



**T.C. SKLİK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞEHİT PROF.DR.
İLHAN VARANK SKLİK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AKUT PANKREATİT HASTALARINDA MALAT1
VE H19'UN HASTALIĞIN TANISINI VE
ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDE ETKİNLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hafize Tuğba KARAHAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, SULTAN
ABDÜLHAMİD HAN SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**AKUT PANKREATİT HASTALARINDA MALAT1
VE H19'UN HASTALIğIN TANISINI VE
şİDDETİNİ BELİRLEMEDE ETKİNLİKLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hafize Tuğba KARAHAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alpaslan TANOğLU

Tez Eş Danışmanı: Doç. Dr. Esra GÜZEL TANOğLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ixi
ÖZET	i
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	i
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Pankreas.....	3
2.1.1.Pankreasın Anatomisi.....	3
2.1.2.Pankreasın Fizyolojisi.....	4
2.2.Akut Pankreatit.....	5
2.2.1.Akut Pankreatitin Tanımı ve İnsidansı.....	5
2.2.2.Akut Pankreatit Patogenez ve Patofizyolojisi.....	6
2.2.3.Akut Pankreatit Etiyolojisi.....	7
2.2.4.Akut Pankreatitin Klinik Özellikleri ve Fizik Muayene.....	11
2.2.5.Akut Pankreatitin Tanısı.....	12
2.2.6.Akut Pankreatitin Laboratuvarı.....	13
2.2.7.Akut Pankreatitin Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.2.8.Akut Pankreatitin Klinik Önemi.....	15
2.2.9.Akut Pankreatitte Şiddet ve Prognoz Skorlama Sistemleri.....	16
2.2.10.Akut Pankreatitin Komplikasyonları.....	19
2.2.10.1.Lokal Komplikasyonlar.....	19
2.2.10.2.Sistemik Komplikasyonlar.....	20

2.2.11. Akut Pankreatitin Tedavisi.....	20
2.3.Uzun Kodlamayan RNA.....	22
2.3.1. Akut Pankreatitte Uzun Kodlamayan RNA.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	67
EKLER.....	68

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik bir çalışma ortamı sunan ve tezin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, sabır ve hoşgörüsüyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Alpaslan TANOĞLU'na ve Doç. Dr. Esra GÜZEL TANOĞLU'na,

Asistanlık eğitim sürecimizde bilimsel yönü ile her daim bize yol gösteren, zor günlerimizde her zaman yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Beyza MACUNLUOĞLU ATAKAN'a, Prof. Dr. Umut SAFER'e, Doç. Dr. Kadem ARSLAN'a,

İyi bir klinisyen ve iyi bir hekim olmam için bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan Uz. Dr. Süleyman BAŞ'a, Uz. Dr. Sultan Gözde TEMİZ'e, Uz. Dr. Güngör SİTAR'a, Uz. Dr. Murat YENİÇERİ'ye, Uz. Dr. Mustafa Can ŞENOYMAK'a,

Tezin moleküler genetik çalışmaları sırasında yardımını esirgemeyen Samet EBİNÇ'e ve tüm Validebağ Araştırma Parkı çalışanlarına,

Asistanlık hayatımda zor zamanlarımda yanımda olan, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. İkbâl Sare BOSTANCI olmak üzere değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

İç hastalıkları kliniğinde görev yapan uzman doktor, hemşire, personel ve tüm klinik çalışanlarına,

Hayatım boyunca varlığını hep yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeşlerime ve hayatımın her anını güzelleştiren hem asistanlık eğitimi hem de tez yazma sürecimde hep yanımda olan sevgili eşim Erdem KARAHAN'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Dr. Hafize Tuğba KARAHAN

KISALTMALAR

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

AP: Akut Pankreatit

Balthazar Skoru: Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi

BISAP: Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi

BMI: Vücut Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

CRP: C-reaktif Protein

CA: Kalsiyum

CAO: C-reaktif Protein Albümin Oranı

CASR: Kalsiyum Duyarlı Reseptör

CDNA: Tamamlayıcı DNA

CFTR: Kistik Fibrozis Transmembran İletim Düzenleyen Regulator Geni

CircRNA: Dairesel RNA

CLDN: Klaudin

CMV: Sitomegalovirüs

CPA1: Karboksipeptidaz 1

CT: CycleThreshold

CTRC: Kimotripsin C Geni

CTSB: Katepsin B

CTSI: Bilgisayarlı Tomografi (BT) Şiddet İndeksi

DPP4-İ: Dipeptidilpeptidaz 4 İnhibitörleri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DNA: Deoksiriboz nükleik asit

EDTA: EthyleneDiamine Tetra-AceticAcid

ERCP: Endoskopik RetrogradKolanjioPankreatografi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

FDA: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi

FGF: Fibroblast GrowthFactor

FiO2: Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

HBV: Hepatit B Virüsü

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HLA: İnsan Lökosit Antijenleri

HSV: Herpes Simpleks Virüs

IBM: International Business Machines

IL: İnterlökin

IgG4: İmmünglobulin G4

LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LNCRNA: Uzun Kodlamayan RNA

MiRNA: Mikro RNA

MRCP: Manyetik Rezonans KolanjioPankreatografi

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

NcRNA: Protein kodlamayan RNA

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa-Hafif Zincir Arttırıcısı

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

PaO2: Parsiyel Oksijen Basıncı

PCA3: ProstateCancer Antigen 3)

