaştırılması, c.3.gün ile 10.gün karşılaştırılması, 1.p<0.05, 2.p<0.01, 3.p<0.001, Hct:hematokrit, WBC:beyaz kan hücresi

Serum kalsiyum düzeyleri ortalama olarak normal değerler arasında kalmakla birlikte; yatış anında normalin alt sınırlarında seyrederken, tedavinin başlamasıyla birlikte yükseldiği, kan şekerinin ise tam tersine 3.gün düşme eğilimine girerken, tedavinin 10.gününde normal değerlere yaklaştığı tespit edildi (p<0.001, Tablo 3). 0.gün oldukça yüksek bulunan karaciğer enzimlerinin (ALT, AST, ALP, bilirubinler) de genel olarak 3.gün düşme eğilimine girdikleri, 10.gün ise istatistiksel olarak ileri düzeyde normal değerlerine yaklaştıkları not edildi. Aynı şekilde, serum amilaz, lipaz ve CRP değerlerindeki azalma da 0.gün, 3.gün ve 10.gün değerleri karşılaştırıldığında, her biri için, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (her biri, p<0.001, Tablo 3).

Tablo 3. Akut pankreatitli hastalarda biyokimya değerlerinin özeti

Parametreler	0.gün	3.gün	10.gün
Kalsiyum (ref.8.4-10.2 mg/dL)	8.49±0.35	8.75±0.45 ^{a3}	8.96±0.36 ^{b3,c2}
Glukoz (ref.70-105 mg/dL)	176.12±97.21	142.50±68.24 ^{a3}	111.54±33.70 ^{b3,c3}
LDH (ref.125-220 U/L)	452.50±174.91	302.20±130.28 ^{a3}	216.66±98.12 ^{b3,c3}
ALT (ref.0-55 U/L)	376.66±198.25	250.54±163.47 ^{a3}	125.87±89.15 ^{b3,c3}
AST (ref.5-34 U/L)	417.08±249.64	215.58±147.95 ^{a3}	102.58±65.92 ^{b3,c3}
ALP (ref.25-100 U/L)	291.75±149.63	205.62±114.74 ^{a3}	129.04±69.55 ^{b3,c3}
T. bil (ref.0.2-1.2 mg/dL)	2.77±1.86	1.65±0.95 ^{a3}	0.92±0.49 ^{b3,c3}
D. bil (ref.0-0.5 mg/dL)	1.53±1.20	1.15±0.68	0.61±0.31 ^{b3,c3}
BUN (ref.21-43 mg/dL)	41.04±14.61	33.79±13.01 ^{a3}	29.70±13.87 ^{b3,c3}
Kreatinin (ref.0.5-1.1 mg/dL)	1.65±0.95	1.17±0.55 ^{a3}	0.90±0.37 ^{b3,c3}
Amilaz (ref.20-160 U/L)	2110.79±1718.15	996.29±950.10 ^{a3}	202.75±197.11 ^{b3,c3}
Lipaz (ref.8-78 U/L)	1507.83±1380.46	789.58±743.36 ^{a3}	181.45±177.11 ^{b3,c3}
CRP (ref.0-0.5 mg/dL)	12.05±5.98	7.27±4.43 ^{a3}	3.29±2.90 ^{b3,c3}

a.0.gün ile 3.gün karşılaştırılması, b.0.gün ile 10.gün karşılaştırılması, c.3.gün ile 10.gün karşılaştırılması, 1.p<0.05, 2.p<0.01, 3.p<0.001; LDH:laktat dehidrogenaz, ALT:alanin aminotransferaz, AST:aspartat aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, T. bil:total bilirubin, D. bil:direkt bilirubin, BUN: kandaki üre azotu

Genel olarak Tablo 2 ve Tablo 3' te özetlenen biyokimyasal veriler hastalarımızın klinik tablosu ile karşılaştırıldığında; hastaneye kabul anında bakılan Ranson kriterlerinden özellikle serum LDH (ortalama 452.50±174.91) ve AST (ortalama 417.08±249.64) değerleri ile puan alındığını; bakılan diğer kriterlerin ve 48.saat puanlarının, bizim hasta serimiz için, toplam hesaplamada önemli bir katkısının bulunmadığı saptandı.

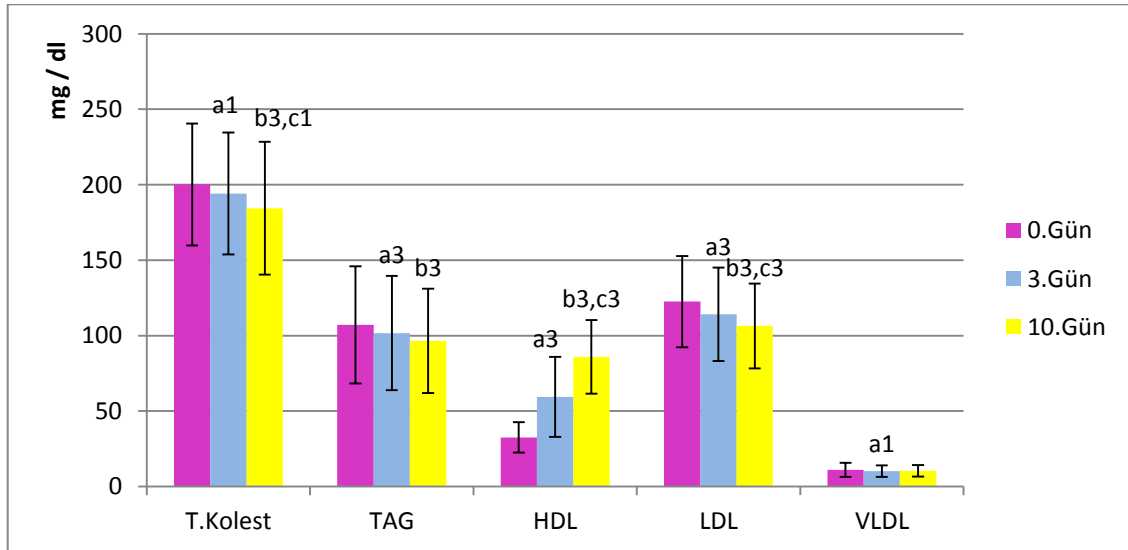
Lipid profili incelendiğinde; en anlamlı değişimin HDL değerlerindeki ileri derece anlamlı yükselme olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Lipid profili

Parametreler	0.gün	3.gün	10.gün
T. kolesterol (ref.<200 mg/dL)	200.20±40.40	194.16±40.33 ^{a1}	184.41±44.10 ^{b3,c1}
TAG (ref.<150 mg/dL)	107.04±38.83	101.66±37.87 ^{a3}	96.58±34.55 ^{b3}
HDL (ref.40-60 mg/dL)	32.50±10.10	59.37±26.44 ^{a3}	86.01±24.39 ^{b3,c3}
LDL (ref.100-130 mg/dL)	122.54±30.23	114.12±30.94 ^{a3}	106.41±28.07 ^{b3,c1}
VLDL (ref.40-60 mg/dL)	11.01±4.60	10.15±3.84 ^{a1}	10.39±3.76

a.0.gün ile 3.gün karşılaştırılması, b.0.gün ile 10.gün karşılaştırılması, c.3.gün ile 10.gün karşılaştırılması, 1.p<0.05, 2.p<0.01, 3.p<0.001,T. kolesterol:total kolesterol, TAG:trigliserid, HDL:high density lipoprotein, LDL:low density lipoprotein, VLDL:very low density lipoprotein

Hasta grubumuzda; total kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri normal referans aralığında kalmakla birlikte 3. ve 10.günlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme eğilimi göstermekte iken VLDL değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0.05). Bununla birlikte, HDL seviyesi ileri düzeyde anlamlı olarak yükselme eğiliminde olup 10.gün değeri normal referans aralığının çok üzerinde bulundu (p<0.001, Tablo 4, Grafik 1).

**Grafik 1.** Lipid profili

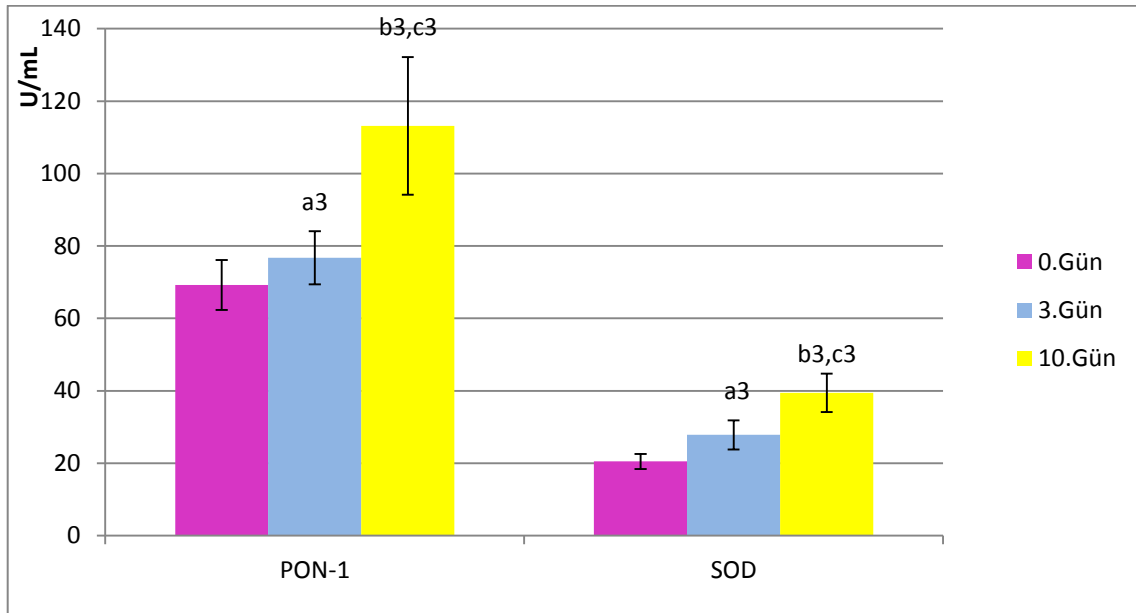
Paraoxonase ve oksidatif stres parametreleri olan MDA, SOD ve TAC değerlerinin serumdaki değişimleri Tablo 5' te gösterilmiştir.

