



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ÜMRANİYE SUAM GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**AğIR BİLİYER PANKREATİT OLGULARINDA LENFOPENİ VARLIğININ GEÇ DÖNEM
KOMPLİKASYON GELİşİMİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. Feyza Aşıkuzunoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2018



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ÜMRANIYE SUAM GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**AğIR BİLİYER PANKREATİT OLGULARINDA LENFOPENİ VARLIğININ GEÇ DÖNEM
KOMPLİKASYON GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Feyza AŞıkuzunoğlu

Tez DanıŐmanı

BaŐasistan Op. Dr. Adnan Özpek

Tez ikinci DanıŐmanı

Doç. Dr. Ömer Faruk zkan

İstanbul 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşturulması ve yürütülmesinde destek ve tecrübelerini esirgemeyen, son derece özverili ve kendini eğitime adanmış Genel Cerrahi Kliniği Eğitim Sorumlumuz ve Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Fikret Ezberci'ye,

Çalışmanın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her zaman ulaşılabilir olan ve üstlendiği örnek eğitimci rolü ile bizlere yol gösteren tez danışmanım Başasistanımız Sn. Op. Dr. Adnan Özpek'e

Bu çalışmanın tamamlanmasında önemli katkılarından dolayı Sn. Doç. Dr. Ömer Faruk Özkan'a

Genel cerrahi ihtisası boyunca birlikte çalıştığım uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma ve bu zorlu süreçlerde her zaman anlayış gösteren ve destek olan aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Feyza Aşıkuzunoğlu

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ..... | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | x |
| TABLolar DİZİNİ..... | xi |
| ÖZET..... | xiii |
| ABSTRACT..... | xv |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. PANKREAS BEZİ..... | 2 |
| 2.1.1. ANATOMİSİ..... | 2 |
| 2.1.2.HİSTOLOJİSİ..... | 3 |
| 2.1.3. EMBRİYOLOJİSİ..... | 4 |
| 2.1.4. FİZYOLOJİSİ..... | 7 |
| 2.2. AKUT PANKREATİT..... | 8 |
| 2.2.1. TANIMI, İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİSİ..... | 8 |
| 2.2.2. TANISI..... | 9 |
| 2.2.3. ETYOLOJİSİ..... | 9 |
| 2.2.3.1. BİLİER PANKREATİT..... | 11 |

| | |
|---|----|
| 2.2.4. FİZYOPATOLOJİSİ..... | 11 |
| 2.2.4.1. AKUT PANKREATİTİ BAŞLATAN OLAYLAR..... | 12 |
| 2.2.4.2. İNTRAPANKREATİK OLAYLAR..... | 12 |
| 2.2.4.3. SİSTEMİK OLAYLAR..... | 13 |
| 2.2.5. AKUT PANKREATİT SKORLAMA SİSTEMLERİ..... | 14 |
| 2.2.5.1. GENEL BAKIŞ..... | 14 |
| 2.2.5.2 SKORLAMA SİSTEMLERİ..... | 15 |
| RANSON KRİTERLERİ..... | 15 |
| MODİFİYE GLASKOW-İMRİE SINIFLAMASI..... | 16 |
| CTSI..... | 17 |
| MODİFİYE CTSI..... | 17 |
| BISAP..... | 18 |
| JAPONYA KRİTERLERİ..... | 19 |
| ATLANTA KRİTERLERİ..... | 20 |
| 2.2.6. ORGAN YETMEZLİĞİ DEĞERLENDİRME SİSTEMLERİ..... | 20 |
| SIRS..... | 21 |
| MODİFİYE MARSHALL..... | 22 |
| SOFA..... | 22 |
| APACHE II..... | 24 |
| 2.2.7. YENİ SKORLAMA SİSTEMLERİ..... | 24 |
| PANC 3..... | 25 |

| | |
|--|----|
| HAPS..... | 25 |
| PASS..... | 25 |
| POP..... | 26 |
| 2.3. AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ..... | 26 |
| 2.3.1. SIVI RESÜSİTASYONU..... | 26 |
| 2.3.2. AĞRI KONTROLÜ..... | 26 |
| 2.3.3. BESLENME DESTEĞİ..... | 26 |
| 2.3.4. ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ..... | 27 |
| 2.3.5. ÜST MERKEZE TRANSFER VE YOĞUN BAKIM DESTEĞİ..... | 27 |
| 2.3.6. ERCP..... | 27 |
| 2.3.7. ABDOMİNAL KOMPARTMAN SENDROMUNUN TEDAVİSİ | 27 |
| 2.3.8. ORGAN YETMEZLİĞİ YÖNETİMİ..... | 28 |
| 2.3.9. LOKAL KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ..... | 28 |
| 2.3.9.1. PERKUTAN DRENAJ..... | 28 |
| 2.3.9.2. ENDOSKOPIK NEKROZTEKTOMİ..... | 28 |
| 2.3.9.3. VİDEOSKOPIK RETROPERİTONEAL DEBRİDMAN..... | 29 |
| 2.3.9.4. LAPAROSKOPIK NEKROZEKTOMİ..... | 29 |
| 2.3.9.5. AÇIK CERRAHİ NEKROZEKTOMİ..... | 29 |
| 2.3.10. KOLESİSTEKTOMİ..... | 29 |
| 3. İMMÜNİTE..... | 30 |
| 3.1. DOĞAL (INNATE) VE KAZANILMIŞ (ADAPTİVE) İMMÜNİTE..... | 30 |

| | |
|--|----|
| 3.2. PAMPs VE DAMPs | 30 |
| 3.3. MHC (MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX)..... | 31 |
| 3.3.1. MHC I MOLEKÜLLERİ; A, B VE C ANTİJENLERİ..... | 32 |
| 3.3.2. MHC II MOLEKÜLLERİ; DP, DQ VE DR ANTİJENLERİ..... | 32 |
| 3.3.3. MHC MOLEKÜLLERİNİN ÖNEMİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ..... | 33 |
| 3.3.4. MİNÖR HİSTOKOMPATİBİLİTE ANTİJENLERİ (MİHAS)..... | 34 |
| 3.4. İMMÜN SİSTEMİN HÜCRELERİ..... | 34 |
| 3.4.1. GRANÜLOSİTLER..... | 34 |
| 3.4.2. LENFOSİTLER..... | 34 |
| 3.4.3. ANTİJEN SUNAN HÜCRELER (APC)..... | 35 |
| 3.4.4. CD8 VE NK HÜCRELERİ..... | 36 |
| 3.5. LENFOSİT ALT GRUPLARI..... | 36 |
| 3.5.1. CD4 T LENFOSİT ALT GRUPLARI..... | 36 |
| 3.5.2. LENFOSİTLERİN AKTİVASYONU | 37 |
| 3.5.3. LENFOSİTLERİN FONKSİYONLARI..... | 37 |
| 3.6. İMMÜN TOLERANS..... | 40 |
| 3.7. DOKUYA ÖZGÜ ANTİJENLER..... | 41 |
| 3.8. İNFLAMASYONA SİSTEMİK YANIT..... | 41 |
| 3.8.1. HÜCRE HASARININ TANINMASI..... | 41 |
| 3.8.1.1. YÜKSEK MOBİLİTE GRUBU PROTEİN B1..... | 42 |
| 3.8.1.2. MİTOKONDRİ KAYNAKLI DAMPS..... | 42 |

| | |
|--|----|
| 3.8.1.3. EKSTRASELÜLER MATRİKS KAYNAKLI DAMPS..... | 42 |
| 3.8.2 YARALANMAYA NÖROENDOKRİN YANIT..... | 42 |
| 3.8.2.1. HİPOTALAMİK-PİTUİTAR-ADRENAL YOLAK..... | 42 |
| 3.8.2.2. MAKROFAJ İNHİBİTÖR FAKTÖR (MIF) KORTİZOLÜN ETKİLERİNİ DÜZENLER | 44 |
| 3.8.2.3. BÜYÜME HORMONU (GH), İNSÜLİN-BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ VE GHRELİN..... | 44 |
| 3.8.2.4. YARALANMA SONRASI İNFLAMASYONDA KATEKOLAMİNLERİN ROLÜ..... | 44 |
| 3.8.2.5. ALDOSTERONE..... | 45 |
| 3.8.2.6. İNSÜLİN..... | 45 |
| 4. İMMÜN SİSTEM VE AKUT PANKREATİT..... | 45 |
| 4.1. NÖTROFİL, MAKROFAJ, MONOSİT, DENDRİTİK HÜCRELER VE AKUT PANKREATİT..... | 46 |
| 4.2. LENFOSİTLER VE AKUT PANKREATİT..... | 47 |
| 5. MATERYAL VE METODLAR..... | 49 |
| 6. BULGULAR..... | 50 |
| 7. TARTIŞMA..... | 54 |
| 8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 55 |
| 9. KAYNAKLAR..... | 57 |
| 10. ÖZGEÇMİŞ..... | 67 |

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

| | |
|--------------|---|
| AIRE: | Autoimmunity Gene Region |
| AP: | Akut Pankreatit |
| APC: | Antijen Presenting Cell |
| AV: | Arteriovenöz |
| α : | Alfa |
| β : | Beta |
| BISAP: | Bedside Index for Acute Pancreatitis |
| BT: | Bilgisayarlı Tomografi |
| $\beta 2$: | Beta 2 |
| CARS: | Compansatory Anti-İnflamatuar Syndrome |
| CNS: | Central Nervous System |
| CTSI: | CT Severity Index |
| CRH: | Corticotropin Releasing Hormon |
| DAMP: | Damage / Danger Associated Moleculer Patterns |
| ϵ : | Epsilon |
| GKS: | Glaskow Koma Skoru |
| GR: | Glukokortikoid Reseptörü |
| γ : | Gama |
| Htc: | Hemotokrit |
| HSP-70: | Heat Shock Protein-70 |
| GH: | Growth Hormon |
| ILC: | Innate Lymphoid Cell |
| IL: | İnterlökin |
| IFN: | İnterferon |
| IMV: | İnferior Mezenterik Ven |
| ITAM: | Immune Receptor Thyrosine-based Activation Motifs |
| ITIM: | Immune Receptor Thyrosine-based Inhibition Motifs |
| KVS: | Kardiovasküler Sistem |
| LT: | Lenfotoksin |
| MAP: | Mean Arterial Pressure |

| | |
|-------------------|---|
| MHC: | Major Histocompatibility Complex |
| MiHAS: | Minor Histocompatibility Complex |
| MIF: | Macrophage Inhibitory Factor |
| MR: | Minerolokortikoid Reseptörü |
| NFκβ: | Nükleer Faktör Kappa Beta |
| NK: | Natural Killer |
| NSAID: | Nonsteroid antiinflamatuvar Drugs |
| PO ₂ : | Parsiyel Oksijen Basıncı |
| PAMPs: | Pathogen Associated Molecular Patterns |
| PNMT: | Phenyletanolamine N-Methyl Transferase |
| PO: | Per Os |
| PP: | Pankreatik Polipeptit |
| PRR: | Pattern Recognition Receptör |
| RAGE: | Receptor for Glucolisation End Pruducts |
| SIRS: | Systemic Inflamatuvar Respose Syndrom |
| SOFA: | Squential Assesment Of Organ Function |
| SMA: | Superior Mezenterik Arter |
| SMV: | Superior Mezenterik Ven |
| £: | Sigma |
| TCR: | T Cell Receptör |
| TLR: | Toll Like Receptor |
| TRAIR: | TNF-related apoptozis inducing Ligand |
| USG: | Ultrason |
| WBC: | White Blood Cell |
| WON: | Walled off Necrosis |
| ζ: | Zeta |

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil-1: Pankreas anatomisi ve Komşulukları
- Şekil-2: Ekzokrin ve Endokrin Pankreas Mikroskopik Görünümü
- Şekil-3: Ekzokrin ve Endokrin Pankreas Makroskopik Görünümü
- Şekil-4: Pankreas Embriyolojik Gelişim
- Şekil-5: Pankreas Divisum
- Şekil-6: Akut Pankreatit Fیزیopatolojisi
- Şekil-7: MHC I ve II Moleküler Yapısı
- Şekil-8: TCR (T hücre Reseptörü) Şematik Yapısı
- Şekil-9: TCR ve Nukleus Arası İletim Yolları
- Şekil-10: Gruplar arasında ve içinde geliş-48.saat lenfosit parametrelerinin değerlendirilmesi

TABLULAR DİZİNİ

- Tablo-1: Akut Pankreatit Etyolojileri
- Tablo-2: Akut Pankreatit En Sık Etyolojilerinin Yüzdesi
- Tablo-3: Akut Pankreatit Ağırlık Sınıflaması
- Tablo-4: Ranson Kriterleri
- Tablo-5: Modifiye Glaskow-Imrie Sınıflaması
- Tablo-6: CTSI (Computed Tomography Severity Index)
- Tablo-7: Modifiye CTSI
- Tablo-8: BISAP Skoru
- Tablo-9: Japonya Kriterleri
- Tablo-10: Atlanta Kriterleri
- Tablo-11: SIRS bulguları
- Tablo-12: Modifiye Marshall Skoru
- Tablo-13: SOFA Skoru
- Tablo-14: APACHI II Skoru
- Tablo-15: Panc-3 Skoru
- Tablo-16: HAPS
- Tablo-17: PASS
- Tablo-18: DAMPs ve Reseptörleri
- Tablo-19: Gruplar Arası Geliş ve 48. saat lenfosit yüzdelerinin karşılaştırması

Tablo-20: Gruplar arasında 48. Saat CRP ve lenfosit değeri normalliği parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo-21: Gruplar arasında geliş Ranson değerlerinin değerlendirilmesi

Tablo-22: Grupların yaş ve yatış süreleri karşılaştırması



ÖZET

AĞIR BİLİYER PANKREATİT OLGULARINDA LENFOPENİ VARLIĞININ GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYON GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

Bu çalışmada ağır akut pankreatit (AP) olgularında hangi hastaların geç dönem komplikasyon geliştireceğini ön görebilmek hedeflendi. Böylece bu hastalarda tartışmalı olan kolesistektomi zamanlaması ile ilgili karar alma sürecini kolaylaştırabiliriz. Diğer taraftan ağır AP hastalarında gelişen lenfopeninin mekanizması ve bunun prognoza etkisi aydınlatılmaya çalışıldı.

Literatürde lenfopeni gelişimi ve akut pankreatit (AP)'in ağır seyretmesi arasında ilişki gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğu erken dönem AP'de görülebilen ağır ve hayati tehdit oluşturan sistemik komplikasyonların, organ yetmezliğinin ve erken dönem lokal komplikasyonların (akut pankreatik sıvı koleksiyonu, akut nekrotik koleksiyon, peritoneal veya plevral sıvı koleksiyonları) lenfopeni gelişen hastalarda daha sık ve ağır seyrettiği ile ilgilidir. Ancak AP'de erken dönemde lenfopeni gelişiminin geç dönem komplikasyon riskini artırıp artırmadığına dair çok az çalışma mevcuttur.

AP'de rekürren hastalık hem sistemik hem lokal daha ağır komplikasyonlar gelişme ihtimalini artırır. İlk AP atağını (ağır olarak skorlansa dahi) komplikasyonsuz atlatan hastalarda rekürren hastalık halinde ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Rekürren hastalık riskini ortadan kaldırmak için bu hastalara erken kolesistektomi yapılmalıdır. Kolesistektominin zamanlaması bu noktada tartışmalıdır. Ağır olarak sınıflandırılan AP hastalarında infekte veya non infekte pankreatik nekroz gelişimi, mide çıkış obstrüksiyonu yapabilen veya ağrı/bası belirtileri olan psödokist gelişimi ihtimali vardır. Bu komplikasyonlar operatif veya nonoperatif ancak her iki koşulda da minimal invazif olmasına özen gösterilen müdahaleler gerektirebilir. Kolesistektomi ağır AP hastalarında bu nedenlerle

gecikebilmektedir. Bu bekleme sürecinde nüks riski artmaktadır. Eğer hastaya komplikasyonlarından dolayı bir operasyon gerekecek ise kolesistektominin de eş zamanlı yapılması önerilmektedir.

Ocak 2013 ve Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemizde yatarak tedavi edilen ağır bilier pankreatit tanılı 163 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, geliş ve 48. saat lenfosit yüzdeleri kayıt edildi. Yatış tarihinden itibaren 7-10. günler arası çekilen İV-Oral kontrastlı bilgisayarlı batın tomografileri ile birinci ay ve takip tomografileri incelendi. Bu verilerden herhangi biri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olarak 2 gruba ayrıldı; Group 1 herhangi bir geç dönem komplikasyon bulgusu olmayan hastalar, grup 2 ise 1. ay BT'de WON veya psödokist geliştiren hastalar olarak tanımlandı. Grup 1'de 134, grup 2'de 29 hasta yer aldı. Çalışmada yer alan hastaların 89'u kadın, 78'i erkekti.

Sonuç olarak; Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup 2'nin hastane yatış sürelerinin grup 1'den anlamlı ölçüde uzun olduğu saptandı. Gruplar arasında geliş lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Grup 2'in 48.saat lenfosit değerleri, Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.000$; $p<0.05$). 48. saatte belirgenleşen lenfopeni geç dönem komplikasyon geliştirme riski ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, lenfopeni, inflamasyon

ABSTRACT

The relationship between lymphopenia and development of late complications in severe acute pancreatitis.

In this study we aimed to predict patients who would develop late stage acute pancreatitis related complications. So we would be able to ease the decision making process about the timing of cholecystectomy. On the other hand we also suggest a possible insight into the mechanisms which lead development of lymphopenia in severe acute pancreatitis and its possible effects on prognosis.

There are several studies in literature implicating a proportional relationship between severity of acute pancreatitis and development of lymphopenia. Most of these studies are about severe-life threatening systemic complications seen in early stages of acute pancreatitis, organ failure, early local complications have run a more dramatic course among those who develop lymphopenia. However there are not many studies emphasizing the possible increased risk of late local complications (WON, pseudocyst) among lymphopenia developing cases of severe acute pancreatitis.

Recurrence of disease in acute pancreatitis increases risk and degree of both local and systemic complications. Among patients who recover from first attack of acute pancreatitis without complication could yet develop serious complications after each recurrence. To prevent risk of recurrence early cholecystectomy should be advised. The timing of operation has been debated at this point. Severe cases of acute pancreatitis carry a risk to develop pseudocysts leading to stomach outlet obstruction or develop pain and pressure related symptoms or infected or non-infected necrosis of pancreatic tissue. These local complications may need an intervention which has to be minimally invasive and if it would so a cholecystectomy operation is advised to be done at the same time. To make the decision a

waiting period might be necessary either to see if complications regress spontaneously or to allow necrosis to mature.

In this study, 163 severe acute pancreatitis case who has been treated as inpatient between January 2013 and January 2018 has been involved. Patients charts and all documented data has been analysed retrospectively. Patients demographic data's, severity scoring of AP, admission and 48.th hour lymphocyte percentage values have been recorded. Their 7-10 th day CT (Computed Tomography) findings and 1 st month and following CT findings have also been recorded. Patients who lacks any of the above data have been excluded.

According to the existence or absence of late complications, patients have been divided into two groups; Group 1 had no late complication, Group 2 had either pseudocyst or WON at 1 st month CT. Group 1 had 134, Group 2 had 29 patient, 89 patient were women, 78 patient were men.

Results; No significant difference has been detected when comparision has been made according to age and gender. Group 2 had remarkably longer duration of hospital stay ($p:0.000$; $p<0.05$). There was no significant difference between two groups according to admission lymphocyte percentage ($p>0.05$). However the difference between two groups in terms of 48th hour lymphocyte percentage was significant ($p:0.000$; $p<0.05$). It has been interpreted as lymphopenia seen around 48. hr of admission is related to development of late complications in severe acute pancreatitis.

Key words: Severe acute pancreatitis, lymphopenia, inflammation

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Safra taşı veya çamurunun sebep olduğu pankreas bezi enflamasyonları bilier pankreatit olarak tanımlanmaktadır. Tanı koymak için safra taşları dışında diğer pankreatit nedenlerinin (alkol, enfeksiyon, hipertrigliseridemi, ilaç ve toksinler) ekarte edilmiş olması gerekmektedir. Safra taşlarının ortak kanalda veya ampulla düzeyinde yaptığı obstrüksiyon veya geçişleri sırasında yol açtıkları ödem bilier pankreatit gelişiminin ana nedenidir. Kesin biyokimyasal mekanizması bilinmemekle beraber obstrüksiyon ve staz sonucunda pankreas sindirim enzimlerinin otonom aktivasyonu ve bunun sonucunda gelişen pankreas dokusu hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Ağır pankreatit hastalarında geç dönem komplikasyon olarak tanımlanan psödokist, WON, Portal sistemde tromboz, AV malformasyon, hemoraji ve enfeksiyon gelişme riskini öngörebilmek önemlidir. Bu sayede hangi hastayı daha yakın takip etmek gerektiği ve hangi hastanın ek görüntülemeye (BT, Doppler veya anjiyografi) ihtiyaç duyacağı daha iyi belirlenebilir ve komplikasyon gelişimini önleyici metodlar geliştirilebilir. Daha önemlisi komplikasyona yönelik cerrahi müdahale ihtimali nedeni ile bu hastalarda kolesistektominin uzun süre geciktirilmesi ve nüks AP ihtimali ortadan kaldırılabilir .

Bu çalışma komplikasyon geliştiren ağır pankreatit hastalarında ilk 48 saatte gelişen lenfopenide, akut enflamasyonun erken fazında henüz bilmediğimiz veya görevini tam tanımlayamadığımız medyatörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Bu medyatörler normalde aktive olması gereken T lenfositlerde apoptozisi ve/veya nekroptozisi indükleyebilir. Bu durumda olması gereken şekilde seyretmeyen enflamasyon reaksiyonu nedeni ile doku hasarı sınırlandırılmamaktadır. Bunun sonucu olarak geç dönem komplikasyonlar gelişmekte ve %10-20 hatta enfekte nekroz halinde %50 civarına yükselebilen mortalite görülebilmektedir. Tüm bu oranlar rekürren AP halinde daha da artmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS BEZİ

2.1.1. Anatomisi

Pankreas duodenum C kıvrımından dalak hilusuna doğru oblik uzanım gösteren retroperitoneal bir organdır. Yetişkin bir insanda yaklaşık 75-100 g ağırlığında ve 15-20 cm uzunluğundadır.