PCT: Prokalsitonin

PDGF: Platelet DerivedGrowthFactor

PiRNA: Piwi Etkileşimli RNA

PLO: Platelet Lenfosit Oranı

PMN: Polimorfonükleer Lökosit

PP: Pankreatik Polipeptit Hücreleri

PRSS1: Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları

PSA: Prostat Spesifik Antijen
PSMVT: Portosplenomezenterik Venöz Tromboz
PTH: Parathormon
PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA: Ribonükleik Asit
RNAP: RNA Polimeraz
SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOD: OddiSfinkter Disfonksiyonu
SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
SPINK1: Serin Peptidaz İnhibitör Kazal Tip 1
SpRNAP: SinglePolypeptideNuclear RNA polimeraz
SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
TGF: TransformingGrowthFactor
Th: T Helper
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
TPN: Total Parenteral Nutrisyon
USG: Ultrasonografi
WBC: White Blood Cell
WON: Walled-off Nekroz
VEGF-1: Vasküler Endotelyal Growth Faktör-1
VTE: Venöz Tromboemboli
VZV: VarisellaZoster Virüs
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Akut Pankreatit Etiyolojisi.....	11
Tablo 2.	Ranson Kriterleri.....	16
Tablo 3.	BISAP Skoru.....	17
Tablo 4.	SIRS Kriterleri	17
Tablo 5.	Revize Atlanta Klasifikasyonu	18
Tablo 6.	Modifiye Marshall Skorlama Sistemi	19
Tablo 7.	cDNA Sentezi İçin Reaksiyon Bileşenleri Ve Miktarları.....	29
Tablo 8.	Gerçek Zamanlı PZR Reaksiyon Bileşenleri Ve Miktarları	29
Tablo 9.	Çalışmada Kullanılan Primerlere Ait Baz Dizileri	30
Tablo 10.	Real Time PZR Kondisyonları	30
Tablo 11.	Katılımcıların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı.....	32
Tablo 11.1.	Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı.....	33
Tablo 12.	Akut Pankreatit Hastalarında Yaş, Cinsiyet ve Biyokimya Değerlerinin Hasta ve Sağlıklı Gruba Göre Değişimi	37
Tablo 13.	Hastalarda Ranson ve BISAP Skoru ile Ölçümler Arası İlişki Değerlendirmesi.....	38
Tablo 14.	Akut Pankreatit Hastalarında H19 ct ve MALAT1 ct Değerlerinin Hasta ve Sağlıklı Gruba Göre Değişimi.....	39
Tablo 15.	H19 ve MALAT1 Sağlıklı ve Hasta Grupları Arası Fark Testleri	39
Tablo 16.	Hastalarda H19 ve MALAT1 ile Ölçümler Arası İlişki Değerlendirmesi.....	41
Tablo 17.	Hastalarda Akut Pankreatit Etiyolojisine Göre H19 ve MALAT1 Ortalama Fark Değerlendirmesi.....	41
Tablo 18.	Hastalarda Gelişen Semptomlara Göre H19 ve MALAT1 Ortalama Fark Değerlendirmesi	42

Tablo 19.	Hastalarda Antibiyotik ve YBÜ Yatış İhtiyacına Göre H19 ve MALAT1 Ortalama Fark Değerlendirmesi	43
------------------	--	----



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Pankreas Anatomisi ve Komşulukları.....	4
Şekil 2.	LncRNA’ların Etki Mekanizmaları.....	23
Şekil 3.	LncRNA Biyogenezi ve Fonksiyonları.....	24
Şekil 4.	Sağlıklı ve Hasta Grupları Arası H19 Düzeyi Fark Testleri	40
Şekil 5.	Sağlıklı ve Hasta Grupları Arası MALAT1 Düzeyi Fark Testleri.....	40



ÖZET

AKUT PANKREATİT HASTALARINDA MALAT1 VE H19'UN HASTALIĞIN TANISINI VE ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDE ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Akut pankreatit, karın ağrısına yüksek serum amilaz ve lipaz düzeylerinin eşlik ettiği inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya genelinde hastaneye yatış gerektiren en yaygın gastrointestinal hastalıklardan biridir ve insidansı giderek artmaktadır. Çalışmamızda akut pankreatit progresyonundaki süreçlerde rol oynadığı düşünülen MALAT1 ve H19'un hastalığın tanısını ve şiddetini belirlemede aday biyobelirteç olarak kullanıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza 01.09.2022 ile 01.06.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllüler ve İç Hastalıkları servisinde akut pankreatit tanısı ile yatırılıp tedavi edilen hastalar dahil edilmiş olup, çalışmamız prospektif klinik çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların amilaz (U/L), lipaz (U/L), glukoz (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), LDL-K (mg/dL), trigliserit (mg/dL), üre (mg/dL), kreatinin (mg/dL), sodyum (mEq/L), potasyum (mEq/L), hemoglobin (g/dL), hematokrit (%), lenfosit (103/UL), trombosit (103/UL), nötrofil (103/UL), lökosit (103/UL), nötrofil/lenfosit oranı, CRP (mg/L), albumin (g/dL), CRP/albumin oranı, platelet/lenfosit oranı, PCT(Prokalsitonin) (µg/L), AST (U/L), ALT (U/L), LDH (U/L) değerleri dahil edildi. Alınan numunelerden 24 saat içinde RNA izolasyonu yapıldı. Ardından cDNA sentezi ve kantitatif real time PZR ölçümü yapılarak sağlıklı ve hasta gruplarında MALAT1 ve H19'un ekspresyon düzeyleri tespit edildi. Kullanılan laboratuvar parametreleri; hastaların servis takibi esnasında gönderilen tetkiklerden arta kalan serumlardan elde edildi. Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 21 ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamıza 87 hasta ve 87 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Katılımcıların %42,5'i kadın iken %57,5'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması $48,4\pm15$ ve ortalama yatış süresi $8,9\pm6,6$ gündü. Katılımcıların tamamında karın ağrısı olup;

%98,9’unda görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmıştı ve %59,7’sinde etiyoloji idiyopatikti. Hastaların Ranson yatış skoruna göre %87,4’ü hafif şiddetliydi, BISAP skoruna göre %97,7’si hafif şiddetliydi. Hasta grupta CAO ve NLO’nun Ranson yatış skoru, Ranson 48.saat skoru ve BISAP skoruyla ilişkisi incelendiğinde anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Ranson skoru ve BISAP skoru yüksek olan hastalarda CAO ve NLO düzeyi yüksek gözlemlendi. Hasta ve sağlıklı grup arasında H19 düzeyinde anlamlı farklılık saptanmaz iken ($p>0,05$), MALAT1’in ifade düzeyinde hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı oranda artış olduğu saptandı ($p<0,05$). Hasta grupta MALAT1’in ekspresyonu yüksek saptandı. Hasta grupta H19 ve MALAT1 ekspresyon düzeyi ile CRP, PCT, WBC, NLO, PLO, CAO, laktat, BMI, RANSON Yatış Skoru, RANSON 48.Saat Skoru, BISAP Skoru ve yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hastalarda akut pankreatit etiyolojisine göre H19 ve MALAT1 ekspresyon düzeyinde ortalama fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Hastalarda gelişen semptomlara göre H19 ve MALAT1 ekspresyon düzeyinde ortalama fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Hastalarda H19 ekspresyon düzeyi ortalamasının antibiyotik ihtiyacı gelişme durumuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde hastalarda MALAT1 ölçüm değeri ortalamasının antibiyotik ihtiyacı gelişme durumuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). YBÜ yatış ihtiyacı gelişen hastalarda H19 ekspresyon düzeyinde YBÜ yatış ihtiyacı gelişmeyen hastalara göre anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). YBÜ yatış ihtiyacı gelişen hastalarda MALAT1 ekspresyon düzeyinde, YBÜ yatış ihtiyacı gelişmeyen hastalara göre anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