Tablo 5. Akut pankreatitte PON-1 ve oksidatif stres parametreleri

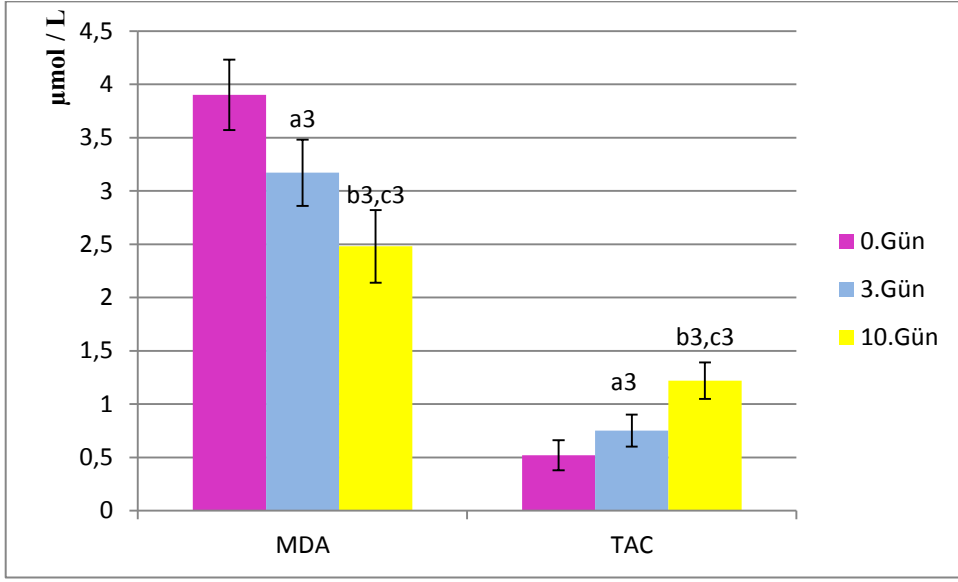
Parametreler	0.gün	3.gün	10.gün
PON-1 (U/mL)	69.23±6.87	76.72±7.36 ^{a3}	113.15±18.97 ^{b3,c3}
MDA (µM/L)	3.90±0.33	3.17±0.31 ^{a3}	2.48±0.34 ^{b3,c3}
SOD (U/mL)	20.49±2.09	27.82±4.04 ^{a3}	39.46±5.31 ^{b3,c3}
TAC (mM/L)	0.52±0.14	0.75±0.15 ^{a3}	1.22±0.17 ^{b3,c3}

a.0.gün ile 3.gün karşılaştırılması, b.0.gün ile 10.gün karşılaştırılması, c.3.gün ile 10.gün karşılaştırılması, 1.p<0.05, 2.p<0.01, 3.p<0.001, PON-1:paraoxonase, MDA: malonyl dialdehid, SOD: superoxid dismutaz, TAC:total antioksidant capacity

Akut pankreatitli hastalarımızda, PON-1 değerleri hastaneye yatış anında ortalama 69.23±6.87 U/mL düzeyinde saptanırken, 3.gün 76.72±7.36 U/mL seviyesine çıkmış, 10.gün ise 113.15±18.97 U/mL düzeyinde ölçülmüştür. Bu artış istatistiksel olarak ileri dercede anlamlıdır (p<0.001). Serum SOD düzeyi PON-1 seviyesine paralel şekilde yükselirken MDA düzeyi belirgin bir azalma göstermiştir. Total antioksidant kapasite ise tedavi ile birlikte anlamlı oranda artmıştır (p<0.001, Grafik 2 ve 3).

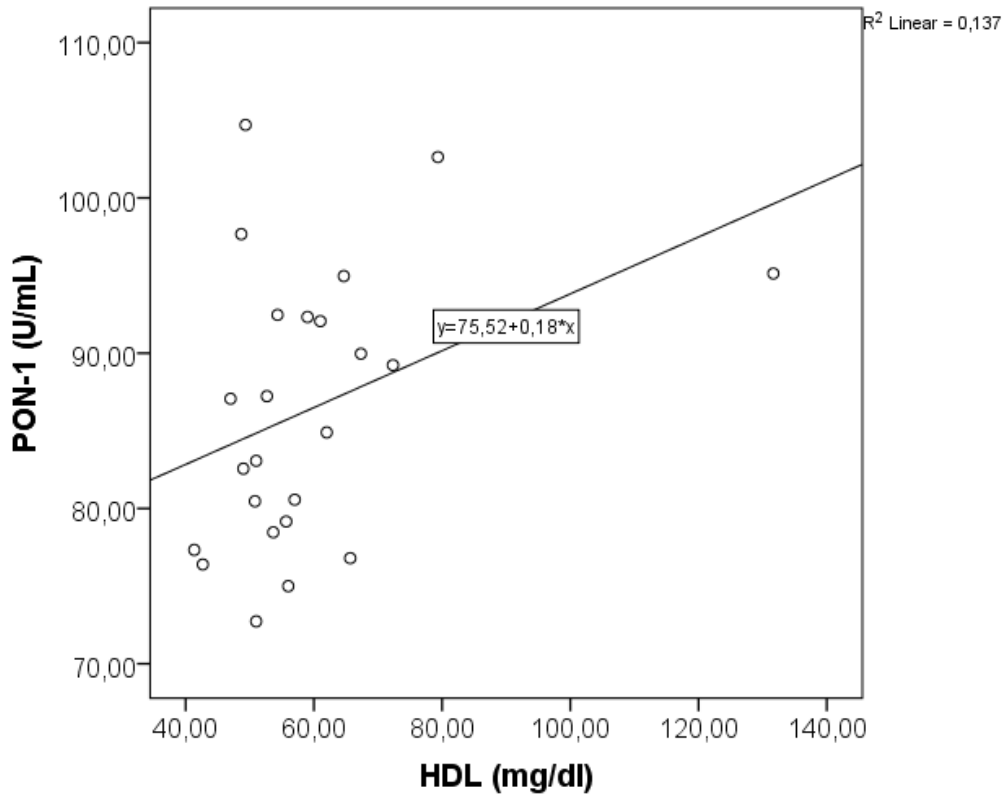


Grafik 2. Akut pankreatitli hastalarda düşük düzeyde görülen PON-1 ve SOD değerlerinde tedavi sonrası anlamlı yükselme.

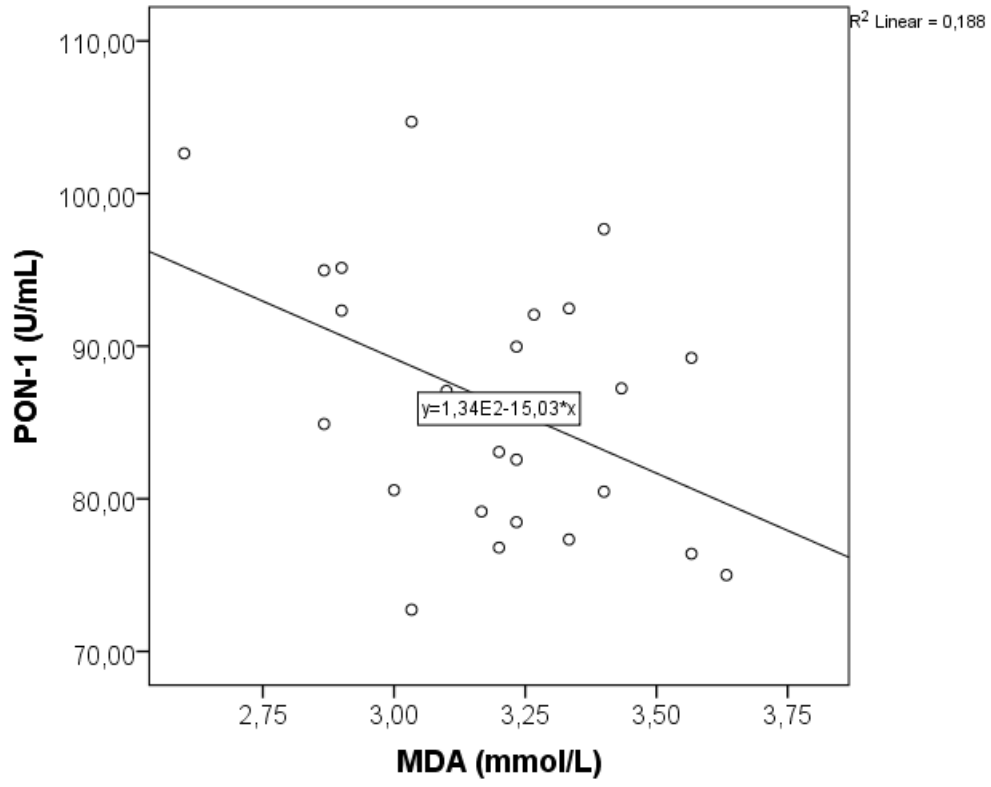


Grafik 3. Serum MDA seviyesinde azalma ve TAC artışı

Serum PON-1 ve HDL değerleri arasındaki pozitif korrelasyon Spearman tekniği ile Grafik 4' te gösterilmiştir. PON-1 yükselirken MDA değerindeki belirgin düşme ise Grafik 5' te özetlenmiştir.



Grafik 4. PON-1 ve HDL korrelasyonu



Grafik 5. PON-1 ve MDA arasındaki negatif korrelasyon

TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreas, peripankreatik dokular ve daha uzak organ sistemlerini de etkileyebilen inflamatuvar bir hastalıktır (1-3). Hastalık hafif ödematöz pankreatitten ağır bir klinikle seyreden nekrotizan pankreatite kadar farklı şiddette patolojik değişikliklerle seyredebilir (3). Bu nedenle hastalığın prognozu oldukça değişken olabilmektedir. Olguların %85-90' ında ödematöz interstisyel enflamasyonun neden olduğu hafif ve kendini sınırlayan pankreatit atağı, %10-15' inde ise ağır pankreatit hastalığı gelişmektedir (5). Şiddetli pankreatitte mortalitesi yüksek lokal veya sistemik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Akut pankreatit olgularının % 80' inde etiyolojik ajan olarak safra taşları ve alkol sorumlu tutulmaktadır (3-5). Bunun dışında, travma, duktal tıkanıklık, infeksiyonlar, hiperlipidemi ve hiperkalsemi gibi metabolik bozukluklar, iskemi, çeşitli ilaçlar ve zehirler de etiyolojik nedenler arasındadır (30-34). Sebebin ortaya konamadığı durumlarda ise idiyopatik pankreatit tanımlaması yapılmaktadır. Hastalığın en sık görülen iki nedeninin birbirlerine göreceli oranları hasta popülasyonuna göre değişebilmektedir. Batılı toplumlarda alkolizm daha yüksek oranlarda iken ülkemizde akut pankreatitin önde gelen nedeni safra taşları ve bilier patoloji olmaktadır (6).

Bizim çalışmamızda, etiyolojik etken olarak ilk sırada bilier patoloji yer alırken (% 76), ikinci sıklıkta idiyopatik patoloji (% 20) bulunmaktadır. Alkol, sadece bir olgumuzda etiyolojik etken olarak suçlanabilmiştir (%4). Günümüzde revize edilerek sıklıkla kullanıma girmiş olan modern evreleme sistemleri sayesinde, hastalığın klinik şiddeti ve prognozu daha objektif olarak ortaya konabilmektedir. Bizim hastalarımızda görülen hafif ve orta şiddette hastalık oranı sırasıyla % 64 ve % 28 olarak bulunurken (toplam % 92); ağır akut pankreatit tablosu % 8 olgumuzda gelişmiştir. Bu oranlar güncel dünya literatüründe verilen oranlarla uyumlu bulunmuştur.

Pankreatik enflamasyonun oluşmasında pankreasın proteolitik enzimlerin rol oynadığı bilinse de inaktif formdaki bu enzimlerin pankreas dokusu içinde hangi mekanizmalarla aktive oldukları halen tartışma konusudur. Pankreasın asiner hücrelerinde yer alan inaktif tripsinojenin değişik mekanizmalarla aktif form olan tripsine dönüşmesi pankreasın diğer proteolitik enzimlerini (proelastaz, kimotripsinojen ve fosfolipaz), kinin-kallikrein, kompleman ve fibrinolizis gibi sistemlerini aktifleştirerek hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan lokal ve sistemik bulguların oluşmasına neden olmaktadır (3, 35).