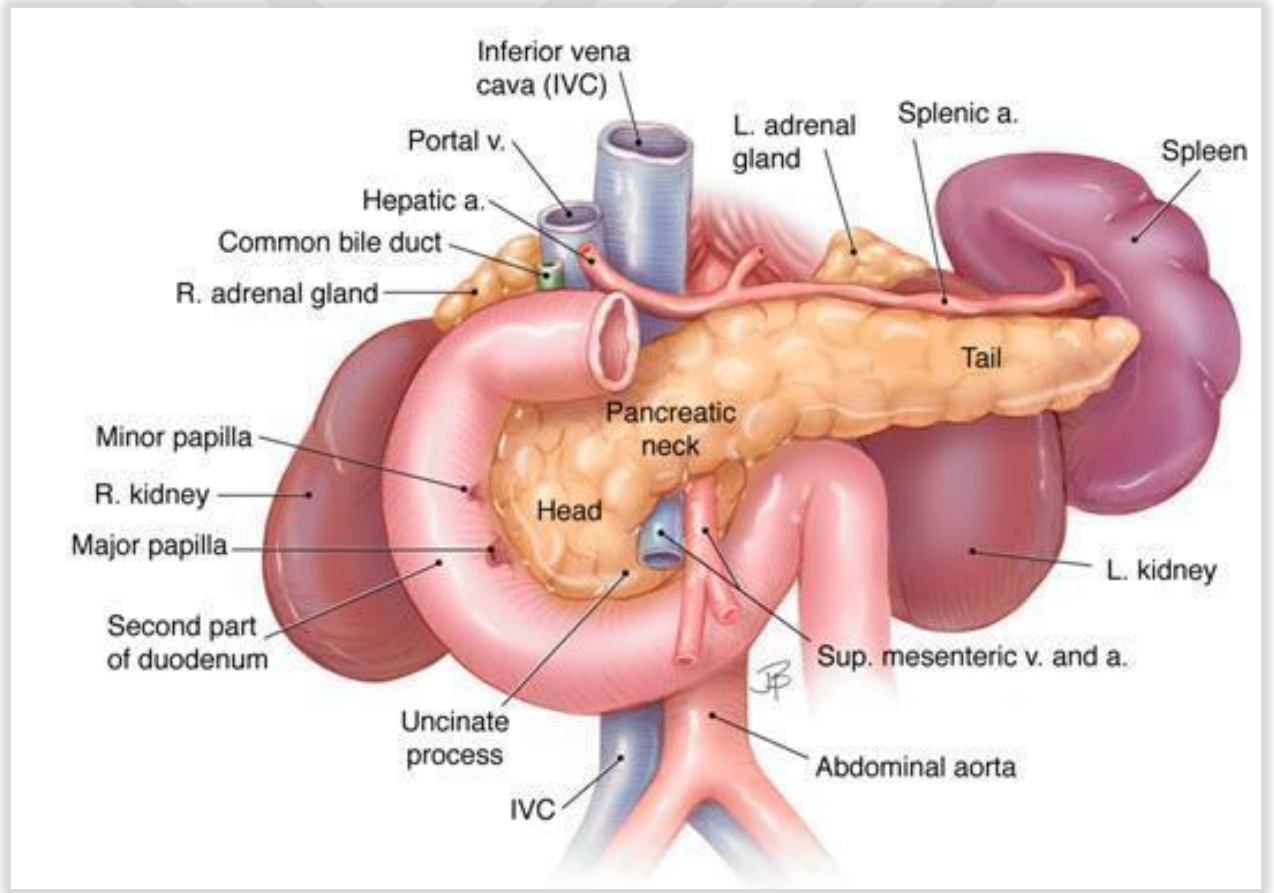
Pankreas dört anatomik bölgeye ayrılır; baş, boyun, gövde, kuyruk. Baş kısmı transvers kolon mezosunun hemen arkasında, duodenum C kıvrımına yerleşiktir ve hemen arkasından vena cava, sağ renal arter ve her iki renal ven geçer. Boyun kısmının alt sınırında superior mezenterik ven (SMV) splenik ven ile birleşir ve portal veni oluşturur, boyun kısmının hemen arkasından portal ven porta hepatis'e doğru seyrederek inferior mezenterik ven (İMV) genellikle splenik venin portal vene bağlandığı alana yakın splenik vene bağlanır. Bazı kişilerde ise inferior mezenterik ven superior mezenterik vene açılır veya bu üç ven trifurkasyon oluşturur. Superior mezenterik arter (SMA) SMV'nin hemen solunda ona paralel seyrederek pankreas unsinat çıkıntı ve pankreas başı portal veni sağ tarafından sarar ve SMA ile SMV arasındaki boşluğa kadar uzanır. Pankreasın bu parçasını drene eden venler portal vene sağ lateral ve posteriordan açılırlar. Bu bölgeyi anteriordan drene eden venlerin olmaması pankreas rezeksiyonlarında kolaylık oluşturur. Koledok pankreas başı arkasında derin bir olukdan seyrederek ilerler ve ana pankreatik kanal ile ampulla Vater hizasında birleşerek duodenuma açılır.

Pankreas gövde ve kuyruk kısmı splenik arter ve venin anteriorunda yer alır. Splenik venin pankreas arkasında seyrettiği bir oluk vardır ve bu alanda splenik vene pankreasdan gelen çok sayıda venöz damar açılır. Splenik arter venin posterior ve superiorunda seyrederek oldukça kıvrımlı bir seyri vardır (Şekil 1). Gastrokolik ligaman açıldığında lesser sak tabanında midenin hemen arkasında pankreas gövde ve kuyruğu görülebilir. Psödokistler genellikle bu alanda gelişir. Mide posterioruna lokalize olmaları bu kistlerin mide içine endoskopik drenajlarını mümkün kılar, bazen bu psödokistler mide duvarını dejenere ederek spontan mide içine drene olabilirler. Transfers kolon mezosu sıklıkla psödokistin alt duvarını oluşturur. Böylece psödokistin kolon içine drenajı da

mümkün olabilmektedir (1,2).

2.1.2. Histolojisi

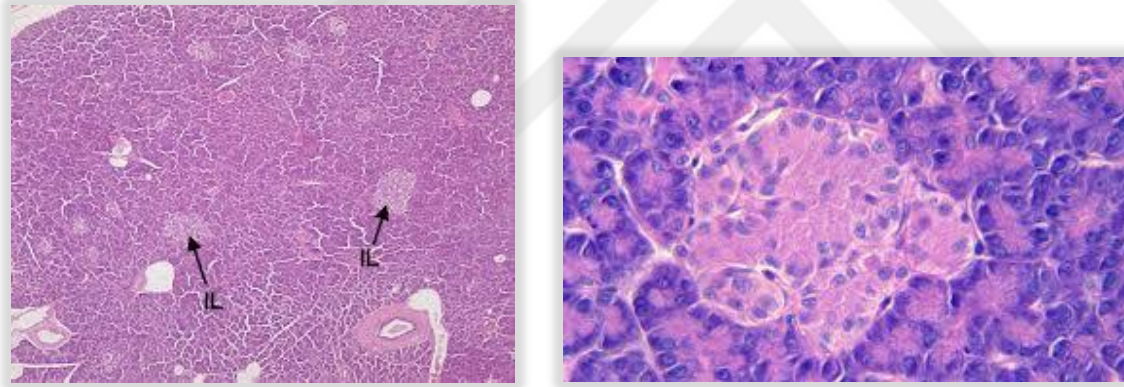
Pankreas morfolojik olarak aynı epitelden farklılaşan iki ayrı dokudan oluşur; Endokrin ve ekzokrin pankreas. İki majör fonksiyonu vardır; Ekzokrin asiner dokudan sindirim enzimlerinin üretilmesi ve endokrin doku tarafından kan biyokimyasının düzenlenmesi.



Şekil 1: Pankreas anatomisi ve komşulukları

Ekzokrin pankreas diğer sindirim bezlerinde olduğu gibi yoğun seröz içerikli asinilerden oluşur. Duodenum lümenine enzimden zengin alkali sekresyon salgılar. Alkali ortamı pankreasdan salgılanan HCO₃ iyonları sağlar ve duodenum lümenine ulaşan asidik mide içeriğini nötralize eder.

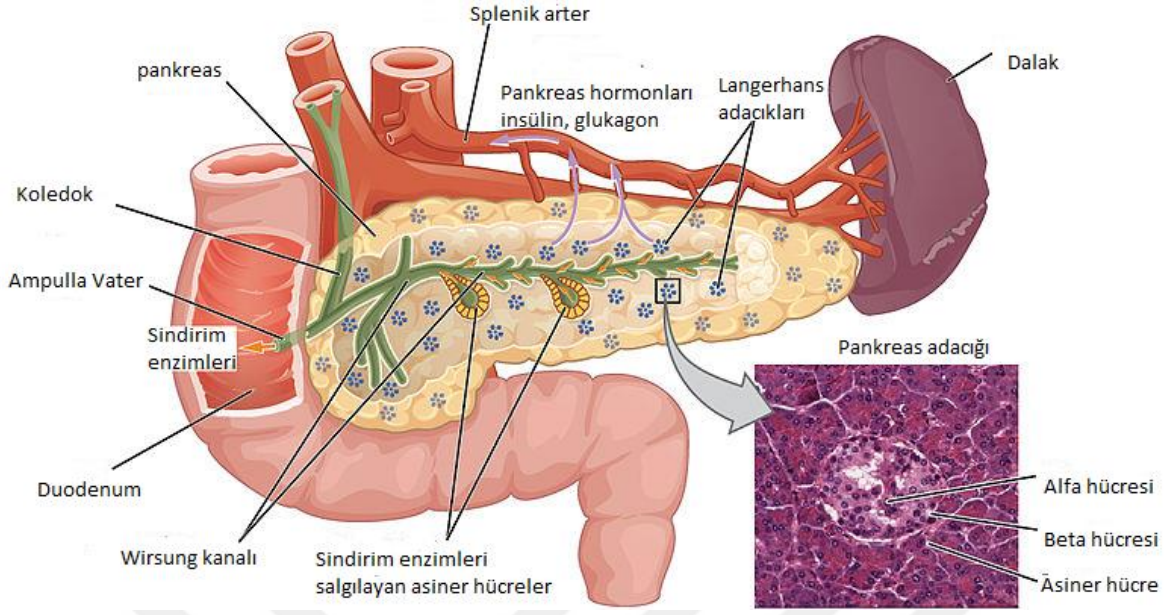
Endokrin pankreas daha açık renkli boyanan Langerhans hücre adacıklarından oluşur. 5 tip hücre vardır. Bunlar; glukagon salgılayan α hücreleri, insülin salgılayan β hücreleri, somatostatin salgılayan δ hücreleri, Gherelin salgılayan ϵ hücreleri ve pankreatik polipeptit salgılayan PP hücrelerinden oluşmaktadır. Bu adacıklar retiküler bağ doku ile desteklenir, çok sayıda fenestre kapiler damarlar içerir. Her bir adacığı çevreleyen ince bir kapsül vardır (şekil 2). Yaklaşık 3000 adacık bulunur. Bu hücrelerin toplamı pankreas kitlesinin %2'sini oluştururken, sindirim enzimlerini salgılayan ekzokrin pankreasın asiner ve duktal epitel hücreleri pankreas dokusunun %98'ni oluşturur (şekil 3).



Şekil 2: Sol: Ekzokrin pankreas dokusu arasındaki Langerhans adacıkları. Sağ: daha büyük büyütmede kapsül ile çevrelenmiş Langerhans adacığı.

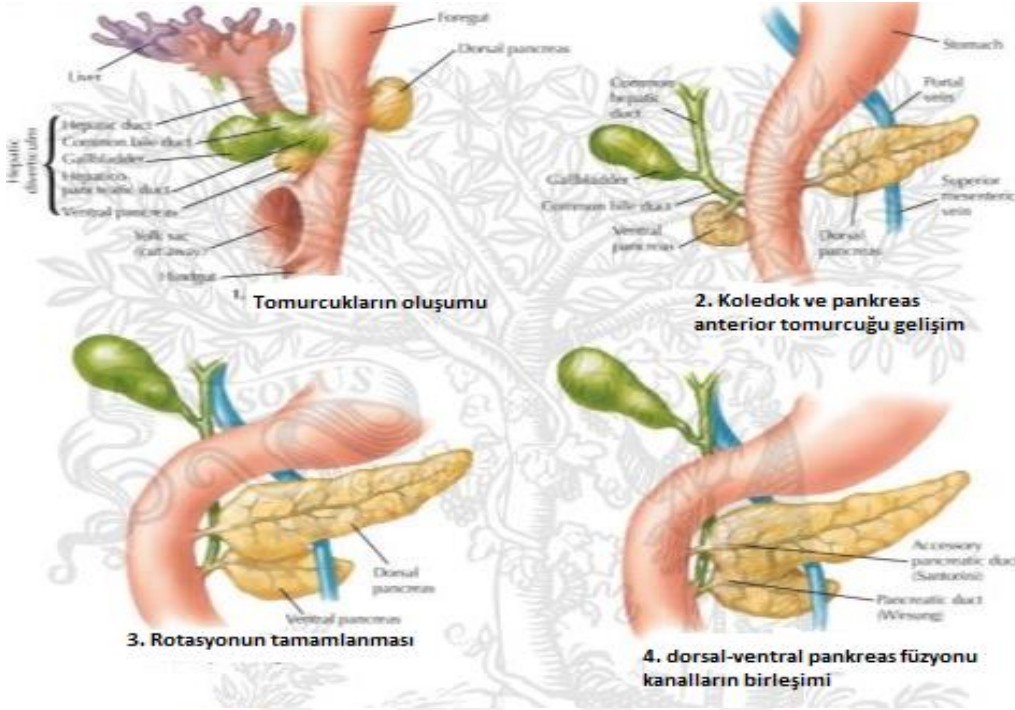
2.1.3. Embriyolojisi

Pankreas embriyolojik gelişiminin ilk belirtisi duodenum hizasında ilkel foregut dorsal yüzeyindeki mezenkimal dokularda yoğunlaşmanın başlamasıdır. Gestasyonun 26. gününde çevre mezenkimal dokulardan dorsal pankreatik tomurcuk gelişmeye başlar. Ventral pankreatik tomurcuk hepatik divertikulumun tabanından gelişir (şekil 4). Daha sonra her iki pankreatik tomurcuğun sap bölgelerinin uzamasıyla pankreatik kanallar gelişmeye başlar. Dorsal tomurcukdan Santorini kanalı, ventral tomurcukdan Wirsung kanalı gelişir.

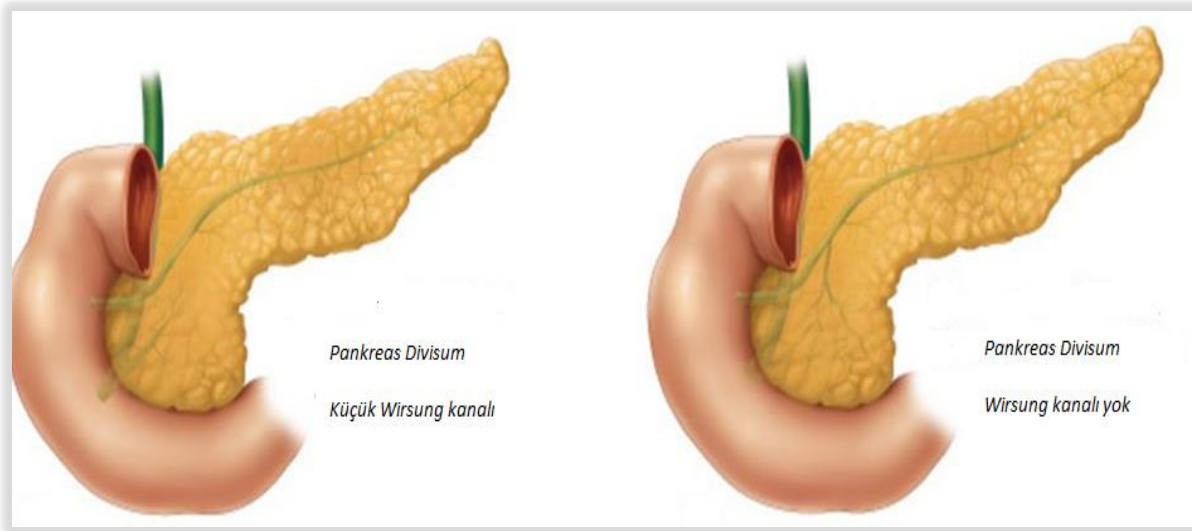


Şekil 3: Ekzokrin ve endokrin Pankreas

Gestasyonun 6-7. haftalarında ventral tomurcuk dönüş yaparak dorsal tomurcuk ile füzyona uğrar. %60 kişide ekzokrin sekresyonların drenajı Wirsung kanalından duodenum majör papillaya olur. Santorini kanalı ise duodenum minör papillaya açılır. %30 kişide Santorini kanalı kör uçla sonlanır, duodenuma drene olmaz. %10 kişide ise Wirsung ve Santorini kanalları füzyona uğramaz ve pankreas dokusunun büyük kısmı Santorini kanalı ile minör papillaya drene olurken, pankreas baş ve unsinat çıkıntı Wirsung ile majör papillaya drene olur. Bu durumda bazen minör papilla pankreatik sekresyonları dreneajda yetersiz kalabilir ve pankreatit gelişimi tetiklenebilir. Bu anatomik varyasyona “Pankreas Divisum” denir (şekil- 5) (1,2).



Şekil 4. Sol üst: gestasyonun 30. günü, Sağ üst: 35. gün, sol alt-sağ alt: 6. hafta. Ventral tomurcuğun rotasyonu olmaz ise anuler pankreas gelişir ve ciddi mide çıkış obstrüksiyonuna yol açar.



Şekil 5. Pancreas Divisum 2 ayrı varyasyonu sağ: hem Santorini hem Wirsung mevcut ancak hem rudimenter kalmış Wirsung kanalı hem de Santorini'nin açıldığı minör papilla pankreatik sekresyonları drene etmekte yetersiz. Sol: Wirsung kanalı yok ve Santorini kanalının açıldığı minör papilla drenaj için yetersizdir ve pankreatit gelişir. Pancreas Divisum'da gelişen kronik pankreatit tekrarlayan akut pankreatik ataklarına bağlıdır.

2.1.4.Fizyolojisi

2.1.4.1.Ekzokrin pankreas fonksiyonu

Pankreas bezinin endokrin fonksiyonları (insülin, glukagon, somatostatin sentez ve salgısı) ve sindirime yardımcı ekzokrin fonksiyonları (sindirim enzimleri ve bikarbonat sentez ve salgısı) vardır. Bu bölümde ekzokrin fonksiyonlarından bahsedilecektir.

Pankreatik sindirim enzimleri; Asinusların epitelinde sentezlenir ve salgılanır. Protein, yağ ve karbonhidratın oluşturduğu üç temel besin maddesinin sindirimi için gerekli enzimlerdir. Tripsin, kemotripsin, karboksipolipeptidaz bu enzimler arasında en önemlileridir. Tripsin en fazla salgılanan enzimdir. Tripsin ve kemotripsin tüm veya kısmen sindirilmiş proteinleri çeşitli büyüklükteki peptitlere parçalar ancak aminoasitlere ayırmaz. Karbonhidrat sindirimi için gerekli enzim amilazdır, selüloz hariç nişasta, glukojen ve diğer karbonhidratları disakkarit ve trisakkaritlere dönüştürür. Yağ sindirimi için gerekli başlıca üç enzim vardır; pankreatik lipaz, kolesterol esteraz, fosfolipaz.

Pankreasdan ilk salındıklarında sindirim enzimleri inaktif formdadır; tripsinojen, kimotripsinojen, prokarboksipolipeptidaz. Proksimal ince bağırsak içine salgılandıklarında intestinal mukozada bulunan enterokinaz enzimi ile aktive olurlar. Oluşan tripsin hem diğer sindirim enzimlerini aktive eder hem de tripsinojenin otoaktivasyonunu sağlar.

Tripsin inhibitörü; pankreas sindirim enzimlerinin pankreası terk etmeden önce salgılandığı asiner epitel hücre içinde, asinus içinde ve duktuslar içinde aktive olmasını engeller. Tripsin inhibitörü de asinus epitelinden salgılanır, tripsin ile eş zamanlı olarak salgılanması uyarılır. Pankreas duktuslarında obstrüksiyon halinde veya ağır pankreas hasarlanması durumunda çok miktarda pankreatik salgı hasarlı bölgede birikir ve tripsin inhibitörü yetersiz kalabilir. Bu durum akut pankreatit tablosuna yol açar.

Pankreas bikarbonat salgısı; Duktus epitelinden bikarbonat iyonları ve su salınır. Pankreas duktuslarındaki bikarbonat iyon konsantrasyonu plazma seviyesinin 5 katına ulaşabilir. Pankreatik salgı bikarbonat ve birlikte salgılanan bol miktarda su ile birlikte duktuslardaki sindirim enzimlerini de süpürerek duodenuma ulaşır.

2.2.4.2.Pankreas Sekresyonunun Düzenlenmesi

Pankreas sekresyonunu 3 ayrı uyarı sağlar;

1.Asetilkolin; Parasempatik vagus ve sindirim sistemindeki diğer kolinerjik sinir uçlarından salınır.

2.Kolesistokinin; duodenum ve proksimal jejunum mukozasından gıda varlığında salgılanır

3.Sekretin; Yine duodenum ve proksimal jejunum mukozasından mideden gelen asidik karışıma cevap olarak salgılanır

Asetilkolin ve kolesistokinin bol miktarda pankreas sindirim enzimi üretim ve salgılanmasını, sekretin ise bol miktarda su ve bikarbonat karışımı salgılanmasını uyarır.

2.2.4.3.Pankreatik Sekresyonun Fazları

Sefalik ve gastrik faz; Vagal asetilkolin aracılığı ile az miktarda sindirim enziminin asini içine salgılanmasını sağlar. Bu salgılanan miktar toplam pankreatik sekresyonun %20'si kadardır.