SONUÇ: Bu çalışmada akut pankreatit hastalığının progresyonundaki süreçlerde rol oynadığı düşünülen lncRNA’lardan MALAT1’in hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı oranda arttığı ve hastalığın tanısını belirlemede aday biyobelirteç olarak kullanılabileceği, H19’un hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı ekspresyon değişimine uğramadığı tespit edildi. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ise iki grup arasında MALAT1 ve H19’un anlamlı değişime uğramadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, uzun kodlamayan RNA, MALAT1, H19, RealTime PZR

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MALAT1 AND H19 IN DETERMINING THE DIAGNOSIS AND SEVERITY OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

OBJECTIVE: Acute pancreatitis is an inflammatory disease accompanied by abdominal pain and high serum amylase and lipase levels. It is one of the most common gastrointestinal diseases requiring hospitalization worldwide and its incidence is increasing. In our study, we aimed to investigate whether MALAT1 and H19, which are thought to play a role in the progression of acute pancreatitis, can be used as candidate biomarkers in determining the diagnosis and severity of the disease.

MATERIALS AND METHODS: Our study was conducted between 01.09.2022 and 01.06.2023 by Health Sciences University Martyr Prof. Dr. Healthy volunteers who applied to the Internal Medicine outpatient clinic of İlhan Varank Training and Research Hospital and patients who were hospitalized and treated with a diagnosis of acute pancreatitis in the Internal Medicine service were included, and our study is a prospective clinical study. Amylase (U/L), lipase (U/L), glucose (mg/dL), total cholesterol (mg/dL), LDL-C (mg/dL), triglyceride (mg/dL), urea of the patients included in the study (mg/dL), creatinine (mg/dL), sodium (mEq/L), potassium (mEq/L), hemoglobin (g/dL), hematocrit (%), lymphocyte (103/UL), platelet (103/ UL), neutrophil (103/UL), leukocyte (103/UL), neutrophil/lymphocyte ratio, CRP (mg/L), albumin (g/dL), CRP/albumin ratio, platelet/lymphocyte ratio, AST (U/ L), ALT (U/L), LDH (U/L) values were included. RNA was isolated from the samples taken within 24 hours. Then, cDNA synthesis and quantitative real-time PCR measurement were performed to determine the expression levels of MALAT1 and H19 in healthy and patient groups. Laboratory parameters used; It was obtained from the serum left over from the tests sent during the follow-up of the patients. The statistical significance level of the data was accepted as $p < 0.05$. IBM SPSS 21 and MedCalc statistical package program were used to evaluate the data.

RESULTS: 87 patients and 87 healthy volunteers were included in our study. While 42.5% of the participants were women, 57.5% were men. The average

age of the patients was 48.4 ± 15 years and the average length of stay was 8.9 ± 6.6 days. All participants had abdominal pain; Computed tomography (CT) was used as the imaging method in 98.9%, and the etiology was idiopathic in 59.7%. 87.4% of the patients were mildly severe according to the Ranson hospitalization score, and 97.7% were mildly severe according to the BISAP score. When the relationship between CAO and NLR and Ranson admission score, Ranson 48th hour score and BISAP score was examined in the patient group, a significant relationship was detected ($p < 0.05$). High CAO and NLR levels were observed in patients with high Ranson score and BISAP score. While no significant difference was detected in the H19 level between the patient and healthy groups ($p > 0.05$), a significant increase in the expression level of MALAT1 was found in the patients compared to the healthy group ($p < 0.05$). Expression of MALAT1 was detected to be high in the patient group. In the patient group, no significant relationship was detected between H19 and MALAT1 expression levels and CRP, PCT, WBC, NLO, PLO, CAO, lactate, BMI, RANSON Hospitalization Score, RANSON 48th Hour Score, BISAP Score and length of stay ($p > 0.05$). The average difference in H19 and MALAT1 expression levels in patients according to the etiology of acute pancreatitis was not found to be significant ($p > 0.05$). There was no significant difference in the expression level of H19 and MALAT1 according to the symptoms developed in the patients ($p > 0.05$). No significant difference was detected in the average H19 expression level in the patients according to the development of antibiotic need ($p > 0.05$). Similarly, no significant difference was detected in the average MALAT1 measurement value in patients according to the development of antibiotic need ($p > 0.05$). A significant difference was detected in the H19 expression level in patients who required ICU admission compared to patients who did not require ICU admission ($p < 0.05$). No significant difference was detected in the MALAT1 expression level in patients who required ICU admission compared to patients who did not require ICU admission ($p > 0.05$).

CONCLUSION: In this study, it was determined that MALAT1, one of the lncRNAs thought to play a role in the progression of acute pancreatitis, increased significantly in patients compared to the healthy group and could be used as a candidate biomarker in determining the diagnosis of the disease. H19 did not

undergo a significant expression change between the patient and the healthy group. It was determined that MALAT1 and H19 did not change significantly between the two groups in determining the severity of the disease.

Keywords: Acute pancreatitis, long non-coding RNA, MALAT1, H19, Real Time PCR



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut pankreatit, karın ağrısına yüksek serum amilaz ve lipaz düzeylerinin eşlik ettiği inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya genelinde hastaneye yatış gerektiren en yaygın gastrointestinal hastalıklardan biridir ve insidansı giderek artmaktadır(1). Hastaların yaklaşık %80'i komplikasyonsuz iyileşirken, %20'sinde ciddi lokal ve sistemik hasarlar gelişir(2). Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) verilerine göre ülkemizde her yıl yaklaşık 650 kişi akut pankreatit nedeniyle hayatını kaybetmektedir(3).