Safra taşları ile pankreatit arasındaki ilişki iyi bilinse de, safra taşlarının akut pankreatiti başlatma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Opie tarafından ortaya atılan ortak kanal teorisi günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır (17). Bu teoriye göre taşlar ortak kanalın distaline yerleşerek geçici olarak tıkanma oluşturmakta ve pankreatik kanala safra reflüsünün oluşması ve safranin pankreatik enzimleri aktif forma dönüştürmesi, ya da doğrudan pankreas hücrelerine etki etmesinin pankreatite yol açtığı ileri sürülmektedir. Biliyer pankreatit hikayesi olan hastalarda yapılan kolanjiyografik incelemelerde hastaların %90' ında ortak kanal saptanırken pankreatit hikayesi bulunmayan safra taşı hastalarında bu oran %20 olarak bildirilmiştir (24). Biliyer pankreatitin gelişmesi ile ilgili çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Bunlar safra kesesinde multipl ve küçük taşların varlığı, geniş sistik kanal, koledok taşı, koledok-Wirsung açısının geniş olması ve ortak kanal uzunluğunun 5 mm' den uzun olmasıdır (21-25). Bu faktörlerin hepsi pankreas kanalına safra reflüsünü kolaylaştıran durumlardır.

Bizim serimizde, rutin olarak hastalarımızın tümüne uygulanan batın USG ile safra taşı varlığı en baştan araştırılmış; klinik olarak hafif pankreatit geçiren, bilirubin düzeyleri normal seyreden ve komorbiditesi sorun teşkil etmeyen hastalara (% 48); taburcu edilmeden kolesistektomi ameliyatı uygulanmış ve ana etkenin ortadan kaldırılması yoluna gidilerek yeni bir pankreatit atağı ile rehospitalizasyonun önüne geçilmeye çalışılmıştır. Bununla birlikte, bilirubin yüksekliği olan ve klinik takipte gerilemeyen hastalarla radyolojik olarak koledok patolojisinden şüphelenilen olgularda (% 24)

biliopankreatik kanallar ayrıca MRCP ile değerlendirilmiş; toplam hastaların % 16' sına yatış esnasında ERCP işlemi uygulanmıştır.

Alkole bağlı pankreatit patogenezinde ise pankreas hipersekresyonu, pankreas kanalında protein tıkağların oluşumu ve pankreas iskemisi rol oynamaktadır (26-29). Alkolün hangi mekanizmayla akut pankreatite neden olduğu kesin olarak bilinmese de, kronik alkolizm ile hastalık arasında belirgin bir ilişki vardır; pankreatik sıvının ekstrasvazasyonu ve Oddi sfinkterinde gelişen parsiyel obstrüksiyonla pankreasın ekzojen salgısının artması, dolayısıyla pankreas kanalı içindeki basıncın artması ve sonuğta da makromoleküllere karşı duktal geğirgenliğin artması patogeneizde yer almaktadır. Alkol, bazı insanlarda geçici hipertrigliseridemiye neden olur ve pankreatik lipaz ve lipoprotein lipazının trigliseridlere etkisiyle sitotoksik serbest yağ asidleri ve lizolesitin oluşur (28). Sonuğta pankreatik asiner hücrelerde ve kapiller endotelinde kimyasal irritasyon gelişir. Ayrıca hayvan ęalıřmalarında serbest yağ asidlerinin pankreasa izole olarak perfüzyonunun pankreasta ödem ve hemorajiye neden olduğu gösterilmiştir (26).

Alkol, serbest oksijen radikallerinin (süperoksit ve hidroksil radikalleri) oluşmasına neden olabilir (6). Aşırı alkol alımı sistemik dolaşıma herhangi bir etki yapmaksızın pankreatik kan akımını azaltmaktadır. Pankreas iskemisi asiner hücrelerindeki inaktif ksantin dehidrogenazı aktif ksantin oksidaza dönüştürmekte ve bu enzim ęeřitli substratlara, özellikle de alkolün (etanol) oksidasyon ürünü olan asetaldehide etki ederek serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu maddeler hücre ve lizozomların membranlarındaki fosfolipidlere etki ederek lizozomal enzimlerin ağığa ęıkmasına, dolayısıyla da hücre bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Bu olay deneysel ęalıřmalarda serbest oksijen radikallerini yakalayan, süperoksit dismutaz, katalaz ve ksantin oksidaz inhibitörü allopürinol ile engellenebilmektedir (65).

Ünal ve ark tarafından, daha önce alkolle oluşturularak elde edilen deneysel pankreatit modelinde eser elementler ve leptin gibi pankreatit fizyopatogenezinde rol oynayabilecek pek ęok ajan ęalıřılmıř; etanolla oluşturulan bu pratik ve ucuz deneysel

model dünya literatürüne kazandırılmıştır (6, 15, 46, 99-104). Etanolün sıçanlarda biliopankreatik kanaldan enjeksiyonu ile oluşturulan bu modelde yukarıda geniş olarak anlatılmış olan mekanizmalar sonucu alkolün direk etkisi ve lipid peroksidasyon ürünleri ile pankreatit oluşturulmuş, sıçanların sakrifikasyon günü uzatıldıkça kronik pankreatit geliştiği de histopatolojik çalışmalar yapılarak ispatlanmıştır.

Akut pankreatitli hastalarda en sık görülen yakınma karın ağrısıdır (21). Ağrı epigastriumda hissedilir, kuşak tarzında künt olarak hissedilir ve daha çok sırtta vurur. Hastalarda bulantı ve kusma sıklıkla görülür. Paralitik ileus, sarılık, iştahsızlık ve ateş de hastalığın kliniğinde yer alabilir (35). Nekrotizan pankreatitte fasyal planlara kanama sonucu belin iki yanında (Grey-Turner bulgusu) ve göbek çevresinde (Cullen belirtisi) ekimozlara rastlanabilir (3, 21). Bunlar çok iyi bilinen ancak çok ender görülen klinik bulgulardır. Hastaların fizik muayenelerinde lokalize ya da genel karın hassasiyeti, abdominal distansiyon, ateş, taşikardi, hipotansiyon ile konfüzyon, psikoz ve koma gibi bulgular saptanabilir. Akut pankreatitte hastalığın şiddeti ile fizik muayene bulguları arasında her zaman paralellik olmayabilir. Şiddetli pankreatit atağı geçiren bir hastadaki fizik muayene bulguları, hafif pankreatit atağı geçiren bir diğerine göre daha silik olabilir (35). O nedenle klinik tablonun yanıltıcı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda akut pankreatit nedeniyle yatırılarak takip ve tedavi olgularda en sık rastlanan semptomun, yapılan pek çok çalışmayla uyumlu olarak, karın ağrısı olduğu (% 96); bunu sırasıyla bulantı (% 72) ve kusmanın (% 36) takip ettiği ortaya konmuştur. Günümüzde, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin erkenden kullanıma sokulması ve yakın klinik takip yapılması, literatürde de oldukça az olarak ifade edilen yukarıdaki bulguların ortaya çıkmamasıyla ve klinik gidişatın daha olumlu bir seyir göstermesiyle sonuçlanmakta; bu şekilde hastalık morbidite ve mortalitesini de belirgin olarak azaltmaktadır.

Akut pankreatitin gerek etyolojisinin araştırılmasında, gerekse de seyrinin takibinde kullanılan bazı biyokimyasal parametreler vardır. Bunlar, tam kan sayımı, ALT ve

AST, alkalen fosfataz, bilirubinler, glukoz, kan üre ve kreatinini, serum elektrolitleri, CRP ve tanısal değer taşıyan amilaz ve lipazdır. Bu tetkikler hastalığın takibinde hekime oldukça değerli bilgiler verirler. Mortalite riski hastalığın şiddeti ile alakalıdır. Hafif seyirli hastalıkta risk % 1 lerde iken orta derceli hastalıkta % 10 lara ulaşan bir mortalite söz konusu olabilmektedir (35). Kritik seyreden şiddetli olgularda ise mortalite oranları % 50 yi geçebilmektedir (3, 35). Son grupta yer alan kritik hastaların erken tanınması ve bu konularda yüksek hasta volümü ile tecrübesini artırmış uzmanlık merkezlerinde takibi önem arz eder. Hastalık risk tanımlaması Ranson kriterleri gibi objektif skorlama sistemlerine dayanmalıdır. Klinik ve biyokimyasal parametreler ilk 48 saatte toplanarak 3 ve daha fazla pozitif kriter saptanması tahmini olarak ciddi bir duruma işaret eder. Hastaneye yatışı takiben 24 saat içindeki serum CRP düzeyi 150 mg/dL üzerindeki hastalar da ranson skorlamasına benzer şekilde ciddi kabul edilir (3).

Çalışmamızda da klinik gidişattan çok mortalite prediksyonunda kullandığımız Ranson kriterleri tüm hastalarımızda yatış anında ve 48. saatte hesaplanmıştır. Bizim serimizde sırasıyla; 0-2 puan (n=15, % 60), 3-4 puan (n=6, %24), 5-6 puan (n=4, % 16) olarak hesaplanırken 7-11 puan alan hastamız bulunmamaktadır. Bu bulgular hastalarımızın klinik seyirlerini takip ettiğimiz objektif skorlama ve dereceleme sistemleri ile karşılaştırıldığında pozitif korrelasyon görülmektedir.

Hastalarımızda, en önemli akut pankreatit nedeni olarak ortaya konan safra taşına bağlı Ranson kriterleri, kabul anında ve 48. saatte hesaplanmış; kabul anında yaşın 70 üzerinde bulunması, lökosit değerinin $18.000/mm^3$ ü aşması, kan glukozunun 220 mg/dL' yi geçmesi ve serum LDH ve AST değerlerinin sırasıyla 400 IU/dL ve 250 IU/dL' nin üzerinde olması; 48. saatte ise 10 puandan fazla hematokrit düşüşü, 2mg/dL üzerinde BUN artışı ve serum kalsiyum değerinin 8 mg/dL' nin altına inmesi ile baz açığı ve sıvı sekestrasyonundaki değişimlerin puanlanmasıyla elde edilen skorlar belirlenmiş ve mortalite prediksyonu amacıyla kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda, hastaneye kabul anında bakılan Ranson kriterlerinden özellikle LDH (ortalama 452 U/L) ve AST (ortalama 417 U/L) değerleri ile puan alındığını; bakılan diğer kriterlerin ve 48. saat puanlarının, bizim hasta serimiz için, hesaplamada çok önemli bir katkısının bulunmadığı saptanmıştır.

Bu çalışmada, safra taşına bağlı akut pankreatit kliniği için dikkate alınan Ranson kriterleri baz alındığında; bizim hasta profilimizde yaş ortalaması 51.4 olarak bulunmuş, hastaneye yatış anında ortalama lökosit değerleri ise $13.610/mm^3$ olarak hesaplanmıştır. Aynı şekilde, kabul anında kan glukoz seviyesi, bizim olgularımızda, ortalama 176 mg/dL olarak not edilmiştir. 48 saat sonra yapılan değerlendirmelerde de, bizim hasta grubumuzda hematokrit değerlerinin kabul anında ortalama % 35.39 iken 48. saatte % 39.94' e yükseldiği; kan üre nitrojen seviyesinin ise başlangıçta 41.04 mg/dL' den 48. saatte 29.7 mg/dL düzeyine indiği; serum kalsiyum miktarının ise ortalama 8.49 mg/dL iken 8.96 mg/dL düzeyine geldiği görülmüş; bu üç kriterin de kendi normal referans değerleri içerisinde değişiklik gösterdiği not edilmiştir.