İntestinal faz; Pankreatik sekresyonun %80 'i bu fazda salgılanır. Kolesistokinin ve sekretin hormonları aracılığı ile gerçekleşir.

2.2. AKUT PANKREATİT

2.2.1. Tanımı, İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Akut pankreatit lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen yaygın ve ağır seyredabilen bir hastalıktır. Ayırıcı özelliği minimal veya sıfır fibrozla seyreden inflamasyondur. Hafif ve kendi kendini sınırlayıcı bir hastalıktan, infekte pankreatik nekroz, çoklu organ yetmezliği ve yüksek mortalite ile karakterize kritik bir hastalığa kadar ilerleyebilen klinik seyri olabilir (3).

Hastane yatışı gerektiren en sık gastrointestinal hastalıklar arasında yer alır. Dünya genelinde insidansı 5-80/100.000 dir (4) ve tüm dünyada insidansında artış izlenmektedir (5,6,7). İnsidans artışı çeşitli faktörlere bağlanabilir; Beklenen ortalama yaşam süresinde uzama ve akut pankreatit ilk episodunun altıncı dekatta en sık olması nedenlerden biridir. Bir diğer neden de artan obezite insidansıdır ki bu da akut pankreatit önde gelen sebeplerinden olan safra taşları oluşumu için bilinen bir risk faktörüdür (7). Genel anlamda mortalitesi 1/100.000 (4) iken ağır seyreden vakalarda mortalite %10-30 civarına yükselebilmektedir (8). Bölgelere ve ırka göre insidansında farklılıklar bulunmaktadır. Finlandiya ve ABD'de ve siyah ırkda belirgin olarak daha yüksek insidans görülmektedir (9).

2.2.2. Tanısı

Akut pankreatit tanısı semptom, fizik muayene, labaratuvar değerleri ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu ile konulur. Aşağıdaki 3 kriterden ikisinin karşılanması gerekir;

1-Pankreatit ile uyumlu akut, şiddetli, aralıksız ve genelde sırta yayılan epigastrik ağrı ve hassasiyet

2-Serum amilaz ve lipazında yükselme

3-Görüntüleme yöntemlerinde (USG, BT, MRI) akut pankreatik inflamasyonla uyumlu bulgular

İkinci kriterde bahsedilen amilaz lipaz değerlerinde artma olması farklı kaynaklarda farklı tanımlanmaktadır. 2012 Revize Atlanta Kriterlerinde; serum amilaz veya lipaz değerinde normal üst sınırın 3 katı veya fazlası artış olması olarak belirtilmiştir (10). 2015 Japonya Kriterlerinde ise pankreatik enzimlerin serum veya idrar düzeylerinde artış olması olarak belirtilmektedir (11).

Tanı koymak için her zaman görüntüleme yöntemi gerekmediğini vurgulamak gerekir. Akut pankreatit tanısı sıklıkla ilk 2 kriterin karşılanması ile konulur. Görüntüleme yöntemlerine ancak ilk iki kriter tam olarak karşılanmıyor ise veya tanıda şüphe var ise (diğer akut abdominal ağrı nedenleri ekarte edilemiyorsa) ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.3 Etyolojisi

Çeşitli faktörler AP gelişimine yol açabilir (tablo 1)(12). Bilinen etkenler arasında safra taşı hastalığı ve alkol kullanımı en sık akut pankreatit nedenleridir (Tablo 2) ve tüm vakaların yaklaşık %80' ninden sorumludur (13). Ancak bu iki faktörün herhangi birinin varlığında dahi akut pankreatit geliştirme riski yine de çok düşüktür. Bu da bireye ait yatkınlık oluşturan faktörler başta olmak üzere başka faktörlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir (14).

Tablo 1 (12).

| Akut Pankreatit Etyolojileri |
|-------------------------------------|
| Biliyer sistem hastalıkları |
| Alkol |
| Hiperlipidemi |
| Hereditör |
| Hiperkalsemi |
| Travma |
| -Eksternal |
| -Cerrahi |
| -ERCP |
| İskemi |
| -Hipoperfüzyon |
| -Atreoskleroz |
| -Vaskülit |
| Pankreatik kanal tıkanıklığı |
| -Neoplazi |
| -Pankreas divisum |
| -Ampullar duodenal lezyonlar |
| İnfeksiyon |
| Toksinler |
| İlaçlar |
| İdiyopatik |

Tablo 2.

| En sık etyolojik nedenlerin yüzdesi | |
|--|--------|
| Biliyer/alkol | %70-80 |
| İdiopatik | %10 |
| Diğer | %10 |

2.2.3.1. Biliyer Pankreatit

Safra taşlarının sistik kanal ve koledoku geçerek bağırsağa atılması sırasında akut pankreatit gelişebilir. AP hastalarında atağın ilk 10 günü içerisinde dışkıda safra taşlarının bulunma ihtimali %85 civarındadır. Bu da safra taşlarının düşüşü sırasında AP tetikleyebileceğinin bir kanıtı olarak görülür (15). Safra taşlarının safra kanallarından geçişi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde hafif bir yükselme görülebilir. ALT değerinin ilk 48 saat içerisinde >150 IU/L olması AP etyolojisinin safra taşına bağlı olabileceğinin bir göstergesidir, positif prediktif değeri % 85 'dir (16).

Yaklaşık %10 hastada etyolojik neden bulunamaz ve idiyopatik pankreatit olarak sınıflandırılır. Ancak ilk AP atağında etyolojik neden bulunamaması idiyopatik pankreatit demek için yeterli değildir. Safra taşı veya diğer etyolojik faktörler aydınlatılmadığında dahi safra sıvısının mikroskopik incelemesinde birefringent safra kristalleri bulunabilmektedir. İdiopatik olarak sınıflanan hastaların muhtemelen yarısında etyoloji mikrolitiazdır (17). İlk AP atağında etyoloji bulunmadığında idiyopatik olarak sınıflamak doğru olmadığı gibi bu hastalardan 40 yaş altı olanlarda detaylı etyolojik araştırma da doğru değildir. Ancak bu hastalarda AP nüksü halinde artan morbidite/mortalite ve kronik pankreatite ilerleme riskinden dolayı yaşa bakılmaksızın detaylı etyolojik araştırma gereklidir (18). 40 yaş üstü hastalarda etyoloji bulunamıyorsa, ilk AP atağı olsa dahi, malignite riskinden dolayı abdominal BT/MRI dahil detaylı etyolojik araştırma yapılmalıdır (19).

2.2.4. Fizyopatolojisi

Gıdaları sindirmede görevli pankreas zimojen enzimlerinin pankreas asiner hücreleri içinde prematür aktivasyonu ile asiner hücre hasarının gelişmesi AP fizyopatolojisini başlatan günümüzde genel kabul gören görüştür. Sonuç olarak gelişen AP'nin ağırlık derecesini asiner hücre hasarını takib eden olaylar belirler; inflamasyon hücrelerinin migrasyonu, aktivasyonu, sitokin ve kemokinlerin sekresyonu (20).

2.2.4.1. AP'i Başlatan Olaylar

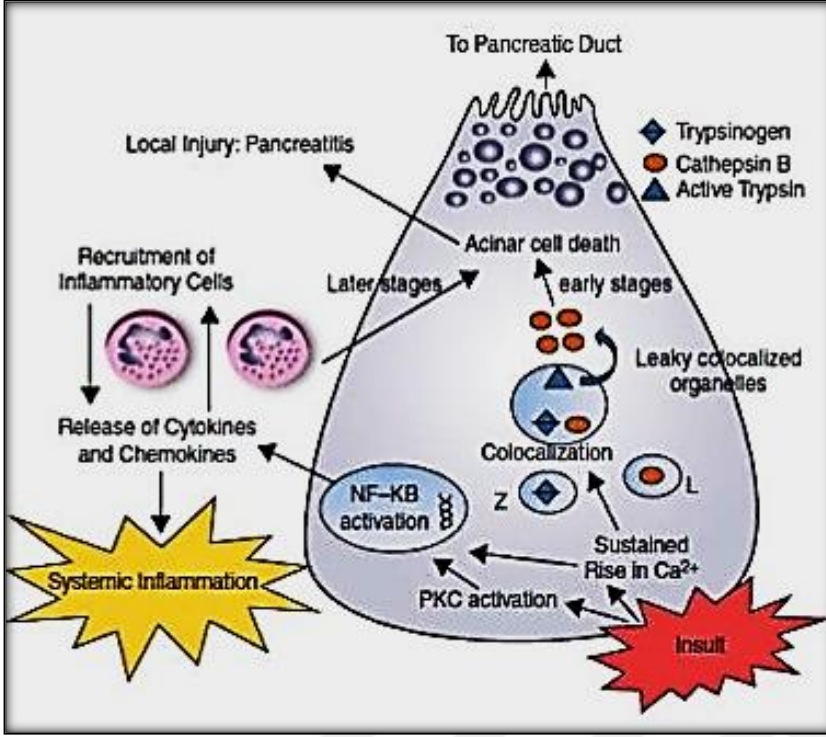
Zimojenlerin intraasiner prematür aktivasyonu ile pankreatit gelişimi pek çok deneysel çalışmada gösterilmiştir (resim 6) (21). Tripsinojen aktivasyonunun kritik önem taşıdığı, tripsinojen -/- farelerde pankreatik hasarın çok daha az geliştiğinin gösterilmesi ile anlaşılmıştır (22).

Sağlıklı kişilerde zimojenlerin prematür aktivasyonunu engelleyen intrapankreatik çeşitli koruma sistemleri vardır. Enzimler pankreas içinde inaktif formda sentezlenir. Duodenuma salındıklarında enterokinaz aracılığı ile aktive edilen tripsin diğer zimojenleri aktifler. Asiner hücreler içinde bu enzimler membran kaplı organeller, zimojen granüller, içinde bulunur. Asiner hücre içinde zimojen granülleri ile birlikte bulunan tripsin inhibitörleri de ilave koruma sağlarlar.

Asiner hücre hasarı sonucu zimojenlerin aktivasyon mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte aktif zimojenlerin sitoplazmik vakuoller içinde Katepsin B gibi lizozomal enzimlerle ko-lokalle edildikleri bilinmektedir (23). Katepsin B tripsini aktive eder. Katepsin B -/- hayvan modellerinde tripsin aktivasyonunun gelişmediği ve pankreatik hasarın çok az olduğu gösterilmiştir (24). Asiner hücre hasarını takiben artan intraselüler kalsiyum bu mekanizmada sorumlu bulunmuştur. Kalsiyum artışı bloke edildiğinde ko-lokalizasyonun azaldığı, tripsin aktivasyonunun olmadığı ve pankreas hasarının azaldığı görülmüştür (25). Tripsin sitoplazmik vakuol içinde aktive olunca vakuol membranını dejenere ederek Katepsin B ile sitozole geçer. Katepsin B sitozole geçtiğinde asiner hücre apoptozisini indükler (26).

2.2.4.2. İntrapankreatik Olaylar

Asiner hücre hasarını takiben ilk olarak nötrofiller sahaya ulaşır. Nötrofillerde sentezlenen süperoksitler (respiratory burst) ve proteolitik enzimler (katepsin, elastaz, kolejenaz) hasarı artırır. Makrofajlardan salınan TNF α , IL6, IL8 lokal ve sistemik inflamasyonu tetikler. Pankreas vasküler permeabilitesi artarak ödem ve hemorajiye yol açar ve vasküler yapılarda mikrotrombüsler gelişerek pankreas hemoperfüzyonunu bozar. Hipoperfüzyon nekroza yol açar (Nekrotizan pankreatit) veya sadece pankreatik ve peripankreatik ödem gelişebilir (intersitisyel ödematöz pankreatit) .



Resim 6.Tripsinojenin prematür intraselüler aktivasyonu ve asiner hücre hasarı; Schwartzs Principles of Surgery, 10. baskı

2.2.4.3. Sistemik Olaylar

AP fizyopatolojisinin önemli bir parçası sistemik inflamasyonu ve çoklu organ yetmezliğini tetikleyen olaylardır. NFκB üzerinden olan yolak bu etkilerden sorumlu mekanizmalardan biridir. NFκB aktivasyonunun tripsin aktivasyonu ile paralel seyrettiği ancak birbirlerinden bağımsız oldukları tripsin -/- farelerde NFκB'nin aktive olabilmesi ve AP indükleyebilmesi ile gösterilmiştir (22). Bununla beraber AP'de görülen hücre içi kalsiyum değerlerindeki artışın hem tripsinojenin hem NFκB'nin aktivasyonunda rolü vardır (27). NFκB aktive olduktan sonra çok miktarda sitokin ve kemokin sentezlenip salınır, çeşitli inflamasyon hücrelerinin ortama migrasyonu artar. Böylece sistemik etkiler ortaya çıkar.

Organ yetmezliği AP'nin herhangi bir evresinde görülebilir. Erken evrede yukarıda bahsedilen pro-inflamatuar cevabın çok yoğun olması ile geç evrede ise immünsüpresyon ve infeksiyonlar nedeni ile organ yetmezlikleri gelişebilir. Bu mekanizmalardan immünoloji ve pankreas bölümünde daha detaylı bahsedilecektir.

2.2.5 Akut Pankreatit Skorlama Sistemleri

2.2.5.1. Genel Bakış

Skorlama sistemleri AP'nin ağırlık derecesini ve prognozunu tahmin etmek için kullanılan klinik, laboratuvar ve radyolojik parametrelerin kombinasyonlarıdır. Bu sistemler tedavi planlanması, ortak bir dil oluşturulması ve klinik araştırmalarda yol göstermesi açısından önemlidir.

Günümüze kadar yapılan araştırmaların meta-analizleri ve uluslararası multidisipliner toplantılarda alınan kararlara göre ağırlık sınıflandırması dört farklı derece olarak ifade edilir; Hafif, orta, ağır, kritik (tablo 3). Ağır pankreatitin ana etkenleri lokal ve sistemik komplikasyonların varlığı, enfeksiyon varlığı veya yokluğu olarak tanımlanabilir (28, 29).

Tablo 3: Akut Pankreatit Ağırlık Sınıflandırması

| Belirleyici kriter | Lokal komplikasyon yok | Steril Lokal komplikasyon var | Enfekte lokal komplikasyon var |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Organ yetmezliği yok | HAFİF | ORTA | AĞIR |
| Geçici organ yetmezliği var | ORTA | ORTA | AĞIR |
| >48 saat süren organ yetmezliği var | AĞIR | AĞIR | KRİTİK |

Hafif hastalık için beklenen mortalite %1'den azdır. Hastalığın ağırlığı artıkça mortalite de artar. Orta derece hastalıkta %10'a, ağır hastalıkta %20-40'a, kritik hastalıkta %50 ve üzeri rakamlara ulaşan mortalite görülebilir. Bu kategorileri doğru belirlemek hastalığın tedavisinde çok önemlidir. Böylece ağır hastalık için yüksek riskli hastalar vakit kaybetmeden yoğun bakım ünitelerine veya bu konuda uzmanlaşmış merkezlere transfer edilebilirler (30).

2.2.5.2. Skorlama Sistemleri

Skorlama sistemlerinden en eskisi ilk defa 1974 yılında yazılan Ranson kriterleridir (31). Ağırlık derecesini sınıflandırmak için hastanın yatışından itibaren 48 saat geçmesi gerekmektedir.

Ağırlık derecesini tahmin etmede günümüzde zayıf bir skorlama sistemi olarak kabul edilse de tarihi öneminden dolayı sıkça refere edilmektedir. Bilier ve non-bilier pankreatiti ayrı sınıflandırır (Tablo 4).

Tablo 4: Ranson Kriterleri

| Non-bilier pankreatit | |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| Yatışda | 48. saatte |
| Yaş > 55 | Hematokritte 10 birim düşme |
| WBC > 16.000/mm ³ | BUN'de 5 mg/dL artma |
| Glukoz > 200 mg/ Dl | Kalsiyum < 8 mg/Dl |
| LDH > 350 IU/L | Arter PO ₂ < 60 mm Hg |
| AST > 250 U/L | Baz açığı > 4 mEq/L |
| | Hesaplanan sıvı birikimi > 6 L |
| Bilier pankreatit | |
| Yatışda | 48. saatte |
| Yaş > 70 | Hematokritte 10 birim düşme |
| WBC > 18.000/mm ³ | BUN'de 2 mg/dL artma |
| Glukoz > 220 mg/dL | Kalsiyum < 8 mg/DL |
| LDH > 400 IU/L | Baz açığı > 5 mEq/L |
| AST > 250 U/L | Hesaplanan sıvı birikimi > 4 L |
| TOTAL SKOR ≥ 3 AĞIR PANKREATİT | |

Ranson'dan 10 yıl sonra 1984'de Modifiye Glasgow (Imrie) sınıflaması yayınlandı (32). Avantajı hastanın yatışından itibaren hastalığın ağırlığını sınıflayabilmesidir (tablo 5). Ranson kriterleri daha çok Amerika'da, Glasgow ise Avrupa'da tercih edilmiştir. Dr. John H.C. Ranson

New York üniversitesinde cerrahi anabilim dalı başkanı olarak çalışmış ve 57 yaşında myeloma için yapılan kemik iliği transplantasyonunun komplikasyonu nedeni ile vefat etmiştir (33).

Tablo 5: Modifiye Glasgow-İmrie sınıflaması

| Parametreler |
|---------------------------------------|
| Yaş >55 |
| Arter PO ₂ <60 mmHg |
| WBC > 15.000/ mm ³ |
| Kalsiyum < 8 mg/dL |
| LDH > 600 IU/L |
| Glukoz > 10 mmol/L (=180 mg/dL) |
| BUN > 16 mmol/L (= 288 mg/dl) |
| Albümin < 3.2 g/L |
| TOTAL SKOR ≥ 3 AĞIR PANKREATİT |

Klinik skorlama sistemlerine ilaveten radyolojik skorlama sistemleri de geliştirilmiştir. Esas olarak en az ilk 72 saatten sonra çekilen kontrastlı tüm batın Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemelerine göre sınıflandırılırlar. 72 saaten önce çekilen BT nekrozu tespit etmede veya var olan nekrozun yaygınlığını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Kontrastlı batın BT 4-10 gün içerisinde çekilirse nekrotizan pankreatit tanısı neredeyse %100' e yakın olmaktadır (34,35). Radyolojik skor sistemlerinin örnekleri ; Balthazar tarafından geliştirilen CTSI =Computed Tomography Severity Index (tablo 6), (36, 37) ve günümüze en yakın zamanda yayınlanan Morteale =modifiye CTSI (tablo 7)(38).

Tablo 6: CTSI (CT Severity Index)

| Prognostik Gösterge | Puan |
|---|------|
| Pankreatik İnfamasyon | |
| -Normal pankreas | 0 |
| -Fokal veya difüz genişlemiş pankreas | 1 |
| -Pankreas bezinde değişiklikler ve peripankreatik yağ dokuda inflamatuvar değişiklikler | 2 |
| -Tek lokalizasyonda düzensiz sınırlı sıvı koleksiyonu veya flegmon | 3 |
| -İki veya daha fazla lokalizasyonda düzensiz sınırlı koleksiyon veya pankreas içinde veya komşu dokuda hava imajı | 4 |
| Pankreatik Nekroz | |
| Yok | 0 |
| ≤ %30 | 2 |
| % 30 - %50 | 4 |
| <%50 | 6 |

Tablo 7:Modifiye CTSI (=Mortele)

| Prognostik Gösterge | Puan |
|--|------|
| Pankreatik İnflamasyon | |
| -Normal Pankreas | 0 |
| -Pankreas bezinde değişiklikler, peripankreatik yağ dokuda İnflamatuvar değişiklikler olsun veya olmas | 2 |

| | |
|--|---|
| -Pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu ya da Peripankreatik yağ nekrozu | 4 |
| Pankreatik Nekroz | |
| Yok | 0 |
| ≤ %30 | 2 |
| >%30 | 4 |
| Extrapankreatik Komplikasyonlar | |
| -Plevral efüzyon, asit, vasküler komplikasyonlar, parankimal komplikasyonlar | 2 |

Original CTSI'da 7-10 arası skor ağır pankreatit, Modifiye CTSI'da ise 8-10 arası skor ağır pankreatit olarak kabul edilir.

BISAP (Bedside Index for Severe Akute Pankreatitis = ağır akut pankreatit yatak başı değerlendirme indeksi) 2008 yılında kullanıma girmiştir (tablo 8) (39). Yapılan meta-analizlerde ağırlık derecesini tahmin etmede oldukça efektif olduğu gösterilmiştir (40).

Tablo 8:BISAP

| |
|--|
| Parametreler (Her biri 1 puan olarak değerlendirilir) |
| BUN > 25 MG/DL |
| Mental durum değişikliği |
| SIRS skoru > 2 |
| Yaş > 60 |
| Radyolojik olarak gösterilmiş plevral efüzyon |
| BISAP ≥ 3 ağır pankreatiti yüksek oranda doğru belirler |

Daha güncel ve daha kapsamlı olarak 2010 Japonya Kriterleri (tablo 9) ve 2012 Atlanta Kriterleri (tablo 10) mevcuttur. Japonya sınıflaması ilk 2006 yılında yayınlandı (41), 2008’ de revize edildi ve 2010’da revize haliyle yayınlandı (42). Atlanta kriterlerinin orijinali ise 1992 yılında yayınlamıştır (43), 2012’de revize edilmiştir (44).