Pankreasta akut inflamasyonu doğrudan neyin tetiklediği bilinmemektedir. Akut pankreatitin patofizyolojik sonuçları esas olarak hipovolemi ve şok, böbrek yetmezliği, pulmoner yetmezlik, karbonhidrat metabolizması bozuklukları, tromboz olabilir. Akut pankreatitin prognozunu değerlendirmek zordur. Hastalığın olası seyrini değerlendirmek için klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri birlikte kullanılır (4). Halihazırdaki tedaviler; ağrının kesilmesi, ekzokrin ve endokrin yetmezliğe yönelik olarak replasman tedavileri gibi geneli itibarı ile semptomatik tedavilerdir. Bu nedenle hastalığın hızlı bir şekilde tanısının konulması ve şiddetinin belirlenerek erken dönemde tedavilerin başlanması büyük önem taşımaktadır. Akut pankreatitin kolayca tanısını koymak ve şiddetini belirlemek için kullanılabilecek tek bir laboratuvar parametresi halihazırda bulunmamaktadır. Sıklıkla birkaç laboratuvar parametreleri baz alınmakta veya klinik bulguları içeren şiddet skorlamaları kullanılmaktadır. Tek bir laboratuvar parametresinde hastalığın tanısını ve şiddetini belirlemek tedaviye olumlu yönde yön vereceği gibi aynı zamanda hasta takibi açısından da anlamlı ip uçları sağlayacaktır. Bu nedenle çalışma kapsamında akut pankreatit hastalarında moleküler düzeyde uzun kodlamayan RNA (lncRNA)'ların değerlendirilmesi anlamlı görülmektedir.

Kodlamayan RNA'lar, insan genomunun büyük çoğunluğunu oluşturan proteine çevrilmeyen RNA molekülleridir. LncRNA'lar, 200'den fazla nükleotid ve protein kodlamayan transkriptlere sahip RNA grubundadır. Son yıllarda, potansiyel yeni önemli biyolojik düzenleyiciler olarak büyük ilgi görmektedir(5,6).

Literatürde lncRNA polimorfizmlerinin kan seviyeleri, şiddetli-orta-hafif akut pankreatit hastaları ile sağlıklı yetişkinlerde kıyaslandığında hastalığın prognozunu öngörmeye potansiyel bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (7,8). Araştırmamızın amacı, akut pankreatit hastalığının progresyonundaki süreçlerde rol oynadığı düşünülen MALAT1 ve H19'un hastalığın tanısını ve şiddetini belirlemede aday biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.



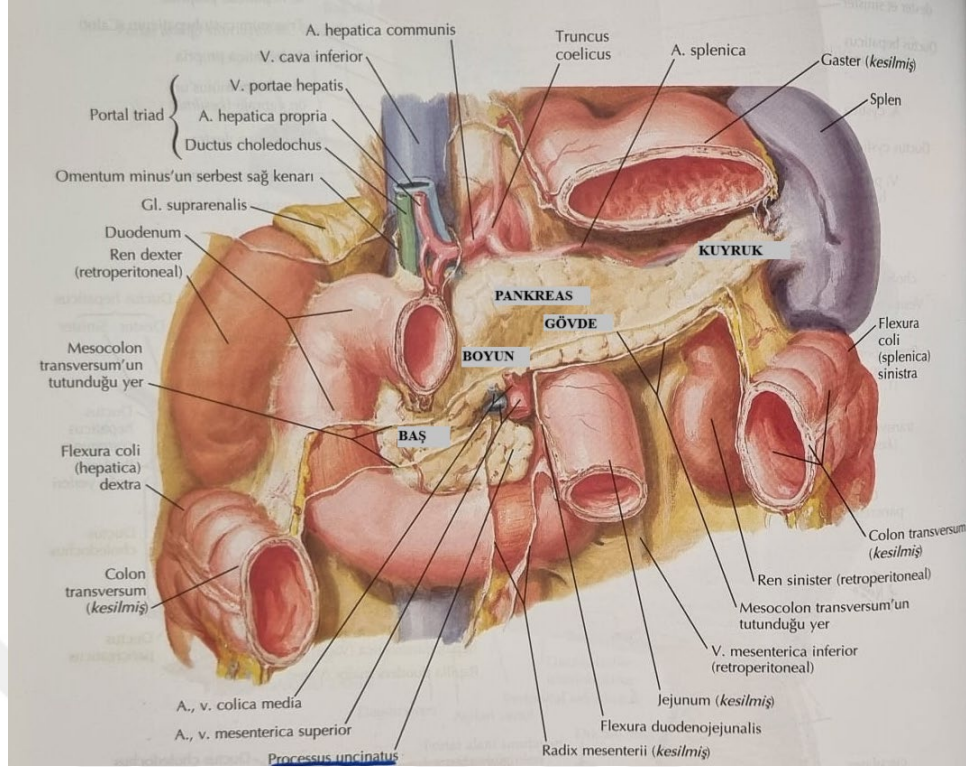
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas

2.1.1. Pankreasın Anatomisi

Pankreas, hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonları olan solid bir organdır. İkinci lomber vertebra seviyesinde retroperitoneal alanda transvers şekilde yer alır. Yerleştiği konum nedeniyle akut ve kronik pankreatitin ağrısı derin epigastrik alanda hissedilir ve çoğu zaman kuşak tarzında ilerleyerek sırta doğru yayılır(9). Pankreas yaklaşık 15 cm uzunluğunda, 100 gram ağırlığındadır. Baş, unsinat proses, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş parçadan oluşur. Pankreasın başı, organın en geniş kısmı olup superior mezenterik damarların sağında yer alır ve duodenumun ikinci ve üçüncü bölümlerine yapışmıştır. Unsinat prosesin boyut ve genişliği değişebilir, bazı kişilerde anatomik olarak bulunmamaktadır(10,11).

Ana pankreas kanalı olan wirsung kanalı pankreas parankiminin büyük bölümünün drenajını sağlar. Pankreatik kanal, ana safra kanalı ile birlikte oddi sfinkteriyle çevrili duodenal papilladan duodenuma açılır. Bazı kişilerde santorini kanalı olarak bilinen aksesuar bir kanal olabilir (10). Pankreasın kanlanması çölyak, splenik ve superior mezenterik arterler sağlar. Pankreas baş kısmının venöz drenajı superior mezenterik vene, gövde ve boyun kısmının drenajı ise splenik vene olur (12). Lenfatik sistem, interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları ile önce pankreas yüzeyine, ardından bölgesel lenf bezlerine ulaşır (13). Pankreasın uyarımı sempatik ve parasempatik sistem tarafından sağlanır. Çölyak ganglionu pankreasın hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir (14). Pankreas anatomisi ve komşulukları Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Pankreas Anatomisi ve Komşulukları (15)

Pankreasın en sık görülen anomalisi pankreas divisiumdur. Embriyolojik olarak ventral ve dorsal komponentlerin başarısız birleşmesi sonucu meydana gelir. Birbirinden ayrı olarak duodenuma dökülen iki farklı duktal sistem oluşur. Bu durum salgı akışını engelleyerek pankreatit gelişme riskini arttırabilir (10).