Diğer biyokimyasal veriler incelendiğinde ise, çalışmamızda bakılan ve 0. gün yüksek bulunan karaciğer enzimlerinin (ALT, AST, bilirubinler) 3. gün düşme eğilimine girdikleri, 10. gün ise normal değerlerine yaklaştıkları görülmüştür. Benzer şekilde, serum amilaz, lipaz ve CRP değerlerindeki azalma da 0. gün, 3. gün ve 10. gün değerleri karşılaştırıldığında, her biri için, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (her biri, $p<0.001$). Bu veriler, akut pankreatit biyokimyası takiplerinde zaten beklenen değişimleri teyit etmekte ve dünya literatürü ile paralellik göstermektedir.

Akut pankreatitin klinik takibinde oluşabilecek lokal komplikasyonların doğru ve zamanında tanınarak gerekli müdahalelerin yapılması büyük önem taşımaktadır. BT' den elde edilen bilgilerin standardizasyonu ve doğru yorumlanması açısından oluşturulan Balthazar sınıflaması ve CTSI (computed tomography severity index) bu noktada sıklıkla kullanılmaktadır (42). CTSI'nin iki bileşeni vardır: Balthazar skoru (0-4 puan) ve pankreatik nekroz (0-6 puan). Böylece minimum skor 0, maksimum skor 10 olacak şekilde hesaplama yapılır. Bu skorlara göre pankreatit; hafif (0-3 puan), orta (4-6 puan) ve ağır (7-10 puan) olarak sınıflanır. Mortalite ve komplikasyon oranları ise sırasıyla %3-8, %6-35 ve %17-92 dir.

Akut pankreatit şiddetinin doğru bir şekilde sınıflandırılması yada evrelendirilmesi, klinik kararların alınmasında, iletişimde ve çalışmaların yorumlanmasında önem arz etmektedir. Pankreatit şiddetinin çok geniş olan spektrumu ikili sınıflama olarak hafif yada ciddi tanımlamasıyla tam olarak ifade edilemeyebilir. Bunun yanında, hafif, orta, ciddi ve kritik tanımlamasıyla yapılan 4 lü sınıflama da kliniğin tam olarak yansıtılmasında yetersiz kalabilmekte ve bu konuda yeni araştırma ve sınıflamaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Klinik şiddetin anahtar bileşenleri lokal komplikasyonlar (yok, steril, enfekte) ve sistemik komplikasyonlar (yok, geçici organ yetmezliği veya sürekli organ yetmezliği) olarak özetlenebilir. Bu bakımdan dünyadaki pek çok klinikte kullanılan Atlanta sınıflamasından bahsetmek yerinde olacaktır. İlk olarak 1992 de Atlanta sempozyumunda tanımlanmış 2013 te revize edilmiştir (42). Bu sınıflama bilinen sınıflamalar gibi tek bir tablo veya skora sisteminden ibaret değildir. Akut pankreatitle ilgili farklı problemleri kendi aralarında sınıflar; hafif akut pankreatitte lokal komplikasyon (sıvı kolleksiyonu yada nekroz) ve organ yetmezliği yoktur, orta şiddetteki akut pankreatitte lokal komplikasyon ve/veya pankreatik- peripankreatik sıvı kolleksiyonu veya pankreatik-peripankreatik nekroz (steril, enfekte) yanında geçici organ yetmezliği (<48 saat) de bulunabilir. Ağır olgular ise 48 saatten uzun organ yetmezliği ile tarif edilir.

Bizim çalışmamızda, her hasta için Balthazar skoru ve pankreatik nekroz skalası değerlendirilerek elde edilen CTSI skorları hesaplandığında, hastaların büyük kısmı (n=18, % 72) hafif şiddette akut pankreatit (0-3 puan) olarak derecelendirilirken; 6 hasta (% 24) orta şiddette (4-6 puan), 1 hasta ise (% 4) ağır (7-10 puan) pankreatit olarak sınıflandı. Hastalığın klinik şiddeti ise Atlanta kriterleri göz önüne alınarak 3 grup olarak standardize edildi; hafif akut pankreatit (n=16, % 64), orta şiddette akut pankreatit (n=7, % 28) ve ağır akut pankreatit (n=2, % 8).

Yaptığımız çalışmada, hastalarımızın büyük kısmında ranson skorları 0-2 puan arasında (% 60) iken 3-4 puan alan hastaların oranı % 24 olmuştur. CTSI skorlarına gelince hastaların büyük bir oranı (% 72) 0-3 puanla hafif pankreatit olarak sınıflanmış, orta

şiddette pankreatit (4-6 puan) hastaların % 24 ünde görülmüştür. Atlanta klinik şiddet skoru hesaplandığında da hafif ve orta şiddette akut pankreatit kliniği oranları sırasıyla % 64 ve % 28 bulunmuştur. Elde edilen bu veriler ışığı altında kliniğimizde uyguladığımız bu üç yöntemin sonuçlarının birbirleriyle korrele olduğunu düşünebiliriz. Bununla birlikte, çalışmamızın gerek 3 ay gibi kısa bir süre içerisinde akut pankreatit nedeniyle yatırılıp takip edilebilen sadece 25 hastayı içermesi gerekse çalışma konumuzun daha çok PON-1, lipid parametreleri ve antioksidan mekanizma üzerine yoğunlaşması nedeniyle; yukarıdaki bulguların daha büyük çalışmalarla teyidini gerekli görmekteyiz. Ancak yine de, az bir hasta popülasyonunda ortaya koyduğumuz bu klinik parametre ve korrelasyonları değerli bulmaktayız.

Akut pankreatit, insanlarda ciddi asiner hücre hasarı ve interstisyel ödem ile hasarlı pankreas dokusuna doğru yoğun nötrofil göçüne neden olur (6, 105). Prognoz hastalığın erken evresindeki klinik ve biokimyasal duruma göre değişmektedir (106). Cerrahi girişim pankreas nekrozu veya safra taşı pankreatiti söz konusu olduğunda yarar sağlasa da olguların büyük çoğunluğunda gidişatı etkilememektedir (21). Akut pankreatit patogenezi aydınlatmak amacıyla yapılan birçok çalışmada büyük ilerleme sağlanmış olmasına rağmen otodijesyonda rol alan enzimlerin nerede ve nasıl aktive olduğu konusunda kesin fikir birliği yoktur ve bundan dolayı sebebe yönelik tedavide de bir ilerleme sağlanamamıştır.

Asiner hücrelerde inaktif olarak depolanan proenzimler proteolitik bir süreç sonucu aktive olduklarından aktivasyon işleminin lizozomlardaki proteazlarla oluştuğu genellikle kabul edilmektedir (107). Bu proteazlardan başta katepsin-B 'nin asit ortamda tripsini aktive ettiği ve genel aktivatör olan tripsinin de diğer enzimleri aktive ederek akut pankreatiti başlattığı ileri sürülmektedir (108). Bunun dışında lizozomal elastaz üzerinde de durulmuştur.

Akut pankreatit fizyopatogenezi aydınlatmak için yapılan çalışmalarda pankreatite neden olan ajanlar veya olaylardan çok, benzer lokal ve sistemik etkilere neden olan ortak bir yolun uyarıldığı sonucuna varılmıştır (21, 106). Safra taşı, iskemi ve alkolle oluşturulan farklı deney modellerinde endotel hasarı ve kapiller geçirgenlikte artış

gözlenmiştir (21). Mikrovasküler yapıdaki bu değişiklikte oksijen kaynaklı serbest radikal aktivitesindeki artışın rolü olduğu ileri sürülmektedir (7).

Klinik olarak akut pankreatit tanısı konulduğunda tablo tamamen yerleşmiş olmaktadır. Bu yüzden olayın ilk safhaları anlaşılmasından tablo devam etmektedir. Bundan dolayı, pankreatit araştırmalarında deneysel modellerin çok önemli rolü vardır. Bu amaçla invaziv ve noninvaziv in vivo modeller ile ex vivo çeşitli modeller geliştirilmiştir. İntravenöz cerulein infüzyon modeliyle hem karaciğer hem de pankreasta mikrovasküler değişiklikler oluşturularak ödematöz akut pankreatit oluşturulmuştur (109). Retrograd taurocholat infüzyonu ile pankreatik kanalda tıkanıklık oluşturularak ve safra reflüsü sağlanarak hemorajik pankreatit modeli elde edilmiştir (110). Iskemi, pankreatik kanalın bağlanması ve alkol perfüzyonu da yine etkili pankreatit modeli sağlamaktadırlar (111). Bu deneysel metodların çokluğu insan pankreatitindeki multifaktöryal ajanların fazlalığıyla doğru orantılı görünmektedir. Bununla birlikte, hücresel ve mikrovasküler seviyedeki değişikliklerin benzerliği doku hasarı oluşumunda benzer ortak bir yolun bulunduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

Oksijen radikalleri, özellikle de en reaktif ve kısa ömürlü olan hidroksil radikali; protein, polisakkarit ve nükleik asit gibi tüm biyolojik yapılarla reaksiyona girer (8). Bununla birlikte, en çok poliansarüre yağ asitleri etkilenir ve lipid peroksidasyonu oluşur (69). Poliansarüre yağ asitleri hücre membranında yüksek konsantrasyonda bulunurlar ve serbest radikal hasarına en çok maruz kalırlar. Radikallerin özellikle de OH' in bu membran yapılarıyla reaksiyonu hücre bütünlüğünün bozulması ve ölüme götüren lipid peroksidasyonuna yol açabilir (70). Kapiller ve venüllerin endotel tabakasındaki hasar geçirgenliği artırarak plazma ve hatta eritrosit ekstravazasyonu ile doku ödemeine götürür (73, 74).

Dokular üzerindeki direk etkilerinin yanında, serbest radikallerinin dokulardaki polimorfonükleer (PMN) hücrelerin birikmesini tetikleme etkileri de vardır (6). Bu şekilde PMN lökositler kapiller duvarına yapışırlar ve bazı durumlarda tüm lumeni tıkayarak inflamasyonun erken fazında mikrosirkülasyonu bozarlar. Bunların dışında, aktive olan PMN hücreler myeloperoksidaz, elastaz, nötral ve asid proteazlar gibi çeşitli enzimlerle; prostaglandin, lökotrien metabolitleri ve oksijen radikalleri de salgılar (112).

Bu enzimler, metabolitler ve oksijen radikalleri inflamasyon ve doku hasarının oluşmasında önemli görevler alırlar.

Bunların yanında bazı in vitro çalışmalarda lipid peroksidleri ve oksijen serbest radikallerinin arasıdonik asit metabolizmasını indirek olarak uyararak prostaglandin, tromboxane ve lökotrien konsantrasyonlarını artırdıklarını ve sonuç olarak damar geçirgenliğindeki değişikliğe katkıda bulunarak mikro ve makrosirkülasyonu etkiledikleri ortaya konmuştur (112, 113). Bu çalışmaların ortak sonucu, oksijen radikallerin çeşitli inflamatuvar olayları tetikleyici etkisinin gösterilmesidir.