Tablo 9: Japon akut pankreatit ağırlık derecelendirme skoru

| Prognostik Faktörler(her biri için 1 puan) | |
|--|---|
| 1- | Baz açığı ≤ 3 mEq/L veya şok (Sistolik tansiyon <80 mmHg) |
| 2- | Oda havasında $PO_2 < 60$ veya acil müdahale gerektiren solunum yetmezliği |
| 3- | BUN ≥ 40 mg/dl (veya kreatinin ≥ 2 mg/dl) veya oliguri (İV sıvı resüsitasyonuna rağmen günlük idrar miktarı < 400 ml) |
| 4- | LDH \geq normal üst sınırın 2 katı |
| 5- | Trombosit ≤ 100.000 mm ³ |
| 6- | Serum kalsiyum ≤ 7.5 mg/dl |
| 7- | CRP ≥ 15 mg/dl |
| 8- | SIRS kriterlerinden ≥ 3 ‘nün varlığı |
| 9- | Yaş ≥ 70 |
| Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi skoru | |
| 1- | Enflamasyonun extrapancreatik alana yayılımı |
| | Anterior pararenal alan 0 puan |
| | Mezokolonun kökü 1 puan |
| | Böbrek alt polün arkası 2 puan |
| 2- | Pankreasda hipodens alan (baş, gövde, kuyruk) |
| | Sadece bir segmentte veya peripankreatik dokuda 0 puan |
| | 2 segmente uzanıyor 1 puan |
| | 2 veya daha fazla segmentin tamamını kaplıyor 2 puan |
| 1 + 2 = Toplam skor | |
| | Toplam skor = 0 veya 1 Grade 1 |
| | Toplam skor = 2 Grade 2 |
| | Toplam skor = 3 veya üzeri Grade 3 |

| |
|---|
| Ağırlık derecelendirmesi |
| <p>1- Prognostik faktörlerin toplamı 3 veya üzeri ise,</p> <p>2- BT skoru 2 veya üzerinde ise = Ağır pankreatit</p> |

Tablo 10:Revize Atlanta Kriterleri

| |
|---|
| <p>* Pankreatitin ağırlık derecesine göre kapsamlı morfolojik tanımlamalar sağlar, patofizyolojik özellikleri belirtir, pankreatik ve peripankreatik koleksiyonların radyolojik tanımlamasını yapar</p> |
| <p>* Erken dönem akut pankreatitin klinik ağırlık derecelendirmesini yapar</p> <p>Hafif: Organ yetmezliği bulgusu veya sistemik / lokal komplikasyon yok</p> <p>Orta: 48 saat içinde iyileşen organ yetmezliği var veya lokal - sistemik komplikasyonlar mevcut</p> <p>Ağır: 48 saatten uzun süren organ yetmezliği var (bir veya birden fazla)</p> |
| <p>* Geç dönem akut pankreatitin morfolojisini radyolojik olarak inceler.</p> <p>(Kontrastlı batın BT). 6 ayrı pankreatik / peripankreatik koleksiyon tanımlar;</p> <p>1-İnterstisyel ödematöz pankreatit</p> <p>2-Nekrotizan pankreatit</p> <p>3-Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu</p> <p>4-Pankreatik psödokist</p> <p>5-Akut nekrotik koleksiyon</p> <p>6-WON (Walled off necrosis)= sınırlanmış nekroz</p> |

2.2.6. Organ Yetmezliği Değerlendirme Sistemleri

Organ yetmezliği denildiğinde standardize edilmiş ve uluslararası kabul görmüş kriterlerden bahsetmek gerekir. Herhangi bir hastalığın seyri sırasında organ yetmezliği veya multi-organ yetmezliği gelişmesi prognoz hakkında, ybü ihtiyacı hakkında ve mortalite tahminlerinde önemlidir.

Çeşitli sistemler geliştirilmiştir; apache I-V, SOFA, Marshall, SIRS en çok bilinen ve en sık kullanılan kriterlerdir. Bu bölümde bahsedilen kriterleri tablolar halinde sunduk ve akut pankreatit hastalığında kullanımı ve önemlerinden bahsettik (Tablo 11,12,13).

Tablo 11 : SIRS bulguları

| |
|--|
| SIRS 2 veya üzeri kriterin varlığı anlamına gelir |
| Kalp hızı >90 /dk |
| Vücut ısısı < 36°C veya >38°C |
| WBC < 4000 mm ³ veya 12.000 mm ³ |
| Solunum sayısı > 20/dk veya PCO ₂ < 32 mmHg |

Yaklaşık birinci haftanın sonuna kadar devam eden erken dönem akut pankreatitte SIRS (Sistemik inflamatuvar Response Sendrom = Sistemik inflamatuvar Cevap Sendromu, tablo 11) bulgularının varlığında organ yetmezliği gelişme riski artar (45, 46). Erken dönem akut pankreatitte lokal komplikasyonlar gelişebilir ancak bunlar hastalığın ağırlığını belirlemezler. İlâveten morfolojik değişikliklerin ağırlığı ve yaygınlığı organ yetmezliğinin ağırlığı ile orantılı değildir (47). Erken dönemde gelişen SIRS bulgularını, CARS (Compensatory Anti-inflamatuvar Response Sendromu = Dengeleyici Anti-İnflamatuvar Cevap Sendromu) bulguları takip edebilir. Bu iki sistem arasındaki denge akut pankreatit prognozunda rol oynar. Ancak inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sistemlerin mekanizmaları, daha sonra bahsedileceği gibi kompleks ve henüz tam anlaşılammıştır (48).

2012 Atlanta Klasifikasyonu organ yetmezliğini tanımlarken Modifiye Marshall (49) Skorunu kullanır (Tablo 12). Diğer sık kullanılan skora sistemi ise SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) 'dır (Tablo 13). Kalp damar sistemi, solunum sistemi ve üriner sistem en çok etkilenen organlardır. İki ve üzeri organ sistemi peşpeşe 48 saat içinde yetmezlik geliştiriyorsa MOF (Multiple Organ Failure = Çoklu Organ Yetmezliği) olarak adlandırılır.

Tablo 12: Modifiye Marshall Skoru

| ORGAN SİSTEMİ | SKOR | | | | |
|--|-------|------------------------------------|--|------------------|-----------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Solunum sistemi (PaO ₂ /FiO ₂) | >400 | 301-400 | 201-300 | 101-200 | ≤ 101 |
| Renal * | | | | | |
| (Serum kreatinin µmol/L) | ≤134 | 134-169 | 170-310 | 311-439 | >439 |
| (Serum kreatinin mg/dl) | ≤ 1.4 | 1.4- 1.8 | 1.9- 3.6 | 3.6- 4.9 | >4.9 |
| Kardiyovasküler | | | | | |
| (Sistolik kan basıncı mmHg)* | 90 | <90 (hidrasyona cevap veren) | <90 (hidrasyona cevap vermeyen) | <90, pH < 7.3 | <90 pH < 7.2 |
| <i>Sistemlerin herhangi birinde 2 ve üzeri skor organ yetmezliği anlamına gelir</i> | | | | | |
| <i>* Kronik renal yetmezliği olan hastaların basal değerinin üzerine gelişen fark alınır</i> | | | | | |
| <i>*Vasopressör ilaç olmaksızın</i> | | | | | |

Tablo 13 : SOFA skoru

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|------|------|------|----------------------------------|------------------------------|
| Solunum | >400 | ≤400 | ≤300 | ≤200 | ≤100 |
| PaO ₂ /FIO ₂ mmHg | | | | (Solunum destek tedavisi ile) | (Solunum destek tedavisi) |

| | | | | | |
|--|------|------------|----------------------------------|---|--|
| | | | | | ile) |
| Koagülasyon Pletelet (x10 ¹ /µL) | >150 | ≤150 | ≤100 | ≤50 | ≤20 |
| Karaciğer Bilurubin (µmol/L) | <20 | 20-32 | 33-101 | 102-204 | >204 |
| KVS Hipotansiyon | Yok | MAP <70 | Dopamin ≤5 veya dobutamin* | Dopamin >5 veya epi ≤0.1 veya norepi ≤0.1* | Dopamin >15 veya epi >0.1 veya norepi >0.1* |
| CNS GKS | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Böbrek Kreatinin (µmol/L) Veya idrar miktarı | <110 | 110-170 | 171-299 | 300-440 veya <500 ml/gün | >440 veya <200 ml/gün |
| <p>MAP: mean arterial pressure, Epi: epinefrin, Norepi: norepinefrin,</p> <p>*Vasopresörler en az 1 saat süre ile (dozları µg/kg/dk)</p> <p>Herhangi 2 sistemden 2 ve üzeri puan multiorgan yetmezliğinin bulgusudur</p> | | | | | |

1989 yılında yayınlanan akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II = APACHE II) skoru çok fazla parametreyi eş zamanlı değerlendirir, hesaplaması zordur, ancak AP prognozunu belirlemede daha üstündür (50). Bilgisayar aracılı otomatik hesaplamalar mevcuttur ancak yine de gerekli parametreleri bir araya getirip bilgisayara işlemek klinisyenin vaktini almaktadır. Pek çok hastalık durumunda kullanılabilir, en sık kullanım alanı yoğun bakım üniteleridir. Çok detaylı olması daha doğru prognostik bilgi vermesi avantajını doğurur (tablo 14). Bu klasifikasyonun ilki, APACHE I 1981’de yayınlanmıştır (51). Günümüzde APACHE V mevcuttur.

Tablo 14: APACHE II

| <i>Morbidite ve mortaliteyi hesaplama amaçlı YBÜ skor sistemi</i> |
|---|
| Parametreler/Kronik sağlık Puanları |
| Yaş > 45 |
| WBC < 3000 veya > 14.900/mL |
| Rektal ateş < 36°C veya > 38.4 °C |
| MAP <70 veya > 109 mmHg |
| Nabız < 70 veya > 100 / dk |
| Solunum Sayısı < 12 veya > 24/dk |
| pH < 7.33 veya > 7.49 |
| Na ⁺ konsantrasyonu < 130 veya > 149 mM |
| K ⁺ konsantrasyonu < 3.5 veya 5.4 mM |
| PO ₂ < 70 veya > 200 mm Hg |
| Kreatinin < 0.6 mg / 100 mL veya 1.4 mg / 100 mL |
| Hct < % 30 veya > %45.9 |
| GKS = 15-GKS |
| TOTAL SKOR ≥ 8 AĞIR PANKREATİT |

2.2.7. Yeni Skorlama Sistemleri

Daha az bilinen ve kullanılan yeni skorlama sistemleri mevcuttur. Bu sistemlerin ortak özelliği ağırlık derecesini belirlemek için kullanılan kriterlerin daha basite indirgeme ve yatışdan itibaren ilk saatlerde ağırlık derecesini tahmin edebilme çabasıdır.

Panc 3 skoru (tablo 15) sadece 3 kriter kullanır. Yapılan çalışmalarda her 3 kriter de karşılanıyor ise hastanın ağır AP geliştirme riski %90 ve üzerinde bulunmuştur. Bu skorlama sisteminde en önemli risk faktörü hemokonsantrasyon olarak belirtilmiştir (52).

Tablo 15: Panc 3 skoru

| | |
|-----------------|--------|
| Hematokrit | > %44 |
| BMI | >30 |
| Plevral efüzyon | mevcut |

HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score = Zararsız akut pankreatit skoru) Almanya orijinli bir skorlama sistemidir (tablo 16). Spesifitesi %97 ve pozitif prediktif değeri % 98 olarak belirtilmiştir (53).

Tablo 16: HAPS

| Parametreler | | |
|-----------------|-----------|----------|
| Karın ağrısı | var | yok |
| Serum kreatinin | ≤ 2 mg/dl | >2 mg/dl |
| Hematokrit | normal | artmış |

PASS (Pancreatitis Activity Scoring System= pankreatit aktivitesi skorlama sistemi) bilinen en yeni skorlama sistemlerinden biridir (tablo 17) (54). PASS skoru >140 ve üzeri orta-ağır ve ağır AP'yi tahmin etmede %65 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (55). Her 12 saatte bir değerlendirilebilir.

Tablo 17: PASS

| | | |
|---------------------------|---|-----|
| Organ yetmezliği* | X | 100 |
| SIRS | X | 25 |
| Karın ağrısı skoru (0-10) | X | 5 |

| | | |
|---|---|----|
| Morfin Eşdeğer Dozu | X | 5 |
| Diyeti tolere edebiliyor (evet ise 0 veya hayır ise 1) | X | 40 |
| Organ yetmezliği için Marshall skorunu kullanır | | |

POP (Pancreatitis Outcome Prediction = Pankreatit prognoz tahmini) skoru 200 üzeri YBÜ 'de yatarak tedavi alan ağır AP hastalarında geliştirilmiştir ve mortaliteyi tahmin etmede kullanılır (56).

2.3. AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ

AP'in bilinen spesifik bir tedavisi yoktur. Mevcut tedaviler destek tedaviler şeklindedir; sıvı resüsitasyonu, ağrı kontrolü, beslenme desteği, organ yetmezliği yönetimi vb.

2.3.1. Sıvı Resüsitasyonu

AP hastalarında ilk aşamada en önemli tedavi sıvı resüsitasyonudur (57). Normal kan hacmi, kan basıncı ve idrar çıkışı sağlayacak düzeyde sıvı resüsitasyonu önerilir. Hangi İV sıvı verileceğine dair bir konsensüs bulunmamaktadır. Serum fizyolojik ile karşılaştırıldığında Ringer Laktat solüsyonlarının sistemik inflamatuvar yanıtı azaltıcı etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (58). Ancak sıvı tedavisinin faydası hakkında delillerin yetersiz ve dağınık olduğunu belirten çalışmalar da vardır (59).

2.3.2. Ağrı Kontrolü

Ağrı AP 'nin belirgin bir semptomudur ve kontrol altına alınmalıdır. İV analjezik uygulama tercih edilir çünkü enteral yoldan absorpsiyon yetersiz olabilir. Şiddetli ağrı semptomu olan ve NSAİD tedaviye cevap vermeyen hastalarda Oddi sfinkterinde spazma yol açan morfin harici narkotik analjezikler kullanılabilir. Örneğin: Buprenorfin 0.3 mg / 4 saat , , pentozakain, prokain hidroklorid, meperidin (60). Analjezi öğün öncesinde uygulanmalıdır.

2.3.3. Beslenme Desteği

Hasta oral alımı tolere ettiği sürece enteral beslenme devam etmelidir. Sıvı gıdalarla başlanıp hasta tolere ettiği sürece 2-3 gün içerisinde katı gıdalara geçilebilir. Beslenmenin hasta kontrolüne bırakılması daha uygundur, ağrı artmadığı sürece oral alım sınırlandırılmamalıdır .

2.3.4. Antibiyotik Tedavisi

Enfekte AP de antibiyotik kullanılmalıdır ancak öncesinde enfeksiyon varlığı gösterilmelidir. AP'ye sekonder gelişen WBC artışı, CRP artışı enfeksiyon ve enflamasyon ayırımını yapmayı zorlaştırır.

AP de profilaktik antibiyotik tedavisi ile ilgili çelişkiler mevcuttur. Bir çok yeni çalışmada akut pankreatitte profilaktik antibiyotiklerin yeri olmadığı ve antibiyotik kullanılan hastalarda intrabdominal fungal enfeksiyon oranlarının arttığı belirtilmektedir (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67).

2.3.5. Üst Merkeze Transfer Ve Yoğun Bakım Desteği

Başlangıç tedavilerine yanıt vermeyen, genel durumu bozulan ve 48 saatte düzelmeyen organ yetmezliği olan hastalar spesifik merkezlere veya üçüncü basamak hastanelere yönlendirilmeli ve yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Bir merkezin takip ve tedavi ettiği pankreatit hastası sayısı arttıkça AP'ye bağlı morbidite ve mortalite azalmaktadır (68, 69).

2.3.6. ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi)

Yüksek ASA skoru ve eşlik eden komorbiditeleri nedeni ile operasyonu yüksek riskli olan hastalarda rekürrensleri engellemek için ve impakte koledok taşı olan hastalarda taş ekstraksiyonu için ERCP uygulanabilir (70). Yükselen bilirubin değerleri olan hastalarda ERCP öncesi MRCP planlanması uygundur (71).

2.3.7. Abdominal Kompartman Sendromunun Tedavisi

Abdominal kompartman sendromu intra-abdominal basıncın ≥ 10 mmHg üzerinde sebat etmesi nedeniyle splantik kan akımının azalmasına bağlı gelişen organ yetmezliği olarak tanımlanır. İntraabdominal basınç ≥ 10 mmHg ise intrabdominal hipertansiyon anlamına gelir ve kompartman sendromu açısından dikkatli olunması önerilir (72). Ağır seyreden AP olgularında, yüksek miktar İV sıvı ihtiyacında, böbrek ve solunum komplikasyonları gelişen ve tomografide aşırı sıvı lokulasyonları görülen hastalarda intraabdominal basıncın (İAB) düzenli aralıklarla ölçülmesi gerekir. Hedef İAB < 10 mmHg olmalıdır. Basınç 15 mmHg üzeri ise medikal dekompresyon ve destek tedavileri başlatılmalı, basınç 20 mmHg üzeri ve medikal tedavilere cevap

vermeyen idrar çıkışı azalmaya başlayan hastalarda cerrahi dekompresyon planlanmalıdır. Basınç \geq 35 mmHg olan hastalarda acil cerrahi dekompresyon uygulanmalıdır. Kompartman sendromu gelişen AP hastalarında mortalite artmaktadır (73).

2.3.8. Organ Yetmezliği Yönetimi

Organ yetmezliği gelişimini erken tespit etmek ve 48 saatte düzelmeyen organ yetmezliği olan hastaları üst merkezlere veya yoğun bakım ünitelerine geciktirmeden sevk etmek önemlidir. Geçici organ yetmezliği geliştiren hastalarda prognoz uzamış organ yetmezliği olan hastalara göre daha iyi seyretmektedir (74, 75).

2.3.9. Lokal Komplikasyonların Yönetimi

AP vakaların yaklaşık %60 kadarında peripankreatik sıvı koleksiyonu ile seyreder; akut pankreatik sıvı koleksiyonu, akut nekrotik koleksiyon gibi. Çoğu hastada bu koleksiyonlar spontan regrese olacaktır. Özellikle nekroz varlığında (ki bu 5-7 günde çekilen kontrastlı tomografi ile gösterilebilir) nekrozun demarkasyonu için 3-4 hafta beklemek tercih edilir. Hastanın klinik durumunda düzelme olmuyor, kompartman sendromundan endişeleniliyor veya solunum fonksiyonları etkileniyorsa (hem diyaframa komşu akciğere bası yapan koleksiyon nedenli hem de plevral efüzyon nedenli) bu sıvı koleksiyonları için erken müdahale gerekebilir (76).

2.3.9.1. Perkutan Drenaj

Günümüzde en sık ve ilk tercih edilen yöntem perkutan drenaj kataterleri yerleştirmektir, böylece klinik düzelme sağlanabilir, dren materyali kültüre gönderilebilir ve nekroz maturasyonu için zaman kazanılır. Katater drenajı hastaların üçte biri veya yarısında yeterli olabilmektedir. Gerektiğinde kataterler daha genişleri ile değiştirilebilir, irrije edilebilir (77).

Medikal tedaviler veya peruktan drenajların yetersiz olduğu hastalarda çeşitli minimal invaziv teknikler mevcuttur. Tedavinin yapıldığı merkezin tecrübesine göre, lezyonun tipi ve lokalizasyonuna göre tercih yapılabilir. Minimal invaziv tekniklerin de yetersiz kalması halinde son seçenek olarak açık nekrozektomi gerekebilir (78).

2.3.9.2. Endoskopik Nekrozektomi

Endoultrason eşliğinde transgastrik/transduodenal nekrozektomi hem minimal invazifdir hem cerrahi riski yüksek hastalarda kullanılabilir. İdeal olarak lesser sac yerleşik nekrotik koleksiyonlarda tercih edilir. Birden çok tekrarlanması gerekebilir. En önemli dezavantajı %30

civarında raporlanan kanama komplikasyonudur. Yaygın intrabdominal koleksiyonlu hastalar için uygun değildir (79, 80, 81).

2.3.9.3. Videoskopik Retroperitoneal Debridman

Endoskopik ve açık translumbal tekniğin kombinasyonudur. Sol flanktan yapılan 5 cm insizyonla gözle görülerek nekrozektomi yapılır, görülemez olduğunda laparoskopik port yerleştirilir, CO2 insuflasyonunu takiben 0 derece kamera eşliğinde devam edilir (82).

2.3.9.4. Laparoskopik Nekrozektomi

Transgastrik veya hand-assisted (el yardımcı) olarak yapılabilir. El yardımcı teknikte transvers kolon mezosunda açılan delik el ile genişletilerek mezenterik damarlar korunur. İşlem bitiminde tüm abdominal kavite irige edilir, dren yerleştirilir (82).

2.3.9.5. Açık Cerrahi Nekrozektomi

Subkostal veya orta hat insizyonla yapılır. Gastrokolik ligaman açılarak veya transmezokolik yoldan mide arkasında pankreatik plana ulaşılır. Dikkatli ve künt diseksiyonla nekrotik dokular temizlenir. Operasyon öncesi çekilen tomografide parakolik veya perinefrik alanlarda koleksiyon var ise bu alanlar da temizlenir. Çıkarılan nekrotik dokulardan kültür gönderilir. Nekrozektomiye takiben drenajın devamı için irrigasyon yapılabilecek drenler yerleştirilebilir, açık/kapalı packing uygulanabilir veya planlı/aşamalı laparotomiler planlanabilir (83).

2.3.10. Kolesistektomi

Rekürren AP ataklarını önlemek için biliyer pankreatitte kolesistektomi gereklidir ancak zamanlaması önemlidir. Hafif ve orta AP hastalarında aynı hastane yatışı sırasında kolesistektomi güvenle uygulanabilir. Yönetimi zor lokal komplikasyonları olan hastalarda özellikle enfeksiyon varlığında interval kolesistektomi tercih edilebilir. Ancak lokal komplikasyon için herhangi bir cerrahi girişim planlanıyorsa kolesistektominin de eş zamanlı uygulanması önerilmektedir (84).

3. İMMÜNİTE

Genel anlamda vücudun mikroorganizmalara ve hastalıklara karşı koruma ve savunma mekanizmasına immün sistem denir. Bu mekanizmadan sorumlu hücre ve moleküllerin kolektif/koordine çalışması immün cevap olarak adlandırılır. İmmün cevabın kendisi bazı durumlarda doku hasarına ve hastalıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle immün cevabın daha doğru tanımlaması; fizyolojik ve patolojik sonuçları her ne olursa olsun yabancı veya hasarlı kabul edilen moleküllere karşı oluşan reaksiyonlar dizisidir.

3.1. DOĞAL (INNATE) İMMÜNİTE VE KAZANILMIŞ (ADAPTIVE) İMMÜNİTE

Vertebralı canlılarda hem doğuştan olan hem de sonradan kazanılan immün sistem bulunurken, çok hücreli Phila'larda sadece doğuştan olan (innate) immünite bulunur (85). Vertebralılarda her iki sistem koordine çalışır.