2.1.2. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas ekzokrin ve endokrin olmak üzere iki temel bileşenden oluşur ve ekzokrin pankreas sindirim enzimlerinin deposu iken endokrin adacıklar (Langerhans adacıkları) ise hayati bir hormon olan insülinin kaynağıdır (16).

Endokrin adacıklar, pankreasın toplam ağırlığının %5'inden daha azını oluşturur fakat yine de vücudumuzda bir milyardan fazla sayıda hücreye sahiptir. Beş ana adacık hücresinin her biri farklı bir hormon sentezler ve salgılar. İnsülin β -hücrelerinden, glukagon α -hücrelerinden, somatostatin δ -hücrelerinden, pankreatik polipeptit PP hücrelerinden ve ghrelin ϵ -hücrelerinden salgılanır (16).

Pankreasın büyük kısmını oluşturan asiner hücreler amilaz, lipaz ve tripsin de dahil olmak üzere protein, yağ ve karbonhidrat sindiriminde aktif olan enzimleri sentezler ve salgılar. Pankreastaki hormonların sentezlenmesi otonom sinir sistemine ek olarak çeşitli hormonlar tarafından düzenlenir (17).

2.2.Akut Pankreatit

2.2.1. Akut Pankreatitin Tanımı ve İnsidansı

Akut pankreatit (AP), pankreatik asiner hücrelerden kaynaklanan, pankreas nekrozuna, sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilen, şiddetli vakalarda %20'ye varan ölüm oranıyla pankreasın inflamatuvar bir durumudur (18,19). Akut pankreatit insidansı toplumların kültürleri, beslenme alışkanlıkları, alkol tüketim oranları gibi sebeplere bağlı farklılık göstermektedir. Akut pankreatit insidansını araştıran çalışmaların çoğu Batı dünyasını (Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya'yı) incelemiştir. Asya, Latin Amerika, Afrika ve Doğu Akdeniz popülasyonlarında insidans hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu bölgelerden popülasyona dayalı kohort çalışmaları, dünya genelinde akut pankreatitin yükünü tam olarak değerlendirebilmek için merakla beklenmektedir (20,21).

Avrupa genelinde görülme sıklığı 100.000 nüfusta 4,6-100 arasında değişmektedir (22). Genel olarak, yılda 100.000 nüfusta 30-40 vakalık küresel bir insidansa sahiptir. Akut pankreatit insidansı ülkeler ve bölgeler arasında farklılık gösterse de dünyanın büyük bir bölümünde son 20 yılda giderek artmakta olan en önemli gastrointestinal durumlardan biridir. Bu durumun safra taşı hastalığı ile ilişkili olan metabolik sendrom ve obezitedeki artışlarla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir (20).

Akut pankreatit, sağlık imkanlarına erişim, görüntüleme ve girişimsel tekniklerdeki gelişmelere rağmen önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olmaya devam etmektedir (23).

2.2.2.Akut Pankreatit Patogenez ve Patofizyolojisi

Akut pankreatitte sistemik hasarın patofizyolojisi řu ana kadar net olarak ortaya konamamıştır. En büyük engel, pankreastan salınan ve sistemik hasara neden olan mediyatörlerin tanımlanamaması olmuştur (24). Patofizyolojideki temel teori, pankreatik asinüsler içinden tripsinojen ve diğerk enzimlerin aktive edilerek salınması sonucunda pankreasın otosindirimine ve sistemik enflamatuvar yanıtı neden olması üzerinde yoğunlaşmıştır. Son kanıtlar tripsinojen aktivasyonuna paralel olarak, DNA transkripsiyonunu kontrol eden bir protein kompleksi olan aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısı (NF-κB) aktivasyonu gibi, deneysel modellerde akut pankreatiti tetikleyen diğerk olayların da rol aldığını göstermektedir (10). Moleküler düzeyde, akut pankreatitin tetikleyicileri, uyarans sekresyon bağılantısını koruyan normal hücre içi kalsiyum sinyalinini bozarak pankreatik asiner ve duktal hücrelerin hasarına neden olur (25).

Tripsinojen aktivasyonu, plazma membranında yer alan kalsiyum kanalları ve endoplazmik retikulumdaki kalsiyum reseptörleri aracılığıyla sitozole devamlı kalsiyum akışı sağlar. Aktif tripsin sırasıyla kimotripsin, elestaz ve fosfolipaz A2'nin proenzimlerini aktive eder ve bu enzimler çeşitli yollarla hasara neden olur. Örneğini; kimotripsin ödem ve vasküler hasara neden olur. Benzer şekilde elestaz da bir kez aktive olduğunda damar duvarındaki elastini sindirerek vasküler hasara ve hemorajiye neden olur. Fosfolipaz A2 de yağ dokuda nekroza yol aarak membranı hasara uğrattır. Ayrıca prostaglandinler, lökotrienler ve diğerk enflamasyon mediyatörlerine dönüştürölen araşidonik asiti serbestleştirir ve koagölasyon kaskadına katkıda bulunur. Tripsin kallikrein-kinin sistemini aktive eder, bradikinin ve kallidinin serbestleşmesine yol aarak vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış ve enflamasyona sebep olur (10).

Pankreatit sırasında sitokinlerin üretimi ağırı başlangıcından kısa süre sonra başlar ve 36-48 saat sonra pik yapar. Sitokin artışı ile sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve multiorgan disfonksiyon sendromu tetiklenebilir (10). Çoklu sitokinler, başta tümör nekroz faktörü-α ve interlökin 1α, 1β, 6 ve 18 olmak üzere güçlü bir proinflamatuvar immün yanıtı aracılık ederek başlangıçtaki pankreatik hasarı şiddetlendirir. Gastrointestinal sistemin enflamasyonu bakteriyel

translokasyona, endotoksemiye, portal bakteriyemiye, enfeksiyona, pankreas nekrozuna ve şiddetli sistemik enflamasyona yol açar. Bunların tümü çoklu organ yetmezliğine neden olabilir ve ölümle sonuçlanabilir (25).