Akut pankreatitte oluşan lipid peroksidasyonu ve glutathione metabolizması bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (79, 83). Dabrowski ve Chwiecko, cerulein ile yaptıkları deneysel pankreatit modelinde lipid peroksidasyonunu gösteren malonildialdehid (MDA)' in doku konsantrasyonunu ölçmüşler, ilk üç saat sonrası, serbest radikal oluşumu nedeniyle MDA seviyesinin arttığını göstermişlerdir (114). Aynı çalışmada, pankreas dokusunda süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesinin düştüğü de gösterilerek bu durum erken evrede oksidatif strese karşı hücreiçi savunma mekanizmalarının zayıfladığı şeklinde yorumlanmıştır. Schoenberg ve ark da hem cerulein hem de taurocholate modellerinde peroksidasyon ürünü olan MDA seviyesini ölçmüşler ve her iki modelde de yüksek bulmuşlardır (69, 115). Nonaka ve ark da choline' den fakir ethionine dietle oluşturdukları pankreatit modelinde benzer sonuçlar almışlardır (116). Tüm bu deneysel metodlarda lipid peroksidasyonu ürünleri akut pankreatitin erken fazında artış göstermişlerdir. Ancak, Dabrowski ve Chwiecko' nun tersine geç evrelerde konsantrasyon normal seviyeye inmiştir.

Akut pankreatitte oluşan oksijen radikallerinin konsantrasyonu, indirgenmiş glutathione (GSH) seviyesine bakılarak da, indirek yoldan belirlenebilir (83, 115). Glutathione, oksijen radikallerin olumsuz etkilerine karşı dokuları koruyan ve fizyolojik bir savunma metabolizması olup hidrojen peroksit ve diğer peroksidlerin tutulmasında rol alır. Reaktif oksijen radikallerinin seviyesi savunma mekanizmalarını aştığında oksidatif stress gerçekleşir. Dabrovvski ve Chwiecko ile Neuschwander-Tetri ve ark, cerulein ile oluşturdukları pankreatit modelinde pankreas dokusunda GSH miktarının oldukça belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir (114, 117). Schoenberg ve ark da benzer

şekilde hem cerulein hem de taurocholate ile oluşturdukları pankreatit modellerinde, GSH miktarında belirgin bir azalma saptamışlardır (69, 115).

Ünal ve ark' nın yaptıkları deneysel bir çalışmada ise, lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA, buna vücudun verdiği fizyolojik yanıt ve antioksidan gösterge olarak da GSH; hem kan hem de pankreas dokusunda ölçülmüştür (6). % 48 'lik etil alkolle oluşturdukları akut pankreatit modelinde, plazma MDA seviyesi pankreatitli grupta anlamlı olarak artarken; pankreas dokusundaki MDA seviyesi istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artış göstermiştir. Akut pankreatitli grupta, kan GSH düzeyi anlamlı olarak düşerken; pankreas dokusundaki GSH konsantrasyonu çok ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, akut pankreatitin sistemik bir hastalık olduğu dikkate alınarak; diğer çalışmalardan farklı olarak, sadece doku MDA ve GSH konsantrasyonları değil, serum seviyeleri de ölçülmüştür. Yazarların bu çalışmayla ortaya koydukları doku GSH düzeyindeki çok ileri derecede anlamlı olan düşme ile plazma MDA seviyesindeki anlamlı yükselme, akut pankreatit sonucu oluşan serbest radikallere karşı vücudun savunma mekanizmalarını harekete geçirdiğini ve ilk olarak dokudaki MDA seviyesini GSH ile normale indirdiğini göstermiştir (6). Böylece dokudaki lipid peroksidasyonu GSH ile nötralize edilirken MDA serumda anlamlı olarak artmaktadır. Bu çalışmada, alkolle oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde, serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonunu gösteren MDA konsantrasyonu plazmada anlamlı olarak yükselirken dokuda istatistiksel olarak anlamsız bir artış göstermiş ve bu durum savunma mekanizması olarak oluşan oksidatif stresi nötrlemek isteyen doku GSH' ında meydana gelen çok ileri derecede anlamlı azalmayla açıklanmıştır. Aynı şekilde, söz konusu çalışmada farklı bir parametre olarak bakılan ve inflamasyonda oynadığı rol bilinen doku nitrik oksid (NO) seviyesinin ileri derecede anlamlı olarak artış göstermesi dokudaki MDA seviyesinin aşırı yükselmesini ve hücre hasarını artırmasını engelleyici bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Yazarlar, bu sonucu, pankreatit progresyonunun doku perfuzyonunu koruyan ajanlarla (NO) kapiller akımı azaltıp şiddetli nekrotizan pankreatit tablosuna yol açan ajanlar (serbest radikaller) arasındaki dengeye bağlamışlardır.

Paraoxonase (PON), ilk olarak paraoxon gibi eksojen toksik organofosfat yapıları hidrolize eden bir enzim grubu olarak ortaya konmuştur (88). PON enzim ailesi

paraoxonase 1 (PON-1), paraoxonase 2 (PON-2) ve paraoxonase 3 (PON-3) olarak adlandırılır ve 3 tanedir. PON enzim grubu üzerinde yapılar araştırmalarda, bu moleküllerin organofosfataz aktivitelere ek olarak laktonaz ve esteraz enzimatik aktivitelere olduğu da saptanmıştır (89). Biyolojik örneklerde PON-1 seviyesini ölçmede genellikle arilesteraz aktivitesi kullanılmaktadır (15, 118-120).

Son zamanlarda, yapılan bazı araştırmalarda, PON-1' in koroner arter hastalığına (KAH) karşı koruyucu özelliği olduğu ileri sürülmüştür (90). Atheroskleroz hastalığında oksidatif stresin rolünün ispatlanması ve yüksek dansite lipoprotein (HDL) nin antioksidan etkisinin ortaya konmasını takiben PON-1 in, HDL nin antioksidan özelliğinin büyük kısmından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Erken atherogeneizde oksidatif stresin etkin rol oynadığı ortaya konarken artan makrofaj foam oluşumu erken evrenin işareti olarak kabul edilmiştir. Okside olmuş makrofajlar doğal LDL yi okside LDL ye dönüştürebilme yeteneğine sahiptirler. Bu aşamada oluşan oksidatif stresin bahsedilen basamakları indüklediği bilinmektedir (91).

Bununla birlikte, PON-1' in antioksidan mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak yine de PON-1 geni eksik farelerde HDL nin antioksidan özelliğini kaybetmesi iyi bir delil sunmaktadır (92, 93). Bu hayvan modelinde HDL oksidasyona daha meyilli olup LDL yi oksidasyondan koruma kapasitesi de kaybolmuş olarak izlenmiştir. Ayrıca, PON kodlayan geni bloklanan transgenic farelerde ileri derecede atheroskleroz oluşturulabilmektedir (93). LDL' nin oksidatif değişimi atherosklerozun başlangıç safhasında olduğu gibi hızlanmasında da önemli roller oynayabilmektedir. Okside-LDL, adhezyon moleküllerinin sentez ve sekresyonunun artması, monosit kemotaksisi, endotel hücrelerdeki sitotoksikite ve oksidatif stress ile birlikte foam hücre oluşumunda artma ve düz kas hücre proliferasyonundaki tetiklenme pro-atherojenik etki göstermektedir (91).

PON-1 HDL ye hidrofobik N-terminal ile fosfolipid bağı ile ve apoA bağlantısıyla tutunmaktadır. HDL PON-1 in tüm vücutta dağılımını kolaylaştırmaktadır. HDL' ye bağlı PON-1 oksidatif strese karşı korunmada etkilidir. PON-1, HDL bağlantılı antioksidan bir enzim olarak insan serumunda LDL kolesterolün oksidasyonunu inhibe etmekte ve fosfolipid oksidasyonunu limitleyerek serbest radikallere karşı koruma

sağlamaktadır (89). PON-1 in oksidatif ortamlarda aktivitesini kaybettiği de yapılan pek çok araştırmada ortaya konulmuştur (15, 89). Bu çalışmalardan Mackness ve ark, tespit ettikleri düşük PON-1 aktivitesinin, LDL oksidasyonunu geciktirmede HDL kabiliyetinin azalmasına bağlı olarak, tip 1 diyabette artan atheroskleroza katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (12).

Paraoksonase aktivitesi ile koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki muhtemel bağlantıyı gösteren diğer bazı çalışmalar da mevcuttur. Graner ve ark koroner anjiyografi ile belirledikleri şiddetli KAH olan hastalarda PON-1 aktivitesi ve konsantrasyonunun düştüğünü ileri sürmüşlerdir (13). Ayrıca, Manresa ve ark koroner kalp hastalıklarının lipid statüsü, inflamasyon ve oksidatif stres gibi klasik olmayan risk faktörleri arasına PON-1 enzim aktivitesini de eklemişlerdir (14). Sonuç olarak, lipid oksidasyonunun artmış oksidatif stress ve endojen antioksidan savunma mekanizmasındaki yetersizlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında, insan serum PON-1' i HDL ile ilişkili bir esteraz olarak anti-atherojenik kabul edilebilir. Lipoproteinleri ve arterial hücreleri oksidasyondan muhtemelen lipid peroksidazları (spesifik okside kolesterol esterleri ve fosfolipidleri) hidrolize ederek korumaktadır.

Yine dünya literatüründe ilk olarak Unal ve ark, iskemik kolit etiopatogenezinde rol alan atheroskleroz ve oksidatif stres ilişkisi üzerinden giderek, PON-1 aktivite düşüşünü deneysel iskemik kolit modelinde ispatlamışlardır (89). Yazarlar, bu çalışmada hem doku hem de serumda PON-1 aktivitesinde belirgin azalma tespit etmişlerdir. Aynı yayında, bir oksidatif stres göstergesi olarak MDA ile birlikte iskemik kolitli sıçan serumunda total kolesterol ve LDL de yükselme belirgin olmuş, HDL ise PON-1' e paralel olarak düşmüştür. Yazarların başka bir çalışmasında da deneysel pankreatit oluşturdukları sıçanlarda benzer şekilde serum HDL ve PON-1 seviyelerinde düşme gösterilmiş; akut pankreatit oluşturan hayvanların serumlarında kolesterol, LDL ve MDA seviyeleri ise yüksek bulunmuştur (15).

Yaptığımız bu prospektif çalışmada, gerek PON-1' in HDL kolesterole bağlı bir enzim olarak fonksiyon görmesi gerekse yukarıda literatür eşliğinde genişce tartıştığımız inflamatuvar hastalıkların gidişatındaki olası rolü göz önüne alınarak, akut pankreatit

kliniği parametrelerimizin esasını hastaların lipid profilleri ile oksidatif stres ve antioksidan savunma ajanları oluşturmuştur. Akut pankreatit tanısıyla yatırıp takip ve tedavi ettiğimiz hastalarımızda; lipid profilleri incelendiğinde, en önemli değişimin HDL kolesterol değerindeki ileri derecede anlamlı yükselme olduğunu söyleyebiliriz. Hastaneye kabul anında 32.50 mg/dL olan HDL değerleri 3. gün 59.37 mg/dL' ye yükselmiş ($p<0.001$); 10. gün ise ortalama 86.01 mg/dL ile normal referans aralığının çok üzerine çıkmıştır ($p<0.001$). PON-1 değerleri de hastaneye yatış anında ortalama 69.2 U/mL iken 3. gün 76.72 U/mL seviyesine çıkmış; 10. gün ise 113.15 U/mL olarak HDL dekine benzer bir artış göstermiştir. Bu paralel yükselme eğilimi, HDL-PON-1 bağlantısı göz önüne alındığında, beklendiği gibi olmuştur. Serum PON-1 ve HDL değerleri arasındaki pozitif korrelasyon, çalışmamızda ayrıca Spearman testi ile de doğrulanmıştır. Hasta grubumuzda, total kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri ise normal referans aralıklarında kalmakla birlikte, 3. ve 10. günlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde düşme eğilimi göstermişlerdir. Çalışmamızda, bakılan VLDL kolesterol subgrubunda ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Oksidatif stres parametreleri olarak bizim çalışmamızda ölçülen MDA, SOD ve TAC değerlerinin istatistiksel analizi yapıldığında; serum SOD düzeyinin, PON-1 seviyesine paralel şekilde, yükseldiği (ortalama 20.49 mg/dL' den 39.46 U/mL' ye, $p<0.001$); MDA düzeyinin ise belirgin bir azalma gösterdiği (ortalama 3.9 μ M/L' den 2.48 μ M/L' ye, $p<0.001$) tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, akut pankreatit nedeniyle hastaneye yatış anında maksimum seviyede vücudu etkileme potansiyeli taşıyan oksidatif stres ve onun en önemli göstergesi kabul edilen MDA artışı ile hastalığın akut döneminde bir savunma mekanizması olarak tükenerek seviyesi en az düzeyde görülen antioksidan SOD seviyesindeki azalma şeklinde yorumlanabilir. Total antioksidan kapasitenin tedavi sürecinde, iyileşme gerçekleştikçe, yükselmesi bu hipotezi desteklemektedir.