Doğuştan olan immünitinin komponentleri geniştir; Fiziki bariyerler (deri, mukus, slia, mukozal membranlar), çeşitli hücreler (NK hücreleri ve fagositik hücreler) ve çözünür kimyasal moleküller (sitokin, kemokin, komplement sistem, doğal antikorlar).

Doğal immünitinin hücreleri membranlarında veya sitoplazmalarında bulunan Kalıp Tanıma Reseptörleri (PRR = Patern Recognition Receptor) aracılığı ile PAMPs veya DAMPs moleküllerini tanır. Bu molekülleri taşıyan hücreleri fagosit edip öldürebilir ve/veya Antijen Sunucu Hücre (APC= Antigen Presenting Cell) olarak davranır ve kazanılmış (adaptive) immünitinin T lenfositlerine bu antijenleri sunar (86).

Doğal immünite hücrelerinin tetiklenmesi MyD88 sinyal yolağı aracılığı ile NFκB transkripsiyon faktörünün aktive olması sonucunda olur. Böylece kazanılmış bağışıklık ile pek çok anlamda ortak olan inflamatuvar mekanizmalar aktiflenir; doğal immünite komponenti olan lenfoit hücre NK (Natural Killer) hücreleri, granülosit ve diğer fagositlerin aktivasyonu, inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınması (87).

3.2. PAMPs VE DAMPs

Patojen mikroorganizmaların hücre duvarında veya hasarlı doku hücrelerinin sitoplazmik membranlarında immün sistemi aktive etme özelliğine sahip moleküler yapılar bulunur.

Mikroorganizmalarda bulunan bu özellikteki moleküllere “Patojen İlişkili Moleküler Kalıplar (Pathogen Associated Molecular Patterns =PAMPs)” denir. Hasarlı doku hücrelerindeki versiyonu ise “Hasar/Tehlike İlişkili Moleküler Kalıplar (Damage/ Danger Associated Molecular Patterns = DAMPs) olarak adlandırılır (88).

3.3. MHC (MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX)

1940’larda Dr. George Snell ve arkadaşları genetik olarak farklı farelerde yaptıkları deri nakillerinin tutmadığını, reddedildiğini ancak genetik olarak sinerjik (monozigot ikizler) fareler arasında yaptıkları nakillerin kabul olduğunu gösterdiler. Bu farklılığın nedeninin DNA üzerinde bulunan dev bir gen lokusunun (MHC geni) ürettiği moleküller olduğunu gösterdiler. Bunlara doku uygunluk (histocompatibility) genleri adını verdiler. Daha sonraki yıllarda bu gen lokusunun insanda da olduğunu keşfettiler ve buna da major doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex = MHC) adını verdiler. Bu genler tarafından kodlanan moleküller insan lökosit antijenler (Human leukocyte antigens) olarak adlandırılmaktadır. 1980’de bu moleküllerin tam fonksiyonunu tanımlayarak Nobel ödülü kazandılar.

MHC geni 6. Kromozomun kısa kolunda yerleşik 4000 kilo bazlık dev bir gen kompleksidir. İnsan genomunun % 0.1 ‘ni oluşturur. Kromozomun sentromerinden telomerine doğru sıralandığında MHC II, MHC III ve MHC I genleri lokalizedir. MHC sınıf II de DP, DR, DQ, DM ve TAP moleküllerini kodlayan genler bulunur. Bunlardan DP, DQ, DR antijen sunumunda rol alır. DM, TAP 1 ve 2 molekülleri ise antijenin işlenmesi ve sunuma hazırlanmasında rol alır. MHC sınıf I de ise başlıca A, B,C olmak üzere E, F, G, H molekülleri kodlanır. A,B,C antijen sunumundan sorumludur. Diğerlerinin görevi tam olarak bilinmemekle beraber NK hücrelerin fonksiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. MHC sınıf III de ise HLA molekülü kodlanmaz ancak enflamasyonda son derece önemli olan TNF, kompleman 2,4, ısı şok proteini-70 (HSP-70) ve lenfotoksin (LT) kodlanır.

MHC en polimorfik gen bölgesidir. 2010 da yaklaşık 4400 farklı HLA aleli olduğu bulundu ve bu sayı giderek artmaktadır. İlâveten MHC geninde nokta mutasyonları, gen dönüşümleri ve parça değişimleri ile polimorfizm artmaktadır. Diğer önemli özelliği ise MHC genleri kodominant olarak ifade edilir. Böylece hem anne hem babadan geçen genler yeni jenerasyona aktarılır ve giderek genişleyen ve artan bir polimorfizm oluşur.

MHC geni molekülleri ilk olarak lökositler üzerinde gösterildiği için HLA (Human leukocyte antigen) olarak adlandırılmıştır. Sonradan MHC sınıf I'in tüm nükleuslu hücrelerde, MHC sınıf II'nin ise makrofajlar, dendritik hücreler ve B hücreleri ve bazende endotel üzerinde bulunduğu gösterilmiştir. MHC molekülleri bu hücrelerin yüzeyinde self antijenlere bağlı olarak sabit şekilde exprese edilirler (89).

3.3.1. MHC I Molekülleri; A, B ve C Antijenleri

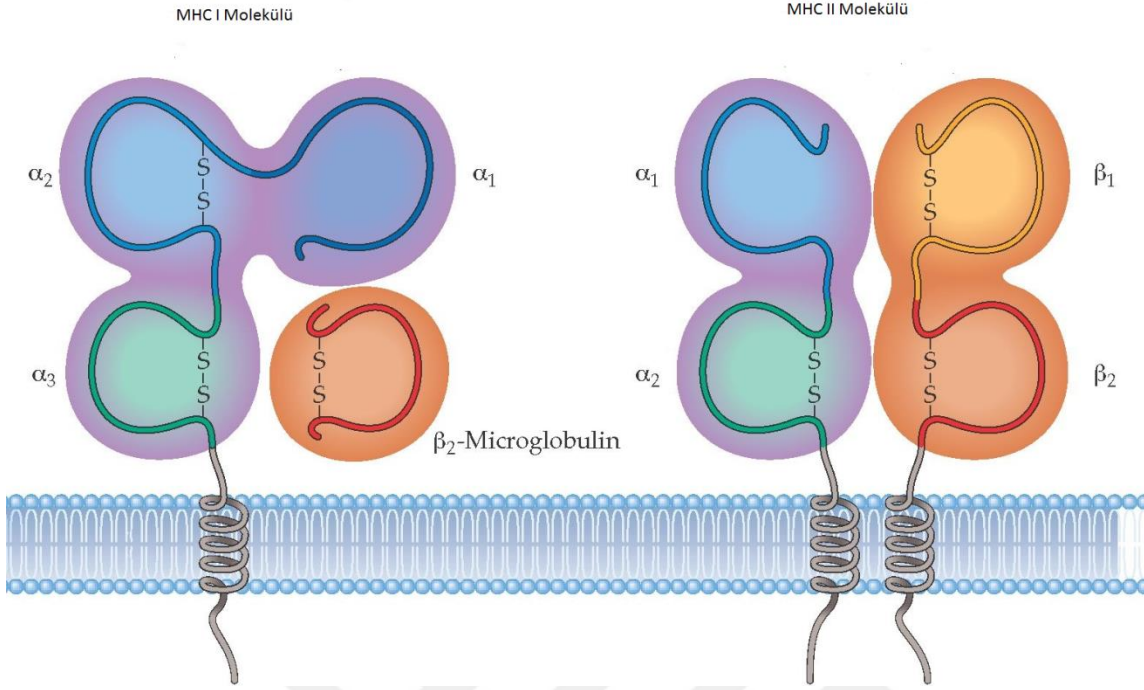
Birbirine non-kovalen bağlarla bağlı bir α ve bir β 2 mikroglobulinden oluşur. Polimorfik özellik gösteren α bölgesidir. α bölgesi 3 yerde kıvrım yapar ve bu kıvrımlar α 1, α 2 ve α 3 olarak adlandırılır. α 1 ve α 2 kıvrımları arasında kalan çukur alan küçük peptid antijenlerin bağlanma bölgesidir. α 3 ise sitotoksik T lenfositlerin koreseptörlerinden (veya aksesuar reseptörlerinden) olan CD8 bölgesine bağlanır (resim 6).

Bir bireyde anne ve babadan geçen toplam 6 MHC I molekülü vardır. Bunların görevi intrastoplazmik yerleşim gösteren yabancı antijenleri (intraselüler yerleşen virüsler veya tümör hücresi antijenleri) sitotoksik CD8 + T hücrelerine sunmaktır. Başlangıçta yabancı antijenler içeren bu hücreler APC'ler tarafından internalize edilir ve yüzeylerindeki MHC I veya MHC II molekülleri ile beraber komşu lenf bezlerindeki T lenfositlerine sunulur. Büyük çoğunluğu CD8 T lenfosit ve az bir kısmı da CD4 T lenfosit sunulur; buna çapraz sunum denir. Komşu lenf bezindeki CD8 T hücreler proliferer olur antijenin bulunduğu alana gider ve sitotoksik etki ile bu antijeni içeren hücreleri öldürür (90).

3.3.2. MHC II Molekülleri; DP, DQ Ve DR Antijenleri

Nonkovalen bağlı bir polimorfik α ve bir polimorfik β zincirinden oluşur. Bu zincirler α 1, β 1 ve α 2, β 2 olarak adlandırılan kıvrımlar içerir. α 1, β 1 kıvrımı arasındaki yarık antijen bağlama bölgesidir. MHC I 'e göre daha büyük peptid antijenleri bağlayabilir. α 2 MHC antijen bağlantısını güçlendirir. β 2 kıvrımı ise T hücre koreseptörü olan CD4 molekülüne bağlanır (resim 7).

Her kişide anne ve babadan geçen yaklaşık 10-20 değişik MHC II molekülü bulunur. MHC II molekülleri APC'lerin fagositozla internalize ettiği bakteri (PAMPs) veya diğer ekstraselüler yabancı antijenleri (DAMPs) CD4 + T hücrelerine sunar. Antijen sunan hücre (APC) fagositer bir hücre ise (monosit, makrofaj, nötrofil) CD4 T hücresi fagositoz bağlı öldürme mekanizmalarını (enzimatik, oksidatif) daha etkili hale getirir. APC bir B lenfosit ise CD4 T hücreler yine salgıladıkları sitokinler ile B hücrelerini antikor oluşturma yönünde aktive eder (91).



Şekil 7: MHC I ve II (MHC I molekülünün 1 adet, MHC II molekülünün 2 adet transmembran proteini mevcuttur)

3.3.3. MHC Moleküllerinin Önemi Ve Hastalıklarla İlişkisi

MHC molekülleri hem sahip oldukları polimorfizm, hem süregelen mutasyonlar hem de kodominant ekspresyon olabilmeleri nedeniyle kişiden kişiye büyük farklılık gösterebilir. Bazı kişilerin MHC molekülleri üzerindeki antijen bağlama bölgeleri daha iyi gelişmiştir ve antijeni çok daha efektif olarak immün sisteme sunabilir. Bu kişiler infeksiyonlara karşı daha dirençli kişiler olarak karşımıza çıkar. Herhangi bir pandemik infeksiyon nedeniyle dünya genelinde yüksek ölümler olması halinde bu kişiler genetik olarak avantajlıdır ve hayatta kalma ihtimalleri daha yüksektir. Böylece insan neslinin devamlılığı korunabilecektir. Ancak bu kişilerin dezavantajları otoimmün hastalıklar veya alerjik reaksiyonlara daha meyilli olabilmeleridir (92).

Bazı MHC moleküllerinin antijen bağlama bölgeleri çok iyi gelişmemiştir. Bu MHC alellerini taşıyan kişilerin MHC aracılı immün sistemi uyarma kapasitesi de zayıf olacaktır. Buna sekonder olarak bu kişiler kronik infeksiyon geliştirmeye meyillidir. Örneğin HLA-DR3 ve HLA-DR7 taşıyan kişilerde kronik hepatit infeksiyonu daha sıktır (93) veya HIV/AIDS kompleksinde olduğu gibi MHC molekülü tarafından iyi bağlanamayan virüs immün sistemden kaçabilmektedir (94).

3.3.4. Minör Histokompatibilite Antijenleri (Mih)

Organ transplantasyonu ve kemik iliği nakillerinde HLA uyumlu donore rağmen gelişen organ reddi veya graft vs host hastalığı majör histokompatibilite antijenleri dışında başka antijenlerin de olduğunu düşündürmüştür. Henüz çok azı bilinmektedir.

3.4. İMMÜN SİSTEMİN HÜCRELERİ

İmmün sistem hücreleri fetus karaciğeri, kemik iliği ve timusda üretilir, lenf nodlarında, dalakta ve intestinal Peyer plaklarında farklılaşır ve çoğalırlar. Enflamasyon veya infeksiyon alanlarına kan damarları veya lenfatikler yoluyla ulaşırlar.

3.4.1 Granülositler

Polimorfonükleer lökositler olarak da adlandırılır. Işık mikroskoptaki görüntülerine göre 4 gruba ayrılırlar; Nötrofil, bazofil, eozinofil ve mast hücreleri.

Nötrofiller periferik sirkülasyonda en fazla miktarda bulunur ve akut enflamatuvar yanıtın birincil hücreleridir. Hücre membranlarında hem antikorlar hem de kompleman sistem komponentleri için taşıdıkları reseptörler sayesinde (Ig'lerin Fc parçası için ve kompleman C3b için olan reseptörler) doğal ve kazanılmış bağışıklığı birbirine bağlar. Nötrofiller fagositer hücrelerdir. Fagositte ettikleri molekülleri enzimatik veya oksidatif olarak parçalayabilirler.

Eozinofil ve Bazofiller dolaşımda bulunan diğer granülositlerdir. Bazofiller ile benzerliği olan ancak dolaşımda değil de dokularda bulunan diğer granülosit ise mast hücreleridir. Eozinofil, bazofil ve mast hücreleri multiselüler organizmalara karşı önemli savunma hücreleridir. Bu özellikleri fagositoz yeteneklerinden çok taşıdıkları enzim içeren granülleri ortama salmalarına (degranülasyon) bağlıdır. Özellikle paraziter infeksiyonlar ve alerjik reaksiyonlardan sorumludurlar.

3.4.2. Lenfositler

Taşıdıkları yüzey moleküllerine göre 3 farklı lenfosit tanımlanmıştır; T lenfosit, B lenfosit ve doğal (innate lenfosit). Hepsi kemik iliğinde ortak kök hücreden kaynaklanır. B lenfositleri immünglobulin reseptörlerini kemik iliğinde kazanır (gestasyonun 7.-8. haftalarında immünglobulinlerin yeniden düzenlenmesi başlar) ve kanda antikor üreten hücrelere dönüşür. T lenfosit öncül hücreleri timusa göç eder, burada matüre olurlar ve $\alpha\beta$ veya $\gamma\delta$ TCR (T cell receptör) taşıyan T lenfositleri olarak dolaşıma geçerler (gestasyon 7.-8. haftalarından itibaren).

T ve B lenfositleri immün sistemin temel hücreleridir. Yüzeylerinde klonal olarak seçilmiş reseptörler bulunur. TCR (T cell receptör) heterodimerik integral membran molekülüdür ve sadece

T hücrelerinde bulunur. B hücrelerin reseptörü membran immünglobulin (Ig) reseptörleridir. Bu immünglobulinler (veya antikorlar) B hücre yüzeyinde bulunan ve dolaşıma salınan olarak iki gruptur. Her B hücresi tek bir antijene spesifik Ig reseptörü taşır. B hücre kaynaklı plazma hücreleri ve B hücreleri antijene spesifik çözümler antikorları salgırlar (95).

Diğer grup lenfositler doğal lenfoid hücrelerdir (innate lymphoid cells = ILC). NK (Natural Killer) hücreler bu gruptandır. IFN γ ve TNF sitokinlerini salgırlar. Antijenlere yönelik yüzey reseptörleri klonal seçilmiş değildir. MHC (Major histocompatibility complex) klas I molekülleri için reseptörleri bulunur. Tümör hücrelerine ve virus ile infekte hücrelere sitotoksik fonksiyonu vardır.

3.4.3. Antijen Sunan Hücreler (APC)

Morfolojik ve fonksiyonel olarak farklı bir grup hücre (APC=Antigen Presenting Cells) lenfositlere özellikle T lenfositlerine antijen sunma görevi üstlenir. Bunlar; monositler (dolaşımda), makrofajlar (monositlerin dokulardaki versiyonu), dendritik hücreler, cilt Langerhans hücreleri, solid organlarda yerleşik retiküloendotelial sistem (RES) hücreleridir. B lenfositlerin membran Ig'leri (mIg) de T hücrelerine antijen sunabilir.

APC lerin başlıca özelliği hem MHC sınıf I hem de MHC sınıf II antijenlerini ve T hücre aktivasyonuna yardımcı aksesuar molekülleri (B7-1, B7-2/CD80, CD86) yüzey membranlarında taşırlar (96). APC' ler antijen sunumu haricinde yine yüzey membranlarında taşıdıkları doğal (innate) bağışıklık reseptörleri aracılığı ile antijenin patojen kaynaklı olup olmadığını ayırt eder.

APC'ler kendi aralarında farklılıklar gösterir. Dendritik hücreler lenfoid ve lenfoid olmayan organlarda (kalp, akciğer, cilt) doku içinde bulunur. Yüksek fagositik ve patojen öldürücü etkinlikleri vardır. Monosit (dolaşımda) ve makrofajlar (dokuda) özellikle antikor veya kompleman sistem molekülleri ile sarılı (opsonize) antijenleri kendi yüzeylerinde bulunan Ig ve C3b reseptörleri aracılığı ile fagosite ederler. Özellikle kronik enflamasyonda rol oynarlar.

B hücrelerin APC rolü daha farklıdır. Yüzeylerindeki antikorlar (Ig ler) aracılığı ile antijeni bağlar ve endositozla hücre içine alır. Proteolitik enzimler ile antijeni parçalar ve T hücrelere bu antijeni oligopeptitler halinde sunar. Diğer APC'ler gibi yüzeylerinde CD80 aksesuar molekülünü taşır. Bu molekül T hücre yüzeyinde bulunan T hücre aktivasyonunda rol oynayan CD28 molekülü ile bağlanır.

3.4.4. CD8 ve NK Hücreleri

İntraselüler patojenlere ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösteren iki ayrı grup hücre popülasyonudur. Tek farkları patolojik hücreyi tanıma şekilleridir. CD8 hücreler MHC I ile sunulan antijenleri tanır ve elimine eder. NK hücreleri ise yüzeyindeki MHC I kompleks proteinlerini down regüle ederek immün sistemden kaçmaya çalışan tümör hücrelerini elimine eder. Özetle CD8 hücreler hücre yüzeyinde neyin bulunduğuna göre aktive olurken, NK hücreleri neyin bulunmadığına göre aktive olur (97).

3.5. LENFOSİT ALT GRUPLARI

T lenfositler taşıdıkları TCR (T hücre reseptörü; $\alpha\beta$ TCR veya $\gamma\delta$ TCR) ve aksesuar moleküllerine (CD4, CD8) göre CD4 yardımcı T lenfosit ve CD8 sitotoksik T lenfosit olarak ayrılır. Bu aksesuar moleküller APC'lerin üzerinde lokalize MHC (Major histocompatibility complex) diğer adı ile HLA (Human lökosit antijen) moleküllerine bağlanır. MHC molekülleri sınıf I (HLA - A,B,C) ve sınıf II (HLA-DP,DR,DQ) olarak ayrılır. CD8 + sitotoksik T hücreleri APC üzerindeki MHC sınıf I'e bağlanır ve virus veya tümör antijenleri gibi intrasitoplazmik antijenleri elimine eder. MHC sınıf II molekülleri APC hücrelerine endositozla alınan antijenleri CD4+ yardımcı T hücrelerine sunar. Normal şartlarda dolaşımdaki CD4 : CD8 hücre oranı 2:1 dir.

3.5.1. CD4 T Lenfosit Alt Grupları (98)

Çeşitli CD4 hücre alt grupları immün sistemin diğer hücrelerini direk hücre-hücre teması veya sitokinler aracılığı ile düzenlerler. Bilinen CD4 alt grupları; T-helper hücre 1 (Th1), Th2, Th17, Th9, Th22 ve Tfh olarak adlandırılır. Bu hücrelere ilk başta B hücrelerin antikor üretimini tetikledikleri için helper (yardımcı) T hücre denilmiştir. Sonradan daha geniş düzenleyici rolleri keşfedilmiştir (fagosit, granülosit ve diğer lenfositlerin fonksiyonlarını düzenleme gibi). T hücre cevabı yetersiz olan kişilerde tekrarlayan ağır infeksiyonlar görülürken, T hücre fonksiyon düzenlemesi bozulmuş kişilerde kontrolden çıkmış immün aktivite ve otoimmün hastalıklar gelişebilir. T hücreler kişiyi patojenlerden korurken eş zamanlı olarak T hücre kaynaklı inflamasyonun zararlı etkilerinden de korumalıdır.

Yukarıda bahsedilen fonksiyonların düzenli işlemesi için T hücreleri çeşitli aşamalardan ve kontrol noktalarından geçer; Antijen tanıma ve aktive olma, klonal çoğalma, göç, aktif hücre diferansiyasyon, sonlandırılma.

3.5.2. Lenfositlerin Aktivasyonu

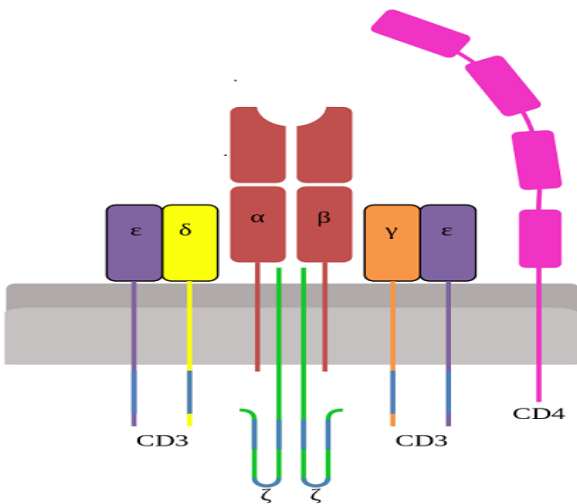
Lenfositlerin aktivasyonu 2 aşamalıdır. İlk aşama antijene bağlanma ile gerçekleşir. B hücreler için antijenler genellikle peptit yapıdadır, daha az olarak karbonhidrat yapılar ve daha da az olarak lipid ve nükleik asitlerdir. T hücreler için antijen çeşitliliği daha azdır.