Akut pankreatitte kritik mekanizmaları anlamak, pankreas ve sistemik hasarı en aza indirmek için spesifik, etkili tedavilerin geliştirilmesi için gereklidir (26).

2.2.3.Akut Pankreatit Etiyolojisi

Akut pankreatit birçok nedene bağlı ortaya çıkabilmektedir. Etiyolojinin aydınlatılması tanı, tedavi ve takip süresinin doğru yönetiminde önemli rol oynamaktadır (27).

Obstrüktif nedenler: Gelişmiş ülkelerde, akut pankreatitin en sık nedeni (vakaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır) safra kanalına ve geçici olarak oddi sfinkterine yerleşen safra kesesi taşlarıdır. Tıkanıklık safra kanalında ve pankreas kanalında veya her ikisinde birden lokalize olabilir. Kanalin tıkanıklığı, kanal basıncını arttırarak ve bunu takiben sindirim enzimlerinin aktivasyonu ile pankreatiti teşvik eder (28).

Alkol: Akut pankreatitin temel sebeplerinden bir diğeri alkol kullanımıdır, vakaların yaklaşık %36'sını oluşturur. Etanol metabolitleri asiner hücrelere hasar vererek mikrotübül ve lizozomların işlev bozukluğuna yol açar. Serbest yağ asitlerinin salınması ile mitokondriyal hasar gerçekleşir. Hücre içi kalsiyum metabolizması uyarılır. Bunun sonucunda sindirim enzimlerinin uygunsuz aktivasyonu ve pankreasın otosindirimi gerçekleşir (28,29). Alkol ilişkili pankreatit çoğunlukla kronik alkol kullanımı olan kişilerde görülse de kronik alkol kullanımı olmayan sosyal içicilerde de görülebilmektedir (30).

Metabolik nedenler: Serumda trigliserit konsantrasyonunun 1000 mg/dL'nin (11 mmol/L) üzerinde olması akut pankreatit riskini arttırır. Fakat trigliseritin daha düşük seviyelerde de akut pankreatitin şiddetini arttırabileceği düşünülmektedir (31). Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit, edinilmiş veya genetik zeminde gelişebilir. Edinilmiş hipertrigliseridemi nedenlerinin arasında diyabetes mellitus, obezite, hipotiroidizm, ilaçlar ve gebelik bulunmaktadır (32). Hipertrigliseridemiye

bağlı akut pankreatitten sorumlu temel mekanizma, dolaşımda yüksek miktarda serbest yağ asiti bulunması, aşırı kalsiyum (Ca) yükü, oksidatif stres, mikrodolaşım bozukluğu ve genetik polimorfizmdir. Ayrıca yüksek yağ asiti konsantrasyonu solunum, kardiyovasküler ve renal yetmezliği indükleyebilir. Tüm bu etkiler akut pankreatit şiddetinin artmasına ve organ yetmezliğine katkıda bulunabilir. Bu hastalarda heparin ve insülin tedavisi, trigliserit düzeylerini önemli ölçüde düşürebilir. Fakat tekrarlayan pankreatit ataklarını önlemek için temel yaklaşım diyet ve hayat tarzı değişikliğine yönelik olmalıdır (28,33). Son çalışmalarda özellikle abdominal obezitenin akut pankreatit gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair bir görüş birliği vardır (31,34). Üç büyük retrospektif kohortta, Tip 2 diyabetes mellitus tanısının akut pankreatit riskini 1,5-3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Diyabetik olmayanlar ile kıyaslandığında özellikle genç diyabetik hastalarda pankreatit riskinin yüksek olduğu görülmüştür (35-37).

Travma: Akut pankreatitli olguların yaklaşık %1,5'inin etiyolojisi travmadır. Abdominal travmalı hastaların %17'sinde amilaz ve lipaz düzeylerinde artış görülmüştür. Bu hastaların %5'inde de akut pankreatit geliştiği gözlenmiştir. Pankreasın penetran yaralanması (bıçaklanma, mermi vb.) künt karın travmasından (at binilmesi, bisiklet, araç içi trafik kazası vb.) daha sık görülür. Karın yada sırttaki künt yaralanma, pankreası omurga boyunca ezerek duktal hasara neden olabilir (28).

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP): Akut pankreatitin potansiyel bir nedenidir. İşlemden 24 saat sonra normalin en az üç katı amilaz yüksekliği, yeni başlayan veya kötüleşen karın ağrısının varlığı ve planlanan yatış süresinin 2-3 gün uzatılmasını gerektiren konsensüs olarak tanımlanır. İşlem sonrası hastaların %35-70'inde asemptomatik amilaz yüksekliği görülür. ERCP, safra kanalındaki safra taşlarını çıkarmak için değil de oddi sfinkter disfonksiyonunu tedavi etmek için yapılırsa akut pankreatite neden olma riski daha yüksektir. ERCP sonrası pankreatit için diğer risk faktörleri arasında genç yaş, kadın cinsiyet, papillaya girişim sayısı ve pankreatik kanalın opak madde verildikten sonra yetersiz boşaltılması yer alır. Yüksek riskli hastalarda, geçici bir pankreatik stent yerleştirilerek ERCP ilişkili pankreatitin gelişmesi önlenabilir (28,30).

Hereditör nedenler: Pankreatit için genetik risk taşıyan hastalarda tekrarlayan akut pankreatit görülebilir. Katyonik tripsinojeni kodlayan PRSS1, kistik fibrosis transmembran iletimini düzenleyen regülatör gen CFTR, serin peptidaz inhibitör kazal tip 1 SPINK1, kimotripsin c geni CTSC, katepsin B geni CTSCB, kalsiyum duyarlı reseptör geni CASR, karboksipeptidaz 1 geni CPA1 ve klaudin 2 geni olan CLDN2 akut pankreatit ile ilişkilendirilen genetik mutasyonlardır (38,39).

Otoimmün nedenler: Akut pankreatitin nadir nedenlerinden biridir. Klinik, radyolojik ve patolojik olarak karakteristik bulguları olup bunlara ek olarak kilo kaybı, sarılık ve görüntülemelerde pankreasın genişlemesi mevcuttur. IgG4 (immünglobulin G4) düzeyinde artış, dokularda IgG4 pozitif plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir (40). Çölyak ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi otoimmün temelli hastalıklarda pankreatit riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (41).