Prospektif klinik bir çalışma ile elde ettiğimiz bu veriler; ilk olarak 2005 yılında, Unal ve ark' nın akut pankreatitte istatistiksel olarak oldukça belirgin PON-1 aktivite azalmasının serum HDL seviyesi ile pozitif korrelasyon gösterdiğini, MDA gibi oksidatif stres ajanlarının ise tersine belirgin olarak arttığını ortaya koydukları deneysel araştırma sonuçları ile paralellik göstermiştir (15). Ayrıca, yaptığımız Pub-Med araştırmasına göre (anahtar kelimeler; paraoxonase, pancreatitis), 2005 yılında

yayınlanan bu çalışmadan sonra gerek akut ve kronik pankreatit gerekse pankreas kanseri ile PON-1 ilişkisini ortaya koyan 5 yeni çalışmaya daha rastladık (121-125).

Bu çalışmalardan, Verlaan ve ark, PON-1 in 192. alelinin idiopatik kronik pankreatitli hastalarda bir risk faktörü olabileceğini ileri sürerlerken; Franco-Pons ve ark, taurocholate ile oluşturdukları deneysel pankreatit modelinde PON-1 aktivitesinde azalma olduğunu ve bunun lipid oksidasyonuna bağlı bir inaktivasyon ve sonrasında meydana gelen muhtemel bir proteolitik yıkımla gerçekleştiğini belirtmişlerdir (121, 122). Zhang ve Lin' in 2013 yılında yaptıkları çalışmada ise kronik pankreatit sürecinde hastaların serumlarında PON-1 seviyesinde belirgin bir azalma tespit etmişler; PON-1' in biyokimyasal bir marker olarak kullanılabilceğini hipotezlemişlerdir (123). Kodydkova ve ark da aynı yıl içinde yayınladıkları çalışmalarında antioksidant ve oksidatif stres parametrelerin kronik pankreatit ve pankreas kanserinde marker olarak kullanım potansiyelini irdemişlerdir (124). Son olarak, 2015 yılında yapılan deneysel bir çalışmada ise akut pankreatitin şiddetini belirlemede PON-1 in trigliserid ve CRP ile birlikte değerli olabileceği ileri sürülmüştür (125).

Sonradan yapılan bu beş çalışma da akut pankreatit fizyopatogenezi ve kliniğinde PON-1' in değerini ilk olarak vurgulayan Unal ve ark' nın çalışmasını destekler niteliktedir. Bizim bu çalışmamızın en önemli farkı; akut pankreatitte klinikte kullanılan tüm radyolojik ve biyokimyasal verilerle birlikte lipid profili, oksidatif stres-antioksidant parametreler ve PON-1 in tümüne, hastalığın ilk teşhis anıyla klinik takip sırasında ve iyileşme süreci sonunda da bakılarak gerekli korrelasyonların yapılmış olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA, buna vücudun verdiği fizyolojik yanıt ve antioksidan gösterge olarak da SOD ve TAC, akut pankreatitli hastaların kanında ölçülmüş; MDA konsantrasyonu plazmada anlamlı olarak yükselirken, bu durum savunma mekanizması olarak oluşan oksidatif stresi nötrlemek isteyen serum SOD konsantrasyonunda meydana gelen çok ileri derecede anlamlı azalmayla açıklanmıştır. PON-1, HDL bağlantılı antioksidan bir enzim olarak insan serumunda LDL kolesterolün oksidasyonunu inhibe etmekte ve fosfolipid oksidasyonunu limitleyerek serbest radikallere karşı koruma

sağlamaktadır (89). PON-1' in oksidatif ortamlarda aktivitesini kaybettiğini ileri süren çalışmalar incelendiğinde, elde ettiğimiz sonuçların, bu çalışmalarla paralellik gösterdiğini söyleyebiliriz (15, 89).

Akut pankreatit fizyopatogenezinde, hastalığın ilk ortaya çıkış anından başlayarak şiddetli nekrotizan pankreatit tablosuna kadar götürebilen ajanlar (serbest radikaller) ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin önemi ortaya çıkmaktadır. PON-1, HDL ye fosfolipid bir bağı ile tutunmakta ve HDL, PON-1 in tüm vücutta dağılımını kolaylaştırmaktadır. Elde ettiğimiz bulgular, HDL' ye bağlı PON-1'in oksidatif strese karşı korunmada etkili bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, daha geniş hasta serileriyle yapılacak prospektif çalışmalarla, PON-1' in gerek oksidatif stres parametresi gerekse klinik gidişatın şiddetini belirlemede potansiyel bir marker olarak değerlendirilebilme kapasitesi ortaya konulmalıdır.

REFERANSLAR

1. Windsor JA, Escott A, Brown L, Phillips AR. Novel strategies for the treatment of acute pancreatitis based on the determinants of severity. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1796-803.
2. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8:10-25.
3. Fisher WE, Andersen DK, Windsor JA, Saluja AK, Brunicaardi FC. Pancreas. Chapter 33, In: Brunicaardi FC (Ed.), *Schwartz Principles of Surgery*, 10. Edition, McGraw-Hill publication, 2014, s1341-422.
4. Pandol SJ, Raraty M. Pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Pancreatology* 2007;7:105-14.
5. Tolan HK. Etiopathophysiology of pancreatitis. Chapter 1, In: Unal E. (Ed.). *Experimental models of pancreatitis in rats*. Lambert Academic publishing, Saarbrücken, Germany, ISBN: 978-3-659-74720-5, 2015, s11-35.
6. Unal E. Oksidatif stres ve nikrik oksit'in akut pankreatit fizyopatogenezi ve sekonder pulmoner komplikasyonu üzerindeki rolü (Uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, 2001, s1-66.
7. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984;200:405-13.
8. Schoerberg MH, Buchler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 1994;41:313-9.
9. Que RS, Cao LP, Ding GP, Hu JA, Mao KJ, Wang GF. Correlation of nitric oxide and other free radicals with the severity of acute pancreatitis and complicated systemic inflammatory response syndrome. *Pancreas* 2010;39:536-40.
10. Park BK, Chung JB, Lee JH, Suh JH, Park SW, Song SY, Kim H, Kim KH, Kang JK. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2266-9.

11. Nohl H, Jordan W. The mitochondrial site of superoxide formation. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;138:533-9.
12. Mackness B, Durrington PN, Boulton AJM, Hine D, Mackness MI. Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest* 2002;32:259-64.
13. Graner M, James RW, Kahri J, Nieminen MS, Syvanne M, Taskinen MR. Association of paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2429-35.
14. Manresa JM, Zamora A, Tomas M, Sentí M, Fito M, Covas MI, Alcantara M, Latorre G, Escurriol V, Domingues S, Marrugat J. Relationship of classical and non-classical risk factors with genetic variants relevant to coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:738-44.
15. Unal E, Uzun H, Kusaslan R, Dogan M, Genc H, Gunes P, Titiz I. Serum paraoxonase (a high-density lipoprotein-associated lipophilic antioxidant) activity and lipid profile in experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2005;31:84-7.
16. Fitz RH. Acute pancreatitis. *Boston Med Surg J* 1889;120:181.
17. Opie EL, Meakins JC. Data concerning the etiology and pathology of hemorrhagic necrosis of the pancreas. *J Exp Med* 1909;11:561-78.
18. Moynihan B. Acute pancreatitis. *Ann Surg* 1925;81:132-42.
19. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1985;30:1005-18.
20. Wilson C, Imrie CW, Carter DC. Fatal acute pancreatitis. *Gut* 1988;29:782-8.
21. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. In: Zuidema GD (Ed), Shackelford's Surgery of the alimentary tract, 4. Edition, Volume 3, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996; 18-37.
22. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974;290:484-7.
23. Kelly TR. Gallstone pancreatitis: pathophysiology. *Surgery* 1976;80:488-92.

24. Jones BA, Salsberg BB, Mehta MH, Bohnen JM. Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 1987;205:123-5.
25. Armstrong CP, Taylor TV. Pancreatic-duct reflux and acute gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 1986;204:59-64.
26. Harvey MH, Cates MC, Reber HA. Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol. *Am J Surg* 1988;155:49-56.
27. Sarles H, Lebreuil G, Tasso F, Figarella C, Clemente F, Devaux MA, Fagonde B, Payan H. A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man. *Gut* 1971;12:377-88.
28. Saharia P, Margolis S, Zuidema GD, Cameron JL. Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1977;82:60-7.
29. Nordback IH, MacGowan S, Potter JJ, Cameron JL. The role of acetaldehyde in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis. *Ann Surg* 1991;214:671-8.
30. Shafqet MA, Brown TV, Sharma R. Normal lipase drug-induced pancreatitis: a novel finding. *Am J Emerg Med* 2015;33:476.
31. Crino SF, Bernardoni L, Conti Bellocchi MC, Malleo G, Manfredi R, Breoni I, Amodio A, Frulloni L, Gabbrielli A. Efficacy of endoscopic minor papilla sphincterotomy for symptomatic Santorinicele. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:303-6.
32. Bopanna S, Nayak B, Prakash S, Shalimar S, Mahapatra SJ, Garg PK. Increased oxidative stress and deficient antioxidant levels may be involved in the pathogenesis of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Pancreatology* 2017;17:529-33.
33. Hashimoto S, Ito K, Koshida S, Kanno Y, Ogawa T, Masu K, Iwashita Y, Horaguchi J, Kobayashi G, Noda Y. Risk Factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis and stent dysfunction after preoperative biliary drainage in patients with malignant biliary stricture. *Intern Med* 2016;55:2529-36.
34. Agarwal A, Chowdhury V, Srivastava N, Khera G, Singh S. Pancreatic duct ascariasis: sonographic diagnosis: a case report. *Trop Gastroenterol* 2005;26:197-8.