İkinci aşama antijen bağlanmasını takiben T ve B hücre yüzeylerinde bulunan aksesuar moleküller uyarıların hücre içine iletilmesini sağlar. Bu aksesuar moleküller APC'ler üzerinde yer alan B7/CD80 ile bağlanır ve T hücrelerin uyarılması için gereklidir. B hücrelerin uyarılması için ise yardımcı T hücre (T helper) yüzeyinde bulunan CD40L/CD154 aksesuar molekülü gereklidir. Bu aksesuar molekülleri T hücresinde CD28, B hücresinde CD 40 karşılar. Aksesuar molekülleri taşımayan sadece antijen ile bağlanan lenfositler aktive olmazlar ve ikinci antijen uyarısına duyarsız, anerjik hale gelirler (99).

3.5.3. Lenfositlerin Fonksiyonları

Aktivasyon; Timusta matüre olup periferde salınan T hücreleri aktif immün cevap oluşturamazlar. T hücrenin tam aktivasyonu için 3 ayrı reseptör aracılı 3 ayrı sinyal eş zamanlı iletilmelidir; Sinyal 1: TCR (T Cell Receptör), sinyal 2: ko stimulatuar (aksesuar) reseptörler, sinyal 3: sitokinler.

Her TCR somatik rekombinasyon ile MHC antijenlerini ve peptidleri tanır hale gelir. Polimorfik ve klonotiptir. Timusdan ayrılan T hücreleri $\alpha\beta$ zincirinden oluşan TCR veya $\gamma\delta$ TCR taşır. Bu farklı zincir TCR 'lerin her biri ilaveten komşu ζ TCR (zeta T hücre reseptörü) ve CD3 yüzey protein kompleksi ($\delta\epsilon$ ve $\gamma\epsilon$ zincirinden oluşan) içerirler (CD4 veya CD8' e ilaveten) (resim 8) .



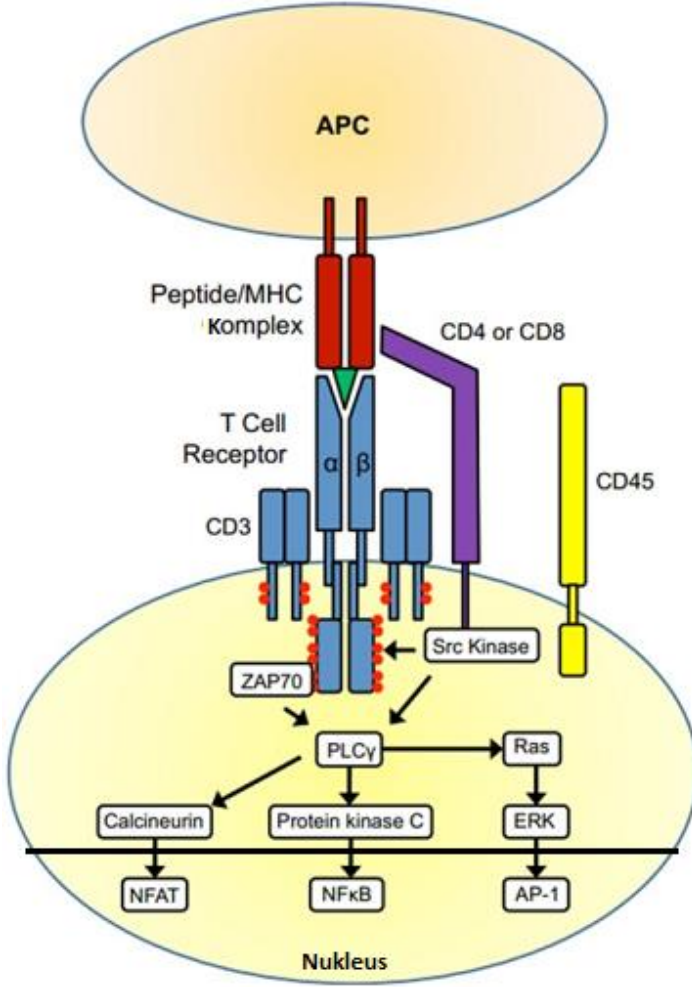
Resim 8: TCR kompleksi; Bu multimoleküler sinyal kompleksine “immünolojik sinaps” denilir (100).

TCR'ün ko-reseptörleri APC yüzeyindeki MHC I veya II kompleksi (CD4 MHC II'e, CD8 MHC I'e) ile bağlı kısa peptitlere bağlanır. Bu peptitler herhangi bir DAMPs veya PAMPs olabilir. Bu bağlanma ilk sinyaldir ancak bu sinyalin bir cevap oluşturması için iletilmesi gerekir. TCR kompleksinde bulunan CD3 ve ζ TCR yüzeyde oluşan bu sinyalin hücre içine iletilmesinden sorumludur. CD3 ve ζ TCR' e birlikte ITAMs (Immunereceptor thyrosine-based Activation Motifs = immünreseptör tirozin bağlı aktivasyon motifi) denir. ITAM aracılığı ile hücre içinde çeşitli protein kinaz aileleri aktive olur ve sinyal sitoplazmadan nukleus içine iletilir. Nukleusda T hücre proliferasyon ve sitokin üretim genleri aktive edilir. ITAM dan nukleusa sinyal 3 farklı yolla iletilir (resim 9) .

Klonal çoğalma; Aktivasyonu takiben T hücreleri lenfoid organlardaki merkezlerinde bölünerek çoğalır. Başlangıçta yavaş olan bu çoğalma aşamasında ilk hücre bölünmesi 2 gün sürer. Takip eden 2-7 gün arası maksimuma ulaşır ve bu T hücrelerin hepsi belli tek bir antijen ile uyumlu TCR taşır. Bu olaya klonal çoğalma denir.

Göç; Aktif ve sayıca artmış klonal T hücrelerin lenfoid dokudan imfalamasyon alanına göçü gereklidir. Bu göç aşaması selektinler, kemokinler, integrinler ve matriks proteazları yardımı ile olur.

T hücre alt gruplarına diferansiyasyon; Önceki yıllarda CD4 alt grupların sadece Th1 ve Th2 olarak bilinmekteydi. Günümüzde ise 4 farklı alt grupta çeşitli T hücreler tanımlanmıştır;



Resim 9: TCR uyarısını takiben nukleusa iletilen 3 ayrı mesaj (NFAT; Aktif Thücreleri nuklear faktörü, AP 1; Aktivasyon proteini 1).

- 1- Proimflamator özellikle **Th1 hücreleri**; [IF γ , IL2, Lenfotoksinler (LT, TNF β), Granülosit-makrofaj Koloni stimülasyon faktörü (GM-CSF) salgılar. Makrofaj, NK hücreleri, B lenfositleri ve CD8 T lenfositleri aktive eder.] **Th9** (T hücre, mast hücre ve hematopoetik kök hücreler için büyüme faktörüdür), **Th17** (IL17, IL21, IL22, GM-CSF, TNF α salgılar; adezyon moleküllerini artırır. Ayrıca IL6, kemokin, PGE2, matriks metalloproteinazları gibi proinflamator proteinlerin salınmasını sağlar)
- 2- Regülatör veya anti-inflamatör T hücreleri; **Th2** (IL4, IL5, IL9, IL10, IL13 salgılar), **Th22** (IL22 salgılar, düzenleyici rol oynar), **adaptif Treg** (T hücre fonksiyonlarını baskırlar. Timusta veya periferde regülatör yeteneklerini kazanırlar; TGF β , IL10, D vit, Retinoik asit varlığında perifer T hücreleri regülatör T hücreye dönüşebilir), **Tr1** hücreleri (IL10 sentezler)

- 3- B hücre foliküllerin gelişimini tetikleyen-destekleyen **Tfh** (foliküler yardımcı T hücreleri) B hücre fonksiyonlarını düzenler
- 4- Hafıza T hücreleri ; santral hafıza hücreleri (**Tcm**) ve kök hücre hafıza hücreleri (**Tscm**)

Sonlandırılma (Ternination); Aktif haldeki T hücrelerin diğer dokulara da zarar verme ihtimalini ortadan kaldırmak, çoğalma ve fonksiyonları için artan enerji ihtiyacını sınırlamak amacı ile normal hemostatik duruma geri dönmelidir. Bu da ya inhibitör sitokinler (IL10, TGF β , TNFR1), ya apoptozis ya da inhibitör sinyal yolları (ITIMs; CTLA4 ve PD-1) aracılığı ile olur ve AICD (aktivasyon induced cell death= aktivasyonla indüklenen hücre ölümü) olarak adlandırılır. En önemli komponenti Fas (CD95) ve Fas Ligand yoludur. Her ikisi de T hücre aktivasyonu ile eş zamanlı olarak sentezlenmeye başlar. Fas aracılı apoptozis komşu hücre üzerindeki FasL ile uyarılırsa “death signal”, aynı hücre üzerindeki FasL ile uyarılırsa “suicide signal” adını alır. Diğer apoptoz yolağı TRAIL (TNF-related apoptozis inducing Ligand) olarak tanımlanmıştır, özellikle Th2 hücrelere etkin olduğu düşünülmektedir (101).

3.6. İMMUN TOLERANS

Tolerans immün sistemin yabancı antijenlere karşı aktive olurken organizmanın kendi antijenlerine cevapsız kalmasıdır. Tolerans organizmayı otoimmün doku hasarına karşı korur. İmmün tolerans kalıtımsal olarak gelecek jenerasyonlara aktarılır veya immüntolerans indüklenebilir. Örneğin; Yabancı dokular ile in-utero aşılanan farelerin yaşamın ileri dönemlerinde deri nakillerine karşı immün toleransı olduğu 1953 yılında gösterilmiştir (102)

İmmün tolerans T hücre gelişimi veya dokularda maturasyonları sırasında indüklenir (103). Organizmanın kendi antijenlerine cevap veren (self-reactive) T hücreleri timusta elimine edilir. T hücrelerin timusta gelişimi sırasında indüklenen toleransa “Santral Tolerans” denir. Her ne kadar timüs epitel yüzeylerinde kendi antijenlerimizin tam sunumu mevcut olsa da santral tolerans tek başına yeterli değildir. Timusdan salınan T hücrelerin küçük bir yüzdesi hala self-reaktif T hücre reseptörleri (TCR) taşıyabilmektedir. Bu T hücrelerin kontrolü periferde sekonder lenfoid organlarda gerçekleşir ve buna “Periferik Tolerans” denir.

3.6. DOKUYA ÖZGÜ ANTİJENLER (TISSUE RESTRICTED ANTIGENS)

Timus epitel hücrelerinde organizmanın kendi antijenlerinin T hücrelere sunumu gerçekleşir. Bu self antijenlere karşı reaksiyon gösteren T hücreleri yıkıma uğrar. Pankreas, testis

gibi bazı dokulara spesifik “tissue restricted” antijenlerin timusta nasıl buldukları veya buraya nasıl ulaştıkları net değildir. Bazı araştırmalar bu antijenlerin migratuar dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler tarafından timusa taşındığını düşündürmektedir. Diğer bir teori de timusta yerleşik antijen sunucu hücrelerin dokuya özgü antijenleri AİRE geni (Atoimmünite Regulator geni) ekspresyonu sonucu ektopik olarak yüzeylerinde taşıdıkları ve T hücrelerine sundukları şeklindedir (104). Genetik olarak AİRE silinen deneklerde çoklu endokrin yetmezlik sendromları gelişmektedir.

Günümüzde bilinen bazı pankreas özgü antijenler; insülin, adacık hücreleri, glutamik asit dekarboksilaz, pankreas-associated protein-1, CD1d.

3.8. İNFLAMASYONA SİSTEMİK YANIT

Yaralanma ve enfeksiyona inflamasyon yanıtı PAMPs (pathogen associated molecular patterns) ve DAMPs 'ların (damage/danger associated molecular patterns = alarmins) lokal veya sistemik salınması ile olur. Minör yaralanmalarda oluşan inflamasyon yanıtı geçici ve çoğu zaman organizma yararınadır. Ancak majör yaralanmaların yaklaşık %30'unda amplifiye olarak gelişen reaksiyonlar dizisi sistemik inflamasyona, uzak organ hasarına ve multiorgan yetmezliğine yol açabilir.

3.8.1. Hücre Hasarının Tanınması

Hasarlı hücrelerden salınan DAMPs ve patojen kaynaklı PAMPs aracılığı ile organizma doku hasarından haberdar olur. Her iki molekül de inflamasyon aktivasyonunda benzer yolları kullanır. Hem immün sistem hücre yüzeyinde hem de hücre içinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanırlar. Bu reseptörler arasında en iyi bilinenleri Toll Like Receptör (TLR)'lerdir.

Travma, yanık, ağır pankreatit vakalarında gelişen sistemik inflamasyon yanıtı sterildir. Nekrotik veya hasarlı hücrelerden/dokulardan pasif olarak veya strese mağruz kalan hücrelerden aktif olarak salınan DAMPs molekülleri dokuda yerleşik doğal bağışıklık hücrelerini uyarır, bölgeye APC (antijen sunan hücre) göçünü indükler ve kazanılmış bağışıklık uyarılır (105). Çeşitli tanımlanmış DAMPs molekülleri vardır. Bunlar arasında sistemik inflamasyon yanıtını tetiklemede en iyi bilinen HMGB1 (High mobility group protein B1 = Yüksek mobilite grubu protein B1) olarak adlandırılır. Günümüze kadar tanımlanmış DAMPs ve reseptörleri tablo-18'de listelenmiştir.

Tablo-18

| DAMP Molekülü | Varsayılan Reseptörü |
|---|--------------------------|
| HMG1 | TLRs (2,4,9), RAGE |
| Isı şok proteinleri | TLR2, TLR4, CD40, CD14 |
| S100 proteini | RAGE |
| Mitokondirial DNA | TLR9 |
| Hyaluronan | TLR2, TLR4, CD44 |
| Biglikan | TLR2, TLR4 |
| Formil peptidler | Formil peptid reseptör 1 |
| IL-1 α | IL-1 reseptörü |
| HMGB1 = High mobility group B1, IL = interleukin, RAGE = receptör for advanced glycolization end products, TLR = toll like receptör | |

3.8.1.1 Yüksek Mobilité Grubu Protein B1

En iyi bilinen DAMP molekülüdür. Doku hasarını veya patojenle (PAMP) karşılaşmayı takiben 30 dakika içinde dolaşımda görülür. Bu stimülasyonlar sonrası immün hücrelerden aktif salgılanır. Hücre ölümünü takiben (programlı hücre ölümü,apoptoz, veya nekroz) pasif olarak dolaşıma salınır. Orjinalinde DNA onarımı ve transkripsiyonunda rol alan nükleer nonhiston protini olarak bilinir.

Dolaşıma salındıktan sonra proinflamatuvar sitokinler gibi faaliyet gösterir. TLR2, TLR4, TLR9, RAGE (ileri glukolizasyon son ürünleri için olan reseptör), CD24 ve diğerlerini uyarır. TLR'ler myeloid hücrelerde, RAGE ise endotel ve somatik hücrelerde baskındır.

HMGB1'in yol açtığı başlıca proinflamatuvar etkiler; (a) makrofaj, monosit ve dendritik hücrelerden sitokin ve kemokinlerin salınması (b) epitel bariyerinde değişiklikler, permeabilite artışı (c) nötrofil aktivasyonu, kemotaksi (d) trombosit yüzeyinde artmış prokuagulan aktivite (106).

3.8.1.2. Mitokondri Kaynaklı Damps

Mitokondrial proteinler (formil peptitler) ve DNA DAMP olarak faaliyet gösterir. Makrofajların aktivasyonuna yol açar. Travmayı takiben kanda mitDNA binlerce kat artmış bulunur ve steril inflamasyonu tetikler. İlâveten mitokondrial transkripsiyon faktörü A (TFAM) HMGB1 analogudur.

3.8.1.3. Ekstraselüler Matriks Kaynaklı Damps

Ekstraselüler matriks proteinleri proteolitik sindirim sonucu proinflamator aktivite gösterir. Bu proteinler ; proteoglikanlar, glukozaminoglikanlar, glukoproteinler'dir. Biglikan ilk tanımlanan proteoglikandır. TLR aktivasyonu ve proinflamator sitokinlerin salınımına yol açarak steril inflamasyonu tetikler.

3.8.2 Yaralanmaya Nöroendokrin Yanıt

Yaralanma sonrası bağışık sistemi güçlendirme ve bunun için gerekli substratları ve enerji ihtiacını hızla karşılamaya yönelik olarak beyinde kompleks sinyaller gelişir. Hipotalamik-pituitar-adrenal (HPA) yolak ve sempatik sinir sistemi bu yanıtı düzenleyen bilinen iki ana nöroendokrin mekanizmadır.

3.8.2.1. Hipotalamik-Pituitar-Adrenal Yolak

Yaralanmayı takiben hipotalamus paraventricüler nükleusdan Kortikotropin uyarıcı hormon (CRH) salgılanır. Yaralanma sonrası salınan doğal bağışıklık sistemi sitokinleri TNF α , IL-1 β , IL-6, tip 1 IFN (IFN- α/β) ve kazanılmış bağışıklık sistemi sitokinleri IL-2, IFN γ hipotalamusu uyarır. İlâveten aferent vagal lifler de hipotalamusdan CRH salınımına yol açar. CRH hipofizden ACTH (adrenokortikotropik hormon) salınımına, ACTH da sürrenal bezlerde kortizol üretiminde ve salınımında artmaya yol açar.

Kortizol sitozolde ısı-şok proteinleri ile paket halinde bulunan glukokortikoid reseptörüne (GR) bağlanır. GR aracılığı ile proinflamator etkileri düzenleyen ve antiinflamator etkileri başlatan genlerin transkripsiyonunu artırır. Proinflamator sitokinlerin sentezlenmesinden sorumlu transkripsiyon faktörlerini inhibe eder veya yıkar. Etkilenen diğer hedef genler büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve nitrik oksitdir. GR ayrıca transkripsiyon faktörü NF- $\kappa\beta$ ' nın nükleusda promoter bölgesine bağlanmasını bloke eder ve etkilerini durdurur. GR belirli nükleotid dizilerine bağlanarak (glukokortikoid cevap elementleri) antiinflamator etkilerden sorumlu IL-10 ve IL-1 Reseptör Antagonisti gibi sitokinlerin sentezini artırır (107).

3.8.2.2. Makrofaj İnhibitör Faktör (MIF) Kortizolün Etkilerini Düzenler

MIF pro-inflamatuar sitokindir. Çeşitli hücreler ve dokulardan salgılanır ; anterior hipofiz, makrofajlar ve T lenfositler. MIF kortizolün antiinflamatuar etkilerini bloke eder. İnflamasyonla ilişkili akut akciğer hasarında rol oynar, etkilenen akciğer dokusunda ve alveolar makrofajlarda artmış olarak bulunur. MIF ayrıca makrofajlarda inflamator etkilerin başlamasından sorumlu TLR4 sayısını artırır (108).

Travma sonrası plazma MIF konsantrasyonunda erken dönemde görülen artış NF- κ B translokasyonu ve polimorfonükleer lenfositlerde respiratuar burst ile doğru orantılıdır. Nitekim mortalite ile seyreden travma hastalarının serum MIF konsantrasyonları çok daha yüksek bulunmuştur (108, 109).

3.8.2.3. Büyüme Hormonu (Gh), İnsulin-Benzeri Büyüme Faktörü Ve Ghrelin

Büyüme Hormonu anterior hipofizden salgılanan bir nörohormondur ve hem metabolik hem immünmodülör etkileri vardır. Protein sentezi ve insülin direncini artırır, yağ depolarının kullanılmasını sağlar. GH etkilerini GH-reseptörü aracılığı ile veya insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aracılığı ile gösterir. GH immünoisitlerde lizozomal süperoksit üretimini artırarak fagositik aktivitenin artmasından sorumludur. Ayrıca T-hücre popülasyonunun çoğalmasından sorumludur.

Ghrelin mideden salgılanır, iştah artırıcı etkisi vardır ve GH-salgılatıcı Reseptör-1a'ya (GHS-R1a) bağlanır. GHS-R1a bir çok dokuda, T ve B lenfositlerde ve makrofajlarda bulunur. Pro-inflamator sitokinlerin salınımını azaltır, nötrofil infiltrasyonunu azaltır. Bağırsak mukoza bariyerini güçlendirir, uzak organ hasarını azaltır. Ghrelin etkilerini SSS'de kolinerjik anti-inflamatuar yolak ile gösterir (110).

3.8.2.4. Yaralanma Sonrası İnflamasyonda Katekolaminlerin Rolü

Yaralanma sonrası aktive olan sempatik sistem preganglionik sinapslarda asetilkolin salgılanması ve sonrasında adrenal medullanın uyarılması ile aktivite gösterir. Adrenal medulla modifiye postganglionik nöron olarak değerlendirilir, epinefrin ve norepinefrin salgılar. Epinefrin sentezlenmesi Feniletanolamin N-metiltransferazın (PNMT) transkripsiyonel modülasyonu ile artırılır. PNMT stres, doku hipoksisi ile aktive olur.

Yüksek doz epinefrin injeksiyonu TNF- α üretimini azaltır, IL-10 üretimini artırır. Kortizol ile aditif etki gösterir, Th1 stimulatörü olan IL-12 yi baskılar (111). Sempatik sistemin immün hücreleri içeren lenf nodlarına direk nöral inervasyon ile immünmodülör etkiler gösterdiği

düşünülmektedir. Katekolaminlerin immün sistem üzerine net etkisi tam bilinmemektedir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

3.8.2.5. Aldosterone

Ekstraselüler sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncı düzenleyici rolü vardır. Etkilerini mineralokortikoid Reseptör (MR) üzerinden gösterir. İmmün hücrelerden lenfositler ve monositlerde MR reseptörü bulunur, aldosterona yüksek afinite ile bağlanır ve Na-K akışını, plazminojen aktivatör inhibitör-1'i ve p22 phox gen ekspresyonunu düzenler. Nötrofillerde de MR bulunur ve NF- κ B'nin sitokinler ile uyarılmasını inhibe eder.