İlaçlar ve toksinler: İlaçlara bağlı pankreatit %5'den daha az görülmekte olup prognozu genellikle iyidir ve mortalite oranı düşüktür. Diğer tüm nedenlerin dışlandığı vakalarda ilaç ilişkili akut pankreatit akla getirilmelidir. Sorumlu tutulan bazı ilaçlar; didanozin, pentamidin, mesalamin, metronidazol, sülfonamid, tetrasiklin, salisilatlar, valproik asit, levetirasetam, metildopa, kortikosteroid, oktreotid, furosemid, tiyazid diüretikler, dipeptidil peptidaz inhibitörleri, östrojen, L-asparjinaz, prokainamid, azatiyopürin ve rifampisinidir. Toksinlerden etanol, metanol, organofosfat zehirlenmeleri, akrep zehiri suçlanmaktadır (42–44). Sigara içmenin akut pankreatit riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (28,45).

Hiperkalsemi: Hiperparatiroidizm, yüksek dozda D vitamini kullanımı, total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi gibi nedenlerin yol açtığı hiperkalsemi akut pankreatite neden olabilir (46). Hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit insidansı düşüktür, pankreatiti indüklemek için muhtemelen ek risk faktörlerine ihtiyaç vardır (28).

Enfeksiyonlar: Çeşitli enfeksiyöz ajanlar akut pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. Virüslerden Coxsackie, Hepatit B, CMV, HSV, HIV ve VZV, mantarlardan aspergillus, parazitlerden toksoplazma, kriptosporidium, ascaris, bakterilerden mikoplazma, legionella, leptospira ve salmonella suçlanmaktadır. Fakat bu ajanların ne sıklıkla pankreatitten sorumlu olduğu net değildir (47).

Vasküler hastalıklar: İskemik pankreatit nadir görülmektedir. Vaskülitler (sistemik lupus eritematozus ve poliarteritis nodosa), intraoperatif hipotansiyon ve hemorajik şoka sekonder iskemik pankreatit vakaları bildirilmiştir (48–50).

Anatomik veya fizyolojik anomaliler: Pankreasın en sık görülen anomalisi olan pankreas divisium, embriyolojik olarak ventral ve dorsal komponentlerin başarısız birleşmesi sonucu meydana gelir. Birbirinden ayrı olarak duodenuma dökülen iki farklı duktal sistem oluşur. Bu durum salgı akışını engelleyerek pankreatit gelişme riskini arttırabilir (10). Başka bir çalışmada yazarlar, pankreas divisiumun tek başına pankreatite neden olmadığı, ancak genetik faktörlerle birlikte pankreatit gelişimini tetikleyebileceği sonucuna varmışlardır (41). Bu konuda tartışmalar devam etmekte olup geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

İdiyopatik: İdiyopatik akut pankreatit, laboratuvar testleri, abdominal ultrasonografi ve BT'den sonra etiyolojisi belirlenemeyen pankreatit olarak tanımlanır. Tekrarlayan akut pankreatitler gereklilik halinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) gibi ileri inceleme teknikleri ile değerlendirilmelidir. Tüm tetkiklere rağmen hastaların %15-25'inde altta yatan neden bulunamamaktadır (30,51). Akut pankreatit etyolojisi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Akut Pankreatit Etiyolojisi(28)

Obstrüktif Nedenler	Safra taşı, malignite, crohn hastalığına bağlı stenoza, anüler pankreas, duodenal divertikül, parazit, SOD
İlaç ve Toksinler	Etil alkol, metil alkol, sigara, azatioprin, asetilsalisilat, furosemid, tiyazid, izoniazid, anti-HIV ilaçlar, akrep zehiri, organofosfatlar vb.
Metabolik Nedenler	Hipertrigliseridemi, diyabetes mellitus, obezite, hiperparatiroidizm, hiperkalsemi
Travma İlişkili Nedenler	ERCP ilişkili, postoperatif, penetran kesiler, künt travmalar
Hereditör Nedenler	Genetik mutasyonlar
Otoimmün Nedenler	Ig G4 yüksekliği
Enfeksiyonlar	Coxsackie, HBV, CMV, HSV, HIV, VZV, aspergillus, toksoplazma, kriptosporidium, ascaris, mikoplazma, legionella, leptospira, salmonella vb.
Vasküler Nedenler	Vaskülit, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok
Anatomik Anomaliler	Pankreas divisium, anüler pankreas
Diğer Nedenler	İdiopatik

SOD=Oddi Sfinkter Disfonksiyonu, CMV=Sitomegalovirüs, HSV=Herpes Simpleks Virüsü, VZV=Varisella Zoster Virüs, HBV=Hepatit Bvirüsü, HIV=Human Immunodeficiency Virus, ERCP=Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

2.2.4. Akut Pankreatitin Klinik Özellikleri ve Fizik Muayene

İlk klinik belirtiler, genellikle epigastrik bölgede yerleşen ani başlangıçlı, şiddetli karın ağrısıdır. Bazı hastalarda ağrı, sağ veya sol üst kadranda olabilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde ağrı sırta yayılır ve hastalar tarafından kuşak tarzında olduğu ifade edilir. Safra taşına bağlı gelişen pankreatitte ağrı lokalizedir, hızlı başlangıçlıdır ve 10-20 dakikada tepe noktasına ulaşır. Hereditör nedenlere, metabolik nedenlere veya alkole sekonder gelişen pankreatitte ağrının başlangıcı daha yavaş ve ağrı lokalizasyonu belirsiz olabilir (52,53). Ağrı birkaç saat veya birkaç gün sürebilir ve öne doğru eğilmekle kısmen azalabilir. Hastaların yaklaşık %90'ında bulantı ve kusma eşlik eder (54). Şiddetli akut pankreatitli hastalarda

açıklanamayan hipotansiyon, plevral efüzyon ve akut solunum sıkıntısı eşlik edebilir (25).