35. Steer ML. Exocrine pancreas. Chapter 53, In: Townsend CM (Ed), Sabiston Textbook of Surgery, 17. Edition, Elsevier, 2004; 1643-78.
36. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute Pancreatitis: What's the Score? J Emerg Med 2015;48:762-70.
37. Kim SB, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Small Gallstone Size and Delayed Cholecystectomy Increase the Risk of Recurrent Pancreatobiliary Complications After Resolved Acute Biliary Pancreatitis. Dig Dis Sci 2017;62:777-83.
38. Kamal A, Faghih M, Moran RA, Afghani E, Sinha A, Parsa N, Makary MA, Zaheer A, Fishman EK, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK. Persistent SIRS and acute fluid collections are associated with increased CT scanning in acute interstitial pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2017;11:1-6.
39. Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: which one to use in intensive care units? J Crit Care 2010;25:9-15.
40. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. World J Gastroenterol 2008;14:675-84.
41. Raghuwanshi S, Gupta R, Vyas MM, Sharma R. CT evaluation of acute pancreatitis and its prognostic correlation with CT severity index. J Clin Diagn Res 2016;10:6-11.
42. Chen C, Huang Z, Li H, Song B, Yuan F. Evaluation of extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of organ failure in acute pancreatitis as defined by the revised Atlanta classification. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6517.
43. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. Ann Surg 2000;232:619-26.
44. Hartwig W, Werner J, Uhl W, Büchler MW. Management of infection in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002;9:423-8.
45. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. Br J Surg.1998;85:179-84.

46. Unal E, Atalay S, Tolan HK, Yuksekdog S, Yucel M, Acar A, Basak F, Gunes P, Bas G. Biliopancreatic duct injection of ethanol as an experimental model of acute and chronic pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:304-10.
47. Gunes P. Histopathological features of acute and chronic pancreatitis. In: Unal E. (Ed.). *Experimental models of pancreatitis in rats*. Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, ISBN: 978-3-659-74720-5, 2015, p65-88.
48. Srinivasan G, Venkatakrishnan L, Sambandam S, Singh G, Kaur M, Janarthan K, John BJ. Current concepts in the management of acute pancreatitis. *J Family Med Prim Care* 2016;5:752-8.
49. Schneider H, Boyle N, McCluckie A, Beal R, Atkinson S. Acute severe pancreatitis and multiple organ failure: total parenteral nutrition is still required in a proportion of patients. *Br J Surg* 2000;87:362-73.
50. Foitzik T, Eibl G, Buhr HJ. Therapy for microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: comparison of delayed therapy with ICAM-1 antibodies and a specific endothelin A receptor antagonist. *J Gastrointest Surg* 2000;4:240-6.
51. Frey CF. Management of necrotizing pancreatitis. *West J Med* 1993;159:675-80.
52. Fluhr G, Mayerle J, Weber E, Aghdassi A, Simon P, Gress T, Seufferlein T, Mossner J, Stallmach A, Rosch T, Müller M, Siegmund B, Büchner-Steudel P, Zuber-Jerger I, Kantowski M, Hoffmeister A, Rosendahl J, Linhart T, Maul J, Czako L, Hegyi P, Kraft M, Engel G, Kohlmann T, Glitsch A, Pickartz T, Budde C, Nitsche C, Storck K, Lerch MM. Pre-study protocol MagPEP: a multicentre randomized controlled trial of magnesium sulphate in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:11.
53. Schick V, Scheiber JA, Mooren FC, Turi S, Ceyhan GO, Schnekenburger J, Sendler M, Schwaiger T, Omercevic A, Brandt CV, Fluhr G, Domschke W, Krüger B, Mayerle J, Lerch MM. Effect of magnesium supplementation and depletion on the onset and course of acute experimental pancreatitis. *Gut* 2014;63:1469-80.
54. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, Zhu Y, Xia B. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012;51:523-30.

55. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012;41:153-9.
56. Meng W, Yuan J, Zhang C, Bai Z, Zhou W, Yan J, Li X. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology* 2013;13:201-6.
57. Xu W, Zhou YF, Xia SH. Octreotide for primary moderate to severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2013;60:1504-8.
58. Mourad MM, Evans R, Kalidindi V, Navaratnam R, Dvorkin L, Bramhall SR. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl* 2017;99:107-12.
59. Baudin G, Chassang M, Gelsi E, Novellas S, Bernardin G, Hébuterne X, Chevallier P. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute infectious necrotizing pancreatitis: assessment of effectiveness and safety. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:192-9.
60. Zavyalov T, Khotsyna Y, Tenner S. The role of antibiotics in the management of patients with acute necrotizing pancreatitis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:13-8.
61. Degrate L, Bernasconi DP, Meroni P, Garancini M, Macchini D, Romano F, Uggeri F, Gianotti L. Mild acute biliary pancreatitis: the timing of cholecystectomy should not exceed index admission. *Minerva Chir* 2017;72:383-90.
62. Gornals JB, Consiglieri CF, Busquets J, Salord S, De la Hera M, Secanella L, Redondo S, Pelaez N, Fabregat J. Endoscopic necrosectomy of walled-off pancreatic necrosis using a lumen-apposing metal stent and irrigation technique. *Surg Endosc* 2016;30:2592-602.
63. Da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, Bollen TL, Gooszen HG, Besselink MG, Bakker OJ. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2014;101:65-79.
64. Yuen N, O'Shaughnessy P, Thomson A. New classification system for indications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography predicts diagnoses and adverse events. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1457-65.
65. Wisner JR, Renner IG. Allopurinol attenuates caerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Gut* 1988;29(7):926-9.

66. Sarr MG, Bulkley GB, Cameron JL. The role of leukocytes in the production of oxygen-derived free radicals in acute experimental pancreatitis. *Surgery* 1987;101:292-6.
67. Klar E, Rattner DW, Compton C, Stanford G, Chernow B, Warshaw AL. Adverse effect of therapeutic vasoconstrictors in experimental acute pancreatitis. *Ann Surg* 1991;214:168-74.
68. Schmidt J, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Lewandrowski KB, Messmer K, Warshaw AL. Hyperoncotic ultrahigh molecular weight dextran solutions reduce trypsinogen activation, prevent acinar necrosis, and lower mortality in rodent pancreatitis. *Am J Surg* 1993;165:40-4.
69. Schoenberg MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1306-14.
70. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991;91:2-13.
71. Schulz HU, Niederau C, Klonowski-Stumpe H, Halangk W, Luthen R, Lippert H. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 199;46:2736-50.
72. Gough DB, Boyle B, Joyce WP, Delaney CP, McGeeney KF, Gorey TF, Fitzpatrick JM. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis. *Br J Surg* 1990;77:1256-9.
73. Brawn K, Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases: threat and defense. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980;492:9-18.
74. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978;201:875-80.
75. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980;492:153-68.
76. Gardner TJ, Stewart JR, Casale AS, Downey JM, Chambers DE. Reduction of myocardial ischemic injury with oxygen-derived free radical scavengers. *Surgery* 1983;94:423-7.
77. Taylor AE, Martin D, Parker JC. The effects of oxygen radicals on pulmonary edema formation. *Surgery* 1983;94(3):433-8.

78. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. *Surgery* 1983;94:415-22.
79. Kruse P, Anderson ME, Loft S. Minor role of oxidative stress during intermediate phase of acute pancreatitis in rats. *Free Radic Biol Med* 2001;30:309-17.
80. Bonham MJ, Abu-Zidan FM, Simovic MO, Sluis KB, Wilkinson A, Winterbourn CC, Windsor JA. Early ascorbic acid depletion is related to the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86:1296-301.
81. Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Oleesky D, Davies M, Clark GW, Puntis MC. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2135-40.
82. Uzun H, Simsek G, Aydin S, Unal E, Karter Y, Yelmen NK, Vehid S, Curgunlu A, Kaya S. Potential effects of L-NAME on alcohol-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2005;11:600-4.
83. Andican G, Gelisgen R, Unal E, Tortum OB, Dervisoglu S, Karahasanoglu T, Burçak G. Oxidative stress and nitric oxide in rats with alcohol-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:2340-5.
84. Satoh A, Shimosegawa T, Abe T, Kikuchi Y, Abe R, Koizumi M, Toyota T. Role of nitric oxide in the pancreatic blood flow response to caerulein. *Pancreas* 1994;9:574-9.
85. Abe T, Shimosegawa T, Satoh A, Abe R, Kikuchi Y, Koizumi M, Toyota T. Nitric oxide modulates pancreatic edema formation in rat caerulein-induced pancreatitis. *J Gastroenterol* 1995;30:636-42.
86. Al-Mufti RA, Williamson RC, Mathie RT. Increased nitric oxide activity in a rat model of acute pancreatitis. *Gut* 1998;43:564-70.
87. Clancy RM1, Leszczynska-Piziak J, Abramson SB. Nitric oxide, an endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J Clin Invest* 1992;90:1116-21.
88. Boemi M, Leviev I, Sirolla C, Pieri C, Marra M, James RW. Serum paraoxonase is reduced in type 1 diabetic patients compared to non-diabetic, first degree relatives; influence on the ability of HDL to protect LDL from oxidation. *Atherosclerosis* 2001;155:229-35.

89. Unal E, Eris C, Kaya B, Uzun H, Cavdar F, Yildar M, Kiziler AR, Aydemir B, Gunes P, Kutanis R, Titiz I. Paraoxonase and arylesterase activities, lipid profile, and oxidative damage in experimental ischemic colitis model. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:979506.
90. Haraguchi Y, Toh R, Hasokawa M, Nakajima H, Honjo T, Otsui K, Mori K, Miyamoto-Sasaki M, Shinohara M, Nishimura K, Ishida T, Hirata K. Serum myeloperoxidase / paraoxonase 1 ratio as potential indicator of dysfunctional high-density lipoprotein and risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2014;234:288-94.
91. Fuhrman B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002;164:179-85.
92. Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, Castellani LW, Furlong CE, Costa LG, Fogelman AM, Lusis AJ. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998;394:284-7.
93. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003;34:774-84.
94. Taskiran P, Cam SF, Sekuri C, Tuzun N, Alioglu E, Altintas N, Berdeli A. The relationship between paraoxonase gene Leu-Met (55) and Gln-Arg (192) polymorphisms and coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37(7):473-8.
95. Hasselwander O, Savage DA, McMaster D, Loughrey CM, McNamee PT, Middleton D, Nicholls DP, Maxwell AP, Young IS. Paraoxonase polymorphisms are not associated with cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1999;56:289-98.
96. Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Osaki F, Arai K, Kumon Y, Hashimoto K. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004;53:297-302.
97. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978;12:302-10.

98. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
99. Yavuz N, Unal E, Dogan M, Kiziler AR, Aydemir B, Titiz I. Serum free prostate-specific antigen and zinc levels in experimental acute pancreatitis. *Biol Trace Elem Res* 2005;106:205-9.
100. Yavuz N, Unal E, Memisoglu K, Krand O, Kiziler AR, Aydemir B, Kusaslan R, Dogan M, Gunes P, Titiz I. Plasma leptin levels in rats with pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2004;204:243-8.
101. Kiziler AR, Aydemir B, Gulyasar T, Unal E, Gunes P. Relationships among iron, protein oxidation and lipid peroxidation levels in rats with alcohol-induced acute pancreatitis. *Biol Trace Elem Res* 2008;124:135-43.
102. Ferahman M, Unal E, Sakoglu N, Ersoy YE, As A, Ozdemir S. Zinc and copper status in acute pancreatitis: an experimental study. *Biol Trace Elem Res.* 2003;91:89-94.
103. Unal E. Ethanol induced pancreatitis model. In: Unal E. (Ed.). *Experimental models of pancreatitis in rats*. Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, ISBN: 978-3-659-74720-5, 2015, p153-82.
104. Yuksekdog S, Yucel M, Unal E. Random experimental models and models including chronic pancreatitis. In: Unal E. (Ed.). *Experimental models of pancreatitis in rats*. Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, ISBN: 978-3-659-74720-5, 2015, p221-33.
105. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175:76-83.
106. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999;79:699-710.
107. Acioli JM, Isobe M, Kawasaki S. Early complement system activation and neutrophil priming in acute pancreatitis: participation of trypsin. *Surgery* 1997;122:909-17.
108. Mora A, Perez-Mateo M, Viedma JA, Carballo F, Sanchez-Paya J, Liras G. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40:794-7.