3.8.2.6. İnsülin

İnsülin anabolik bir hormondur. Hepatik glikojenez, lipojenez, protein sentezi ve periferik glukoz alımının artmasından sorumludur. Hiperglisemi ve insülin drenci travma ve kritik hastalıklarda ortaya çıkar. Stres durumunda dolaşımda artan katekolaminler, kortizol, glukagon ve GH bu etkiden sorumludur.

Hiperglisemi lökosit fonksiyonlarını bozar, böylece fagositoz yeteneği, kemotaksi, adezyon azalır. Glukoz infüzyonu NF- κ B'nin hızla aktive olmasına ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına yol açar (112).

4. İMMÜN SİSTEM VE AKUT PANKREATİT

AP'nin kliniği hafif kendini sınırlayan bir seyir izleyebileceği gibi ağır doku nekrozu ve sistemik hastalıkla seyredabilen mortal bir seyir de izleyebilir. Henüz ağır AP'in prognostik seyrini belirleyen temel moleküler mekanizmalar tam aydınlatılmadığı için tedavisi de spesifik değil sadece destek tedavileri olarak düzenlenebilmektedir. Prognozun proinflamator ve antiinflamator mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması ile kötüleştiği öne sürülmektedir (113).

4.1. NÖTROFİL, MAKROFAJ, MONOSİT, DENDRİTİK HÜCRELER VE AKUT PANKREATİT

Ölümcül seyreden AP'den lökosit fagositer sistemin aşırı aktivasyonunun sorumlu olabileceği fikri günümüzden 30 yıl önce ilk ortaya çıkmıştır (114). AP erken aşamalarında asiner hücre hasarını tetikleyen etyolojiyi takiben salınan DAMPS nötrofil ve monosit migrasyonunu tetikler. Bunu mast hücreleri, dendritic hücreler, T lenfositler ve trombositlerin migrasyonu

takibeder. Bu hücreler salgıladıkları sitokin ve kemokinler ile veya T lenfositlere sundukları antijenler ile inflamasyonu başlatır (115). Ağırlık ve prognozu belirleyen ise proinflamator ve antiinflamator mekanizmaların dengeli işleyip işlememesidir.

Doğal immun hücrelerde bulunan TLR (Toll Like Receptor)'ler en az 13 çeşittir. Bunlardan TLR4 makrofaj membranlarında ko-reseptörleri olan CD14, myeloid farklılaşma faktör proteini 2, lipopolisakkarid bağlama proteini ile birlikte bulunur. Bu komplekse lipopolisakkarid reseptör kompleksi denir. Bu kompleksin DAMPs veya PAMPs ile bağlanması (116,117) bir transkripsiyon faktörü olan NF κ B aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF α , IL1 β , IL6, IL8) salınmasını uyarır (118). Deneysel AP indüksiyonu sonrası TLR4 -/- ve CD14 -/- farelerde asiner hücre hasarı, nekroz, ödem, nötrofil sekestrasyonu kontrol gruba göre çok daha az düzeyde izlenmiştir (119,120).

Sistemik inflamatuvar etkilerinin yanı sıra ortamda artan nötrofiller NADPH oksidaz aracılığı ile, makrofajlar TNF aracılığı ile intraasiner tripsinojenin aktive forma geçmesini indükleyerek lokal hasarı daha da artırıcı etkiler sergilerler (121).

Aktive nötrofiller nükleer DNA ve histon proteinlerini hücre dışına atarak ekstraselüler ağ benzeri (NET=Neutrophil Extracellular Traps) yapılar oluşturur. NETs patojen veya doku hasarı varlığında inflamasyonu tetikler. NETs ile AP ilişkisi yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (122). Farelerde deneysel oluşturulan AP'de NETs'in organ hasarı ve inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir. Ayrıca AP hastalarında serum NETs seviyeleri belirgin olarak artmaktadır. İlginç olarak NETs intraasiner tripsinojeni ve STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) 'ü aktifleyebilmektedir (123).

Monositler nötrofiller gibi DAMPs'ı algılayarak kemokin C-C motifleri (CCL2, CCL3, CCL5) aralığı ile aktive olurlar ve bunun sonucunda TNF, IL1, IL6 ve ICAM1 daha yüksek düzeylere çıkararak inflamasyonu artırır (124). Bu sinyal amplifikasyonu özellikle sistemik komplikasyonları oluşturan akciğer, karaciğer ve böbrek üzerinde etkilidir (125).

Farklı bir makrofaj popülasyonu olan peritoneal makrofajlar da pankreatik enzimlere ve salınan sitokinlere cevap vermektedir ve bu hücreler komplikasyonların artmasına yol açmaktadır (126). Benzer şekilde alveolar makrofajlar da doku hasarına yol açarak komplikasyonlarda artmaya yol açmaktadır (127).

4.2. LENFOSİTLER VE AKUT PANKREATİT

Yukarıda bahsedilen immün mekanizmalar ile eşzamanlı olarak kazanılmış bağışıklığın hücreleri CD4+ Th1 ve Th2, CD8+ T (sitotoksik T hücre), CD17+ Th, Tregs (regulatory=düzenleyici T hücreleri) ve CD19 B lenfositler de aktive olur. Bu hücrelerin aktivasyonu ya APC (Antigen Presenting Cell= Antijen sunan hücre; makrofaj, nötrofil, monosit, dendritik hücre, deri Langerhans hücreleri ve RES hücreleri) ya da salınan sitokin ve kemokinler aracılığı ile olur (128). T lenfositler hücresele bağışıklıktan B lenfositler ise humoral (antibody bağlı) bağışıklıktan sorumludur. Lenfositlerin aktive olduklarında çeşitli sitokinler (Th1 hücreleri IFN γ , IL2, TNF α , Th2 hücreleri IL4, IL5, IL10, IL13) salgırlar (129, 130). Bu sitokinlerden bazıları pro-inflamatuar (IL2, IFN γ , TNF α) bazıları ise anti-inflamatuar (IL4, IL10) özelliktedirler (131).

Lenfositler aktive edildikten sonra çeşitli sinyal iletim sistemleri ve transkripsiyon faktörleri aktif formlarına dönüşürler. Böylece yeni sitokinlerin üretilip salınması, lenfositlerin proliferasyonu, hasarlı hücrelerin eliminasyonu ve eşzamanlı immünsüpresyon mekanizmaların aktivasyonu gerçekleşir (132). Bu sinyal yolları ve transkripsiyon faktörlerinin başlıca örnekleri; Sitoplazmik transkripsiyon faktör ailesi STAT'lar (Signal Transduction and Aktivation of Transcription=sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivasyonu, özellikle STAT1-3), NF κ B (Nuclear factor- κ b=çekirdek faktörü- κ b), MAP kinaz ailesi (Mitogen Activated Protein=Mitoz aktive edici protein) ve JAK (Janus Kinase=sitoplazmik kinaz ailesi) (133, 134, 135).

Ağır akut pankreatit başlangıcında ve seyri sırasında lenfopeni gelişmesinin ciddi lokal/sistemik komplikasyonlara, organ yetmezliğine, pankreatik sepsise ve mortaliteye yol açabildiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak AP başlangıç döneminde görülen ciddi lenfopeni ile 4 haftadan sonra gelişen AP geç dönem komplikasyonlar arasındaki ilişkiye dair bir çalışma bulunmamaktadır.

Deneysele ve klinik çalışmaların bazılarında ağır akut pankreatitte CD4+ Th1 sayı ve fonksiyonunda CD4+ Th2'e kıyasla daha belirgin düşüş olduğu izlenmiştir. Bunun sonucu olarak antiinflamator sitokinleri salgılayan Th2 sayısı baskın hale gelir ve infektif komplikasyonlar / sepsis gelişme ihtimali artar (136, 137).

CD4+Th1 hücrelerinden ve inflamasyon alanına daha önceden gelmiş olan makrofajlardan salınan TNF NF κ B'ı aktive eder. NF κ B aktive edilince çok miktarda sitokin sentezlenir ve sistemik dolaşıma salgılanır. Böylece ağır AP'de görülen sistemik imflamasyon ve organ yetmezliği tablosu gelişir (138). İntrapankreatik olayları başlatan tripsin ile NF κ B aktivasyonu eş zamanlı ancak

birbirinden bağımsızdır (139). AP’de intraselüler kalsiyumda artış olmaktadır ve artan kalsiyum hem tripsinojenin aktivasyonunda (lizozomlar içinde bulunan katepsin B enzimini aktive ederek) hem de NFκB aktivasyonunda rol oynar (140).

Yine TNF daha fazla sayıda lenfositin aktive hale gelmesini tetikler. Sağlıklı kişilerde TNF ile uyarılma sonucu tüm T lenfositlerinde sayı ve fonksiyon artışı olurken B lenfositleri TNF’den etkilenmez. Ağır AP’de TNF ile uyarılma sonrasında T lenfosit subgruplarının tamamında sayı ve fonksiyon açısından artış yerine belirgin, istatistiksel anlamlı düşme olmaktadır. TNF uyarısına yanıt veren T lenfosit sayısında azalma olduğu gibi bu hücreler bakteriyel stimulasyon ile uyarılmaya da belirgin zayıf yanıt vermektedir ve bu hastalar enfeksiyona açık hale gelmektedir (141).

Bir başka çalışmada hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositlerde ve B lenfositlerde sayıca belirgin düşme görülmüş ancak oranların AP nin farklı evrelerinde (1.gün, 10. gün ve 30. gün) değiştiği kaydedilmiştir. Aynı çalışmada lenfositlerde apoptozisi gösteren moleküllerin miktarında artış izlenmiştir (137). Benzer şekilde hem T hem B lenfositlerin dolaşımdaki sayılarının ve pankreas dokusundaki sayılarının ağır AP’de belirgin düzeyde azaldığı ancak B lenfositlerdeki azalmanın daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da lenfosit apoptozis indikatörleri yine yüksek bulunmuştur (142).

Ağır AP hastalarında çekilen abdominal kontrastlı tomografilerde dalak dansitesinde azalma izlenmesi üzerine yapılan çalışmada farelerde ağır pankreatit induklenmiş ve dalak patolojik olarak incelenmiştir. Dalaktaki T lenfositlerin sayıca normal kaldığı ancak B lenfositlerin azaldığı, dalak hemoperfüzyonunun azaldığı ve B lenfositlerde hasarlanma olduğu görülmüştür. Spesifik olarak dalaktan salgılanan “Tuftsin” olarak adlandırılan immün düzenleyici etkileri olan ve dalağın immün fonksiyonlarının ölçülmesinde kullanılan peptid serum düzeyi de belirgin düşük ölçülmüştür (143).

Lenfositlerin kan düzeylerindeki düşmenin sebebi net olarak bilinmemektedir. Sebeplerden biri lenfositlerin kandan inflamasyon alanına ve akciğer ve böbrek gibi etkilenen diğer organ alanlarına yoğun bir şekilde migrasyonu olabilir. Bir diğer sebep çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi apoptozis belirteçlerinde ölçülen artma ve lenfositlerde apoptozisin indüklenmesi olabilir (144). Ağır AP hastaların lenfositlerinin aktivasyon ve proliferasyondan çok apoptozise yatkınlık gösterdiği in vitro başka bir çalışmada gösterilmiştir (145).

Lenfositlerde apoptozisin indüklenmesine yol açan etken pro- ve anti-inflamator mekanizmaların bozulması olabileceği gibi henüz tanımlayamadığımız pankreasdan veya başka

lokalizasyondan salgılanan molekül veya moleküller olma ihtimali vardır. Kan düzeylerinde düşmeye inflamasyon alanına yoğun migrasyonun yol açtığı önerisi zayıftır çünkü yakın zamanda yapılan çalışmalarda pankreas dokusunda da lenfositlerin azaldığı gösterilmiştir (145). Bu sebeple çalışmaların apoptozis indüklenme özelliğine sahip bir molekülün olup olmadığına yönlendirilmesi daha doğru olacaktır. Bu molekül muhtemelen bir pankreas dokusu sınırlı self antijendir ve asiner hücre hasarı ile ortaya çıkmaktadır. Santral tolerans ve periferik tolerans (Treg hücre proteinleri; doku TGF β , IL10, IL35, CD25) doğası itibari ile lenfositlerde apoptozis indüklenmekte ve sayılarında düşme görülmektedir. Ağır AP'de apoptozis sonucu gelişen lenfopeninin aslında ağırlık ve kötü prognoz belirteci değil de dokuyu koruyucu etkisi olma ihtimalini göz önünde bulundurmak gereklidir.

5.MATERYAL VE METOD

ÜEAH Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2013-Ocak 2018 yılları arasında akut biliyer pankreatit tanısıyla acil servise başvuran ve kliniğimize yatışı olan hastalar HİS sistemindeki K85, K85.1, K87, K85.8, K85.9 kodları taranarak belirlendi. Ranson kriteri 3 ve üzeri, 48 saat CRP 15 ve üzeri olan veya 48 saatte düzelmeyen organ yetmezliği saptanan hastalar ağır pankreatit olarak kabul edilerek çalışma kapsamına alındı. Herhangi bir ulaşılamayan verisi olan hastalar, takip tomografisi olmayan, mortalite ile seyreden vakalar, rekürren pankreatitler ve nonbiliyer pankreatitler çalışma dışında bırakılmıştır. Bu kriterlere uyan 163 ağır pankreatit olgusu çalışmaya dahil edildi.

Tüm olguların acile başvuru sırasında ve 48. saatteki lenfosit yüzdeleri kaydedildi. Lenfosit yüzdesi referans aralığı alt sınırının 2/3'ünden daha düşük olan vakalar lenfopeni olarak değerlendirildi.

Birinci ay kontrol tomografilerinde psödokist veya WON tanısı olan hastalar geç dönem komplikasyon geliştiren grup (grup 2), herhangi bir komplikasyon geliştirmeyen grup ise (grup 1) olarak tanımlandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin

karşılaştırılmasında Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

Gruplar arası geliş ve 48. Saat lenfosit değerleri ve grupların kendi içinde lenfosit değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldı. Grupların demografik verileri incelendi.

Tablo-19’da görüldüğü gibi gruplar arasında geliş lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup 2’in 48.saat lenfosit değerleri, Grup 1’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

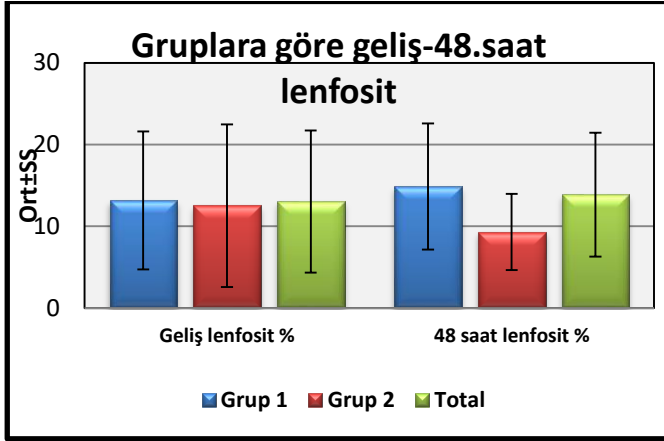
Yine Tablo-19’ de iki grubun lenfosit yüzdesindeki değişimler kendi içlerinde ayrı olarak değerlendirilmiştir. Buna göre Grup 1’de; Geliş lenfosit değerlerine göre, 48.saat lenfosit değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Grup 2’de; Geliş lenfosit değerlerine göre, 48.saat lenfosit değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.049$; $p<0.05$).

Tablo 19: Gruplar arasında ve içinde geliş-48.saat lenfosit parametrelerinin değerlendirilmesi

| | Grup 1 | Grup 2 | Total | |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | (Min-Max)- (Ort±SS) | (Min-Max)- (Ort±SS) | (Min-Max)- (Ort±SS) | p¹ |
| Geliş lenfosit % | (1,9-41)- (13,16±8,45) | (2,4-45,7)- (12,52±9,95) | (1,9-45,7)- (13,05±8,7) | 0,723 |
| 48 saat lenfosit % | (2,3-36)- (14,86±7,72) | (3,9-27)-(9,3±4,66) | (2,3-36)- (13,87±7,57) | 0,000 |
| Geliş-48.saat p² | 0,059 | 0,049* | | |

¹Student t test ²Paired sample's t test * $p<0.05$

Şekil-10:



Continuity (yates) düzeltmesi * $p < 0.05$

Tablo 20’de 48. Saat CRP değeri ile lenfosit yüzdeleri gruplara göre değerlendirilmiştir. Grup 2’in 48.saat CRP değerleri, Grup 1’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p < 0.05$).

Tablo 20: Gruplar arasında 48. saat CRP ve lenfosit değeri normalliği parametrelerinin değerlendirilmesi

| | Grup 1 | Grup 2 | Total | P |
|--|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | (Min-Max)- (Ort±SS) | (Min-Max)- (Ort±SS) | (Min-Max)- (Ort±SS) | |
| 48. saat CRP | (0,7-45)- (17,68±9,11) | (15,2-36)- (25,24±6,04) | (0,7-45)- (19,03±9,1) | ¹ 0,000 * |
| Lenfosit değeri normalliği_{n(%)} | | | | |
| Normal | 97 (%72,4) | 11 (%37,9) | 108 (%66,3) | ² 0,001 * |
| Normal değil | 37 (%27,6) | 18 (%62,1) | 55 (%33,7) | |

¹Student t test

²Continuity (yates) düzeltmesi

* $p < 0.05$

Tablo 21’de gruplar geliş Ranson değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında geliş ranson değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Tablo-21: Gruplar arasında geliş Ranson değerlerinin değerlendirilmesi

| Geliş Ranson | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| (Min-Max)-(Ort±SS(medyan)) | |
| Grup 1 | (0-4)-(2,11±1,21 (2)) |
| Grup 2 | (0-5)-(2,07±1,16 (2)) |
| Total | (0-5)-(2,1±1,19 (2)) |
| p | 0,552 |

Mann whitney U test

Tablo-22 ‘de grupların yaş ve yatış süreleri karşılaştırması yapılmıştır.

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup 2’in yatış süresi değerleri, Grup 1’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 22: Gruplar arasında yaş, yatış süresi ve cinsiyetin değerlendirilmesi

| | Grup 1 | Grup 2 | Total | P |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | (Min-Max)- (Ort±SS) | (Min-Max)- (Ort±SS) | (Min-Max)- (Ort±SS) | |
| Yaş | (19-93)- (66,05±17,02) | (35-88)- (61,72±13,33) | (19-93)- (65,28±16,47) | ¹ 0,201 |
| Yatış süresi (gün) (medyan) | (2-28)-(7,7±4,71 (6)) | (2-68)-(16,61±14,95 (11,5)) | (2-68)-(9,24±8,2 (7)) | ² 0,000 * |
| Cinsiyet <i>n</i> (%) | | | | |
| Erkek | 63 (%47) | 13 (%44,8) | 76 (%46,6) | ³ 0,993 |
| Kadın | 71 (%53) | 16 (%55,2) | 87 (%53,4) | |

¹Student t test ²Mann whitney U test ³Continuity (yates) düzeltmesi **p*<0.05

7.TARTIŞMA

Ağır biliyer pankreatit olgularında prognozu tahmin etmek zorlu olabilmektedir. Çeşitli kriterler ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bazı hastalar kullanılan kriterlerde ağır pankreatit tanısı olsa dahi hastalık ağır seyretmeyebilmektedir. Bu hastalar haftalar hatta aylar süren takip ve tetkiklerden geçmek zorunda kalmaktadır. Diğer yandan ağır pankreatit tanısı alan hastaların bir kısmında erken dönemde YBÜ ihtiyacı olabilmekte ve mortal seyir izlenebilmektedir. Bir kısım hastada ise ağır pankreatit erken dönemde sorunsuz atlatılırken geç dönemde ciddi lokal komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hastalığın bu kadar geniş yelpazede klinik seyir göstermesi ve bu seyri ön görmede karşılaşılan zorluklar mevcut bilgi ve birikimlerin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Pankreas bezinden bahsedilirken “self destruction botton of body” (vücudun kendi kendini yok etme düğmesi) deyişii klinisyenler arasında sıkça kullanılır. Hem endokrin hem ekzokrin fonksiyonlar içermekle beraber insan vücudunda bilinen tissue restricted antigen (dokuya sınırlı) içeren bölgelerden biridir.

Pankreas bezinin ekzokrin fonksiyonu karbonhidrat, yağ ve proteinleri parçalama ve sindirme amaçlıdır. Normal koşullarda ekzokrin enzimler bağırsakta aktive olmak üzere programlanmıştır. Pankreas bezinde gelişen hasarlanma bu enzimlerin intraasiner alanda aktive olmasına böylece hem pankreas bezinde tahribin artmasına hem çevre dokularda tahrip ve yıkım gelişmesine yol açar. Pankreatit olgularında lokal komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlar.

Sağlıklı bir organizmada hasarlı bölgeye inflamasyon hücreleri hızla göç eder. Burada hedef hem hasarlı dokuları temizlemek hem de hasarı sınırlamaktır. Ancak konu pankreas bezi olunca inflamasyon cevabı farklı sonuçlara yol açabilir. Özellikle hasar boyutu ciddi ise inflamasyon cevabı lokal kalmayıp uzak organ hasarı ile seyredabilen sistemik ağır inflamasyon cevabına dönüşebilir. Bunun gerçekleşmesi için lenfosit aktivasyonunun ve salgıladıkları sitokinlerin katlanarak artması gerekir ki bu organizmanın ölümü ile seyredebilir. Bazı ağır pankreatit hastalarında görülen lenfosit sayısında ani düşüşün lenfositlerde apoptozis sonucu olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. İnflamasyonu tetikleyen pankreas kaynaklı bazı DAMP moleküllerinin aslında pankreas sınırlı antijenler olduğunu ve bunlarla karşılaşan lenfositlerin apoptozise uğradığını düşünmekteyiz. Lenfosit apoptozisinin lenfositlerin kümülatif aktivasyonunu durdurmakta böylece ağır sistemik inflamasyonu ve mortaliteyi engellemektedir. Bunun bedeli olarak lokal inflamasyon yeterli sınırlandırılmamakta ve geç dönem lokal komplikasyonlar gelişmektedir. Organizmanın santral-periferik self-tolerans mekanizmaları intakt olduğu sürece minimal hasar (geç dönem komplikasyon) ile hastalık atlatılacaktır. Yetersiz gelişmiş self tolerans söz konusu ise hastalık mortal seyredebilecektir.

Sınırlı sayıda olgu ile yaptığımız çalışmada ilk saatlerde anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen, 48 saatteki lenfosit değerleri ile geç dönem komplikasyon gelişimi açısından anlamlılık saptanmıştır. Lenfopeninin geç dönem komplikasyonlar açısından belirleyici bir laboratuvar parametresi olacağını düşünmekteyiz. Bu konu ile ilgili yapılacak olan randomize prospektif çalışmalarla sensitivite ve spesifite parametrelerinin değerlendirileceğini düşünmekteyiz. Yine başka çalışmalar ile pankreas kaynaklı ve aslında dokuya sınırlı antijen olma ihtimali olan DAMP molekülü veya moleküllerinin aydınlatılabileceğine inanmaktayız.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ağır bilier pankreatit hastalarında 48. saatte devam eden veya artan lenfopeni varlığı ile geç dönem komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Lenfopeni gelişimini apoptozisin indüklediğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Hastalığın erken fazında muhtemelen pankreatik dokuya sınırlı antijenlerin immün sistemi intakt olan hastalarda lenfosit apoptozisine yol açtığı düşünülmektedir. Bu mekanizma self-tolerans mekanizmalarının intakt olmasına bağlıdır.

Lenfopeni gelişen hastalarda erken dönemde sistemik ve lokal komplikasyonlar gelişebilir. Ancak lenfopeni varlığı organizmanın immün sisteminin intakt olduğunu ve self antijenleri tanıyarak kendi içinde apoptozisi indüklediğini öngörmekteyiz. Böylece organizma ağır sistemik immün aktivasyon sonucu gelişebilecek erken mortaliteden korunmuş olmakda ancak bedel olarak geç dönem komplikasyon geliştirmektedir.

Geç dönem komplikasyon gelişme ihtimali olan hastalar erken dönemde öngörülebilir ise kolesistektominin zamanlaması açısından belirleyici olacaktır.

İmmün sistemde apoptozisi tetikleyen moleküllerin aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Günümüze kadar spesifik bir tedavisi olmayan akut pankreatit hastalığının bu moleküllerin aydınlatılması ile spesifik tedavilerinin geliştirilebileceğine inanmaktayız.

9. KAYNAKLAR

1. Ewen M. Harrison, Rowan W. Parks, Blumgart's Surgery of the Liver Biliary Tract and Pancreas, Bölüm 51, sayfa: 817-821, fifth edition, 2012.
2. William E. Fisher, Schwartzs Principles of Surgery, Bölüm 33, sayfa: 1341-1346, tenth edition, 2015.
3. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139: 813-820.
4. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56(6 Suppl):S226-S230.
5. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5): 1179-1187.
6. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006; 33:323-30.
7. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22(1):45-63.
8. Aziret M¹, Ercan M, Toka B, Parlak E, Karaman K. Risk factors for morbidity in walled-off pancreatic necrosis and performance of continuous postoperative lavage: A single-center experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2018 Sep;24(5):488-496
9. Akhtar AJ, Shaheen M. Extrapancreatic manifestations of acute pancreatitis in African-American and Hispanic patients. *Pancreas*. 2004; 29(4): 291-297.
10. Peter A Banks, Thomas L Bollen, Christos Dervenis, Hein G Gooszen, Colin D Johnson, Michael G Sarr, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* Jan 2013, 62 (1) 102-111.
11. Kiriya S, Gabata T, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, et al. M.J. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Jan;17(1):24-36.
12. Yeo CJ, Cameron JL: *Exocrine Pancreas: Sabiston's Textbook of Surgery*. Philadelphia, Bölüm; 53, p; 1648, 17. Baskı, 2010.
13. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar 28; 15(12):1427-30.
14. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Hirota M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *JPN. J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006; 13(1):10-24.

15. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1974;290:484-487.
16. Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2007 Jun 14;13(22):3090-4.
17. Güngör B, Çağlayan K, Polat C, Seren D, Erzurumlu K, Malazgirt Z. The predictivity of serum biochemical markers in acute biliary pancreatitis. *ISRN Gastroenterol.* 2011;2011:279-90.
18. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. American Gastroenterological Association (AGA) Institute on "Management of Acute Pancreatitis" Clinical Practice and Economics Committee. AGA Institute Governing Board. *Gastroenterology.* 2007 May; 132(5):2019-21.
19. Lee JK, Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2007 Dec 21; 13(47):6296-313.
20. Saluja A, Steer M. Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion.* 1999; 60:27-33.
21. Hofbauer B, Saluja AK, Lerch MM, et al. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol.* 1998;275(2 Pt 1): G352-G362.
22. Dawra R, Sah RP, Dudeja V, et al. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterol.* 2011;141(6): 2210-2217 e2212.
23. Saluja A, Hashimoto S, Saluja M, et al. Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis. *Am J Physiol.* 1987;253(4 Pt 1): G508-G516.
24. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest.* 2000;106(6): 773-781.
25. Saluja AK, Bhagat L, Lee HS, et al. Secretagogue-induced digestive enzyme activation and cell injury in rat pancreatic acini. *Am J Physiol.* 1999;276(4 Pt 1): G835-G842.
26. Dudeja V, Phillips P, Mujumdar N, et al: Heat shock protein 70 inhibits apoptosis in cancer cells by two simultaneous but independent mechanisms. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1772-1782.
27. Hietaranta AJ, Singh VP, Bhagat L, et al. Water immersion stress prevents caerulein-induced pancreatic acinar cell nf-kappa b activation by attenuating caerulein-induced intracellular Ca^{2+} changes. *J Biol Chem.* 2001;276(22): 18742-18747.
28. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinants-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012; 256: 875-880.
29. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol.* 2010;105 (1):74-77.
30. Working Party of British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 2005; 54 Suppl 3: iii1-iii9.

31. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974 Jul;139(1):69-81.
32. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* 1984 Dec;25(12):1340-6.
33. Dr. John H. C. Ranson, 57, Dies; Leader in Pancreatic Research, by Karen Freeman, *The New York Times*, 1995
34. Larvin M, Chalmers AG, McMahon MJ. Dynamic contrast enhanced computed tomography: a precise technique for identifying and localising pancreatic necrosis. *BMJ.* 1990 Jun 2;300(6737):1425-8.
35. London NJ, Leese T, Lavelle JM, Miles K, West KP, Watkin DF, Fossard DP. Rapid-bolus contrast-enhanced dynamic computed tomography in acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg.* 1991 Dec;78(12):1452-6.
36. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990 Feb;174(2):331-6.
37. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297–306
38. Mortelet KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Nov;183(5):1261-5.
39. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008;57: 1698–1703
40. Subhash Chandra, Arvind Murali, Reena Bansal, Dipti Agarwal, and Adrian Holm. The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis: a systematic review of prospective studies to determine predictive performance. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017 Oct; 7(4): 208–213.
41. Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: cutting-edge information. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(1):2-6.
42. Takeda K, Yokoe M, Takada T, Kataoka K, Yoshida M, Gabata T, Assessment of severity of acute pancreatitis according to new prognostic factors and CT grading. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 Jan;17(1):37-44.
43. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993 May;128(5):586-90.
44. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Acute Pancreatitis Classification Working Group. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102-11.
45. Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 298–302

46. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25:1789–95.
47. Perez A, Whang EE, Brooks DC, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002; 25:229–33.
48. Cobb JP, O’Keefe GE. Injury research in the genomic era. *Lancet* 2004;363:2076–83.
49. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638–52
50. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A Severity of Disease Classification System for Acutely Ill Patients. *Crit Care Med* 1984; 32: 645-70.
51. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981 Aug;9(8):591-7.
52. Brown A, James-Stevenson T, Dyson T, Grunckenmeier D. The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Oct;41(9):855-87
53. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun;7(6):702-5; quiz 607.
54. Wu BU, Batech M, Quezada M, Lew D, Fujikawa K, Kung J, et al. Dynamic Measurement of Disease Activity in Acute Pancreatitis: The Pancreatitis Activity Scoring System. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1144-1152.
55. Buxbaum J, Quezada M, Chong B, Gupta N, Yu CY, Lane C, et al. The Pancreatitis Activity Scoring System predicts clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2018 May;113(5):755-764.
56. Harrison DA, D’Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2007 Jul;35(7):1703-8.
57. Gardner TB, Vege, SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 1070-1076.
58. Köksal AŞ, Parlak E. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2017 Jul;28(4):322-323.
59. Haydock M, Mittal A, Petrov M, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis—anybody’s guess. *Ann Surg*. 2012; 4: 1233-60.
60. William E Fisher, Dana K. Andersen. *Schwartzs Principles of Surgery*, Bölüm 33; Pankreas, sayfa: 1341.
61. Harrison DA, D’Amico G, Singer M. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Jun;42(6):771-6.

62. Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46(3): 261-270.
63. Cinar E, Ateskan U, Baysan A, Mas MR, Comert B, Yasar M, ve ark. Is late antibiotic prophylaxis effective in the prevention of secondary pancreatic infection? *Pancreatology*. 2003;3(5):383-8.
64. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD002941.
65. Yao L, Huang X, Li Y, Shi R, Zhang G. Prophylactic antibiotics reduce pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Dig Surg*. 2010;27(6):442-9.
66. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Mar;46(3):261-70.
67. Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Wan MH, Song B, Xia Q. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;24(5):736-42.
68. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Yokoe M, Kuwabara K, Ichimiya Y, et al. Effect of hospital volume on clinical outcome in patients with acute pancreatitis, based on a national administrative database. *Pancreas*. 2011 Oct;40(7):1018-23.
69. Shen HN, Lu CL, Li CY. The effect of hospital volume on patient outcomes in severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2012 Aug 17;12:112.
70. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg*. 2008;247(2):250-257.
71. Cavdar F, Yildar M, Tellioglu G, Kara M, Tilki M, Titiz Mİ. Controversial issues in biliary pancreatitis: when should we perform MRCP and ERCP? *Pancreatology*. 2014 Sep-Oct;14(5):411-4.
72. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions *Intensive Care Med*. 2006 Nov;32(11):1722-32.
73. Clay Cothren Burlew, Ernes E. Moore, *Schwartzs Principles of Surgery*, Bölüm 7, p.161, 10. Baskı, 2015.
74. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004; 53: 1340-1344.
75. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15.
76. Windsor JA. Infected pancreatic necrosis: drain first, but do it better. *HPB (Oxford)*. 2011; 13(6): 367-368. 72.

77. Van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2011; 98(1): 18-27.
78. Van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2011; 98(1): 18-27.
79. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010 Apr 22;362(16):1491-502.
80. Navaneethan U, Vege SS, Chari ST, Baron TH. Minimally invasive techniques in pancreatic necrosis. *Pancreas.* 2009 Nov;38(8):867-75.
81. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. Dutch Pancreatitis Study Group. *Gastroenterology.* 2011 Oct;141(4):1254-63.
82. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 7;20(37):13412-23.
83. Fernández-del Castillo C. Open pancreatic necrosectomy: indications in the minimally invasive era. *J Gastrointest Surg.* 2011 Jul;15(7):1089-91.
84. Demir U, Yazıcı P, Bostancı Ö, Kaya C, Köksal H, Işıl G, Bozdağ E, Mihmanlı M. Timing of cholecystectomy in biliary pancreatitis treatment. *Ulus Cerrahi Derg.* 2014 Mar 1;30(1):10-3.
85. K Buchmann: Evolution of innate immunity: clues from invertebrates via fish to mammals. *Front Immunol.* 5:459 2014
86. Liu J, Cao X: Cellular and molecular regulation in innate inflammatory responses. *Cell Mol Immunol.* 13:711-721 2016
87. AL Tukhvatulin, AS Dzharullaeva, DV Shcheblyakov, et al. Powerful complex immunoadjuvant based on synergistic effect of combined TLR4 and NOD2 activation significantly enhances magnitude of humoral and cellular adaptive immune responses. *PLoS ONE.* 11:e0155650 2016
88. Liu J, Cao X: Cellular and molecular regulation in innate inflammatory responses. *Cell Mol Immunol.* 13:711-721 2016
89. Başak Yalçın, Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi, *TURKDERM.* 2013; 47(1): 12-17.
90. Campbell EC, Antoniou AN, Powis SJ: The multi-faceted nature of HLA class I dimer molecules. *Immunol* 2012;136:380-4.
91. De Almeida DE, Holoshitz J: MHC molecules in health and disease: At the cusp of a paradigm shift. *Self Nonself* 2011;2:43-8.

92. De Bakker PI, Raychaudhuri S: Interrogating the major histocompatibility complex with high-throughput genomics. *Hum Mol Genet* 2012;15:R29-36.
93. Yan ZH, Fan Y, Wang XH: Relationship between HLA-DR gene polymorphisms and outcome of hepatitis B viral infections: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18:3119-28.
94. Stephens HA: Immunogenetic surveillance of HIV/AIDS. *Infect Genet Evol* 2012;12:1481-91.
95. B Tiburzy, U Kulkarni, AE Hauser, et al.: Plasma cells in immunopathology: concepts and therapeutic strategies. *Semin Immunopathol* 2014; 36:277-288
96. JM Den Haan, R Arens, MC van Zelm: The activation of the adaptive immune system: cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells. *Immunol Lett.* 2014; 162:103-112
97. I Voskoboinik, JC Whisstock, JA Trapani: Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15 (6):388-400
98. *Clinical Immunology: Principles and Practice*, 5th edition, 2018, p.235.
99. P Chappert, RH Schwartz: Induction of T cell anergy: integration of environmental cues and infectious tolerance. *Curr Opin Immunol.* 2010; 22:552-559
100. P Friedl, AT den Boer, M Gunzer: Tuning immune responses: diversity and adaptation of the immunological synapse. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5:532-545
101. AI Roberts, S Devadas, Zhang X, et al.: The role of activation-induced cell death in the differentiation of T-helper-cell subsets. *Immunol Res.* 2003; 28:285-293
102. RE Billingham, L Brent, PB Medawar: Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.* 1953; 172:603-606
103. JA Bluestone, H Bour-Jordan, Cheng M, et al.: T cells in the control of organ-specific autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125:2250-2260
104. RT Taniguchi, MS Anderson: The role of Aire in clonal selection. *Immunol Cell Biol.* 2011; 89:40-44
105. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2711-2719.
106. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:139-162.
107. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Endogenous glucocorticoids in inflammation: contributions of systemic and local responses. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13650.
108. Roger T, David J, Glauser MP, Calandra T. MIF regulates innate immune responses through modulation of Toll-like receptor 4. *Nature.* 2001;414(6866):920-924.
109. Hayakawa M, Katabami K, Wada T, et al. Imbalance between macrophage migration inhibitory factor and cortisol induces multiple organ dysfunction in patients with blunt trauma. *Inflammation.* 2011;34(3):193-197.

110. Cheyuo C, Jacob A, Wang P. Ghrelin-mediated sympathoinhibition and suppression of inflammation in sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302(3):E265-E272.
111. van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor- α and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest.* 1996;97(3):713-719.
112. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;154(4):268-282.
113. Hoque R, Sohail M, Malik A, Sarwar S, Luo Y, Shah A, et al. TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2011 Jul;141(1):358-69.
114. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol.* 1988 Mar;3(2-3):105-12.
115. Flavell RA, Li B, Dong C, Lu HT, Yang DD, Enslen H, et al. Molecular basis of T-cell differentiation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1999;64:563-71.
116. Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Takeda K, Akira S. TLR6: A novel member of an expanding toll-like receptor family. *Gene.* 1999 Apr 29;231(1-2):59-65.
117. Okun E, Mattson MP. Phosphothioated oligodeoxynucleotides induce nonspecific effects on neuronal cell adhesion in a growth substrate-dependent manner. *J Neurosci Res.* 2009 Jun;87(8):1947-52.
118. da Silva Correia J, Soldau K, Christen U, Tobias PS, Ulevitch RJ. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex. transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. *J Biol Chem.* 2001 Jun 15;276(24):21129-35.
119. Sharif R, Dawra R, Wasiluk K, Phillips P, Dudeja V, Kurt-Jones E, Finberg R, Saluja A. Impact of toll-like receptor 4 on the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in mice. *Gut.* 2009 Jun;58(6):813-9.
120. Darbaz Awla • Aree Abdulla • Sara Regne´r •Henrik Thorlacius. TLR4 but not TLR2 regulates inflammation and tissue damage in acute pancreatitis induced by retrograde infusio of taurocholate. *Inflamm. Res.* (2011) 60:1093–1098
121. Sandler M, Dummer A, Weiss FU, Krüger B, Wartmann T, et al. Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. *Gut.* 2013 Mar;62(3):430-9.
122. Sørensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps - the dark side of neutrophils. *J Clin Invest.* 2016 May 2;126(5):1612-20.

123. Merza M, Hartman H, Rahman M, Hwaiz R, Zhang E, Renström E, et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Trypsin Activation, Inflammation, and Tissue Damage in Mice With Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1920-1931.e8.
124. Bhatia M, Ramnath RD, Chevali L, Guglielmotti A. Treatment with bindarit, a blocker of MCP-1 synthesis, protects mice against acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005 Jun;288(6):G1259-65.
125. McKay C, Imrie CW, Baxter JN. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;219:32-6.
126. Lundberg AH, Eubanks JW 3rd, Henry J, Sabek O, Kotb M, Gaber L, et al. Trypsin stimulates production of cytokines from peritoneal macrophages in vitro and in vivo. *Pancreas*. 2000 Jul;21(1):41-51.
127. Closa D, Sabater L, Fernández-Cruz L, Prats N, Gelpí E, Roselló-Catafau J. Activation of alveolar macrophages in lung injury associated with experimental acute pancreatitis is mediated by the liver.. *Ann Surg*. 1999 Feb;229(2):230-6.
128. Pezzilli R, Billi P, Gullo L, Beltrandi E, Maldini M, Mancini R, et al. Behavior of serum soluble interleukin-2 receptor, soluble CD8 and soluble CD4 in the early phases of acute pancreatitis. *Digestion*. 1994;55(4):268-73.
129. Mora A, Pérez-Mateo M, Viedma JA, Carballo F, Sánchez-Payá J, Liras G. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. *Gut*. 1997 Jun;40(6):794-7.
130. Schindler C, Levy DE, Decker T. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg*. 1997 Jul;84(7):920-35.
131. Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Oct;36(10):1100-7.
132. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kempainen E, Puolakkainen P, Kautiainen H, Jansson SE, et al. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy. *J Pharmacol Sci*. 2006 Jul;101(3):189-98.
133. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1557-69.
134. Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol*. 2005 Jul;5(7):521-31.
135. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem*. 2007 Jul 13;282(28):20059-63.
136. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Takase K, Nishikawa J, Kuroda Y. Functional alterations of splenocytes in severe acute pancreatitis. *J Surg Res*. 2002 Feb;102(2):161-8.
137. Pietruczuk M, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Dabrowski A. Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep 7;12(33):5344-51.
138. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol*. 2001 Sep;11(9):372-7.

139. Dawra R, Sah RP, Dudeja V, et al. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterol.* 2011;141(6): 2210-2217 e2212.
140. Hietaranta AJ, Singh VP, Bhagat L, et al. Water immersion stress prevents caerulein-induced pancreatic acinar cell nf-kappa b activation by attenuating caerulein-induced intracellular Ca²⁺ changes. *J Biol Chem.* 2001;276(22): 18742-18747.
141. Jani Oiva, Harri Mustonen, Heikki Repo, et al. Acute pancreatitis with organ dysfunction associates with abnormal blood lymphocyte signaling: controlled laboratory study *Critical Care* 2010, 14:R207
142. Căluianu EI¹, Alexandru DO, Târtea EA, Georgescu M, MercuȚ D, Trașcă ET, et al. Assessment of T- and B-lymphocytes and VEGF-A in acute pancreatitis. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(2):481-486.
143. Shao G, Zhou Y, Song Z, Jiang M, Wang X, Jin X, et al . The diffuse reduction in spleen density: an indicator of severe acute pancreatitis? *Biosci Rep.* 2017 Feb 23;37(1).
144. Ozdemir H, Akut Pankreatitli Hastalarda Sitokeratin 18 Düzeyinin Önemi Ve Apoptozisin Bir Göstergesi Olan Sitokeratin 18 Düzeyi İle Akut Pankreatitin Klinik Seyri Arasındaki Korelasyon, T.C. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, 2010, Uzmanlık Tezi
145. Takeyama Y, Takas K, Ueda T, Hori Y, Goshima M, Kuroda Y. Peripheral lymphocyte reduction in severe acute pancreatitis is caused by apoptotic cell death. *J Gastrointest Surg.* 2000 Jul-Aug;4(4):379-87.

10. ÖZGEÇMİŞ

Feyza Aşıkuzunoğlu

İstanbul, 1976

Tel: 0530 435 3292

E-mail: feyzamd1@gmail.com

Yabancı dil:

İngilizce, Macarca, İtalyanca

Eğitim:

2013-2018: Genel Cerrahi Uzmanlık Eğitimi, SBÜ İstanbul Ümraniye SUAM, Genel Cerrahi Anabilim dalı

2006-2007: Ast. Dr. Internal Medicine, Maryland, USA

2005-2006: Ast Dr. Transitional year, Maryland, USA

1999- 2002: Szeged Üniversitesi Tıp Fakültesi, Macaristan

Mesleki Deneyim:

Genel Cerrahi Ast. Dr. 5 yıl, İstanbul Ümraniye SUAM

Acil-Travma hekimi 4 yıl, Özel Meditime Cerrahi Tıp Merkezi, İstanbul

Dahiliye Hekimliği: 2 yıl, Maryland, USA

Diğer:

Laparoskopik Fıtık Cerrahisi Kursu: 2017

Travma ve Acil Cerrahi Kursu: 2018