109. Delaney C, McEntee G, Cottell D, McGeeney K, Fitzpatrick JM. The effect of caerulein induced pancreatitis on the hepatic microvasculature. *Br J Surg* 1990;77:294-6.
110. Aho HJ, Suonpaa K, Ahola RA, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat. Ductal factors in sodium taurocholate-induced acute pancreatitis. *Exp Pathol* 1984;25:73-9.
111. Broe PJ, Zuidema GD, Cameron JL. The role of ischemia in acute pancreatitis: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1982;91:377-82.
112. Reinheckel T, Prause J, Nedelew B, Augustin W, Schulz HU, Lippert H, Halangk W. Oxidative stress affects pancreatic proteins during the early pathogenesis of rat caerulein pancreatitis. *Digestion* 1999;60:56-62.
113. Rau B, Poch B, Gansauge F, Bauer A, Nussler AK, Nevalainen T, Schoenberg MH, Beger HG. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg* 2000;231:352-60.
114. Dabrowski A, Chwiecko M. Oxygen radicals mediate depletion of pancreatic sulfhydryl compounds in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. *Digestion* 1990;47:15-9.
115. Schoenberg MH, Büchler M, Younes M, Kirchmayr R, Bruckner UB, Beger HG. Effect of antioxidant treatment in rats with acute hemorrhagic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1994;39:1034-40.
116. Nonaka A, Manabe T, Tamura K, Asano N, Imanishi K, Tobe T. Changes of xanthine oxidase, lipid peroxide and superoxide dismutase in mouse acute pancreatitis. *Digestion* 1989;43:41-6.
117. Neuschwander-Tetri BA, Ferrell LD, Sukhabote RJ, Grendell JH. Glutathione monoethyl ester ameliorates caerulein-induced pancreatitis in the mouse. *J Clin Invest* 1992;89:109-16.
118. Kunutsor SK, Kieneker LM, Bakker SJL, James RW, Dullaart RPF. Incident type 2 diabetes is associated with HDL, but not with its anti-oxidant constituent - paraoxonase-1: The prospective cohort prevend study. *Metabolism* 2017;73:43-51.

119. Ayar G, Atmaca YM, Alışık M, Erel O. Effects of paraoxonase, arylesterase, ceruloplasmin, catalase, and myeloperoxidase activities on prognosis in pediatric patients with sepsis. *Clin Biochem* 2017;50:414-7.
120. Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, Novak F Sr, Hynkova M, Zak A, Novakova O. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin Exp Med* 2010;10:21-5.
121. Verlaan M, Harbers EG, Pap A, Jansen JB, Peters WH, Drenth JP. Paraoxonase 1-192Q allele is a risk factor for idiopathic chronic pancreatitis. *Mol Diagn* 2005;9:9-15.
122. Franco-Pons N, Marsillach J, Joven J, Camps J, Closa D. Serum paraoxonase undergoes inhibition and proteolysis during experimental acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2008;12:891-9.
123. Zhang L, Lin B. Decreased serum paraoxonase activity in patients with chronic pancreatitis. *Am J Med Sci* 2013;346:363-5.
124. Kodydkova J, Vavrova L, Stankova B, Macasek J, Krechler T, Zak A. Antioxidant status and oxidative stress markers in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas* 2013;42:614-21.
125. Tvarijonaviciute A, Garcia-Martinez JD, Caldin M, Martinez-Subiela S, Tecles F, Pastor J, Ceron JJ. Serum paraoxonase 1 (PON1) activity in acute pancreatitis of dogs. *J Small Anim Pract* 2015;56:67-71.

ÖZET

Paraoxonase (PON-1) ve oksidatif stres parametrelerinin akut pankreatit fizyopatogenezi ve klinik takibinde olası rolü: Prospektif klinik çalışma

Giriş: Bu çalışmada, PON-1' in HDL (high density lipoprotein) kolesterole bağlı taşınan lipofilik antioksidant bir enzim olarak, akut pankreatit fizyopatogenizi ve klinik takibindeki olası rolünü araştırdık. Ayrıca, diğer antioksidant ajanlar, oksidatif stres ve lipid profili arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya koyarak; bilinen biyokimyasal parametreler ve klinik şiddet skorlamaları ile olan korrelasyonunu değerlendirdik.

Hastalar ve Metod: Haziran-Eylül 2017 arasında akut pankreatit tanısıyla Kliniğimizde takip edilen hastalardan yatış anında (0.gün), 3.gün ve 10.gün olmak üzere kan alınarak hemogram, geniş biyokimya, lipid profili, PON-1 ve oksidatif stres parametrelerine (malonyl dialdehid, MDA; superoksid dismutaz, SOD; total antioksidant kapasite, TAC) bakıldı. Tüm hastaların demografik verileri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri de dahil edilerek klinik skorlamalar not edildi ve biyokimya sonuçları ile korrele edildi. İstatistiksel analizler Kolmogorov-Smirnov, Friedman ve Wilcoxon testleri ile yapılırken, korrelasyonlarda Spearman testi kullanıldı ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 25 hastanın yaş ortalaması 51.4 idi. Ranson skorları sırasıyla 0-2 puan (%60), 3-4 puan (%24) ve 5-6 puan (%16) olarak hesaplandı. CTSI (computed tomography severity index)' e göre; % 72 hafif şiddette, % 24 orta, % 4 ise ağır pankreatit tablosunda idi. Hastalığın klinik şiddeti ise hafif, orta ve ağır pankreatit (sırasıyla, % 64, % 28 ve % 8) olarak not edildi. Biyokimyasal veriler incelendiğinde, Ranson skorlarına daha çok LDH (ort. 452.5 U/L) ve AST (ort. 417.08 U/L) değerlerinin yansıdığı görüldü. Total kolesterol, trigliserid ve LDL (low density lipoprotein) değerleri normal referans aralığında kalmakla birlikte 3. ve 10.gün anlamlı bir düşme eğiliminde iken HDL seviyesi 10.gün referans aralığın çok üzerinde tespit edildi ($p<0.001$). PON-1 seviyeleri 0, 3 ve 10.günlerde sırasıyla, ortalama 69.23, 76.72 ve 113.15 U/mL düzeyinde hesaplanırken; HDL ile pozitif korrelasyon içinde bulundu ($p<0.001$). Serum SOD düzeyi de PON-1' e paralel olarak yükselirken (ort. 20.49 vs.39.46 U/mL) MDA seviyesi belirgin olarak azaldı (ort. 3.9 vs. 2.28 $\mu\text{M/L}$, $p<0.001$). TAC ise tedavi ile birlikte anlamlı oranda yükseldi (ort. 0.52 vs. 1.22 mM/L).

Sonuç: Safra taşına bağlı klinik olarak hafif pankreatitin ön planda olduğu hastalarımızda radyolojik ve klinik şiddet skorları uyumludur. Akut pankreatitin başlangıç evresinde tespit edilen düşük PON-1 ve HDL değerleri ile antioksidant SOD ve TAC konsantrasyonları, tedavi ile birlikte klinikle pozitif korrelasyon göstererek yükselmekte; başlangıçta yüksek seyreden

oksidatif stres marker'ı olan MDA ise paralel olarak düşmektedir. Bu durum, hastalığın klinik gidişatında oksidatif stres ve antioksidant savunma mekanizmaları arasındaki dengenin önemini ve PON-1' in klinik bir marker olarak kullanılma potansiyelini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, klinik skorlama, paraoksonase (PON-1), oksidatif stres, antioksidant, malonyl dialdehid (MDA), superoxid dismutaz (SOD), total antioksidant kapasite (TAC), lipid profili



ABSTRACT

Possible role of paraoxonase (PON-1) and oxidative stress parameters on the pathophysiology and clinical follow-up of acute pancreatitis: Prospective clinical trial

Introduction: In the present study, we investigated the possible role of PON-1, an antioxidant lipophilic enzyme linked to HDL (high density lipoprotein) cholesterol, on the pathophysiology and clinical follow-up of acute pancreatitis. Beyond, we assessed the probable relationship among other antioxidant agents, oxidative stress and lipid profile, and the correlations of known biochemical parameters and clinical severity scores.

Patients and Methods: Hemogram, detailed biochemistry tests, lipid profile, PON-1 and oxidative stress parameters (malonyl dialdehyde, MDA; superoxide dismutase, SOD; total antioxidant capacity, TAC) were evaluated in the sera of patients with acute pancreatitis at the admission (day 0), day 3 and day 10 of follow-up, between June and september 2017. Demographics with radiologic screening scans were noted to calculate clinical scores, and correlated with biochemical values. Kolmogorov-Smirnov, Friedman and Wilcoxon tests were used for statistical analyses, and correlations were done with Spearman's test; $p < 0.05$ was regarded as statistically significant.

Results: Mean age was 51.4 of the total 25 patients. Ranson scores were calculated as 0-2 points (60%), 3-4 points (24%) and 5-6 points (16%), respectively. CTSI (computed tomography severity index) revealed 72% mild, 24% average and 4% severe acute pancreatitis. The clinical severity score of the disease was graded as mild, average and severe pancreatitis in ratios of 64%, 28% and 8%, respectively. When biochemical analyses were done, it was seen that especially LDH (mean 452.5 U/L) and AST (mean 417.08 U/L) values resulted in higher Ranson scores. While total cholesterol, triglyceride and LDL (low density lipoprotein) values were seen to decrease at days 3 and 10, even all within their normal range; HDL level was seen to rise significantly above its upper limit at day 10 ($p < 0.001$). PON-1 levels were measured as 69.23, 76.72 ve 113.15 U/mL in mean values at days 0, 3 and 10, respectively; and it was positively correlated with HDL ($p < 0.001$). Serum SOD increased also in parallel with PON-1 (mean 20.49 vs. 39.46 U/mL) while MDA level decreased significantly (mean 3.9 vs. 2.28 $\mu\text{M/L}$, $p < 0.001$). TAC was seen to rise significantly after treatment (mean 0.52 vs. 1.22 mM/L).

Conclusion: In our patients whom mostly mild pancreatitis was foregrounded primarily due to gallstone disease, radiological and clinical severity scores were correlated. The detected levels of decreased PON-1 and HDL values together with antioxidants SOD and TAC concentrations at the early period of acute pancreatitis were seen to rise after treatment, in correlation with the

clinical situation; while the previously higher MDA level, as an oxidative stress marker, decreased in parallel. This reveals the importance of the balance between oxidative stress and antioxidant defence mechanisms in clinical progression of the disease, and the potential of PON-1 as a promising clinical marker.

Key words: Acute pancreatitis, clinical scores, paraoxonase (PON-1), oxidative stress, antioxidant, malonyl dialdehyde (MDA), superoxid dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAC), lipid profile