Fizik muayene bulguları akut pankreatitin şiddetine bağlı olarak değişebilmektedir. Hafif akut pankreatitli hastalarda epigastrik alanda palpasyonla hafif hassasiyet olabilir. Şiddetli akut pankreatitli hastalarda ise batında yaygın hassasiyet, inflamasyona sekonder ileus gelişebilir. Buna bağlı olarak abdominal distansiyon ve barsak seslerinde azalma görülebilir. Şiddetli akut pankreatitli hastalarda ateş, takipne, hipoksemi ve hipotansiyon olabilir. Akut pankreatitli hastaların yaklaşık % 3'ünde batında ekimotik renk değişikliği görülür. Bu durum göbek çevresinde gelişirse Cullen işareti, sağ-sol lomber bölgede gelişirse Grey Turner işareti olarak adlandırılır. Bu semptomun varlığı pankreas nekrozu ve retroperitoneal kanamanın varlığını düşündürmektedir (55,56).

Hastalarda altta yatan etiyolojiye bağlı olarak farklı bulgular da görülebilir. Örneğin, alkolle ilişkili pankreatitte hepatomegali, hiperlipidemik pankreatitte ksantomlar ve kabakulak hastalarında parotis şişliği eşlik edebilir. Taşlı pankreatitte tıkanma sarılığı gelişebilir ve hastalar ikterik görülebilir.

Hastalarda nadiren cilt altı nodüler yağ nekrozu veya pannikülit görülebilir. Bu lezyonlar, çoğunlukla distal ekstremitelerde ortaya çıkan, hassas, kırmızı nodüllerdir. PPP (pankreatit, pannikülit, poliartrit) sendromunda pankreatit ve pannikülit varlığına el ve ayak bileklerinde gelişen poliartrit de eşlik edebilir (57).

2.2.5.Akut Pankreatitin Tanısı

Akut pankreatit tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesi sonucunda konulur. Tanı için aşağıdaki üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir:

- 1.Ani başlangıçlı, şiddetli, sıklıkla sırta yayılan epigastrik ağrı,
- 2.Serum amilaz ve/veya lipaz düzeylerinin normal üst sınırından üç kat veya daha fazla yükselmesi,

3. Akut pankreatit için karakteristik olan görüntüleme bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi (USG) bulgularıdır (58,59).

Karakteristik karın ağrısı olan ve serum amilaz/lipaz düzeylerinde üç kat veya daha fazla yükseklik olan hastalarda akut pankreatit tanısını koymak için herhangi bir görüntüleme yapılması gerekmez. Fakat hastada karakteristik olmayan karın ağrısı veya serum amilaz ve lipaz düzeylerinde üç kattan daha az yükselme varsa akut pankreatit tanısını koyabilmek ve diğer akut karın ağrısı nedenlerini dışlayabilmek için kontrastlı batin BT görüntülemesi yapılmalıdır. Kontrast madde alerjisi veya böbrek yetmezliği olan hastalarda gadolinyumsuz abdominal MRG tercih edilmelidir (60).

2.2.6.Akut Pankreatitin Laboratuvarı

Akut pankreatit tanı kriterlerinden biri olan serum amilaz ve lipaz enzimleri pankreasın asiner hücrelerinden salgılanır. Amilaz akut pankreatit başlangıcından sonraki 6-12 saat içerisinde yükselir, 10 saatlik yarı ömre sahiptir ve komplike olmayan pankreatit hastalarında 3-5 gün içerisinde normale döner. Amilaz/lipaz seviyesinin normalin üst sınırının üç kat ve daha fazla yükselmesi, akut pankreatit tanısı için %67-83 sensitiviteye, %85-98 oranında spesifiteye sahiptir (41). Hipertrigliseridemide trigliserit yüksekliği amilaz ölçümünü etkileyebilir. Alkol ilişkili akut pankreatitte de parankim hasarı nedeniyle amilaz üretilmeyebilir. Bu iki durumda da serum amilaz düzeylerinde üç kat yükselme görülmeyebilir (61). Amilazın yarı ömrünün kısa olması nedeniyle pankreatit başlangıcından 24 saat sonra başvuran hastalarda tanı atlanabilir. Serum amilazının pankreas dışında başka organlar tarafından da salgılanması nedeniyle fallop tüp hastalıkları, ektopik gebelik, parotit, alkolizm, anoreksiya nervoza vb. durumlarında da amilaz yüksekliği görülebilir.

Serum lipazı temel olarak pankreastan salgılanır, akut pankreatit tanısı için %82-100 sensitiviteye sahiptir ve tanıda amilazdan daha değerlidir. Lipaz, semptomların başlangıcından 4-8 saat içerisinde yükselir, 24 saatte pik yapar ve 8-14 gün içerisinde normale döner (62).

Akut pankreatitte serumda yükselen enzimler arasında; tripsin, fosfolipaz, karboksipeptidaz, karboksilester lipaz, kolipaz ve pankreatik izoamilaz bulunur (63). Akut pankreatitte granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu, sitokinlerin ve enflamatuvar mediyatörlerin salınmasına neden olur. İnterlökin (IL)-6, IL-8, IL-10, tümör nekroz faktörü (TNF), polimorfonükleer lökosit(PMN) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği görülebilir. CRP düzeyinin 48 saatte 150 mg/L'nin üzerinde olması şiddetli pankreatit ile ilişkili bulunmuştur (64). Pankreatitli hastalarda intravasküler sıvının üçüncü boşluğa kaçıışı nedeniyle hemokonsantrasyon, lökositoz ve hematokrit yüksekliği görülebilir. Hiperürisemi, hiperglisemi, hipokalsemi gibi metabolik anomaliler de meydana gelebilir.

2.2.7.Akut Pankreatitin Görüntüleme Yöntemleri

Akut pankreatit tanısının konulmasında, komplikasyonların belirlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu amaçla abdominal ve göğüs radyografileri, abdominal ultrasonografi (USG), abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) yöntemleri kullanılabilir.

Akut pankreatitli hastalarda, abdominal ultrasonda pankreas hipertrofik ve hipoeoik görülür. Safra kesesinde veya safra kanalında taş imajları görülebilir. Peripankreatik anekoik sıvı koleksiyonları izlenebilir. Ultrason ucuz ve kolay erişilebilen bir görüntülemedir fakat akut pankreatitli hastaların yaklaşık %25-35'inde ileusa bağlı oluşan barsak gazı, pankreas ve safra kanalının yeterince değerlendirilmesini engeller. Ek olarak ultrasonda pankreas nekrozu tanımlanamaz, bu nedenle kullanımı kısıtlıdır (65).

Kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi pankreatit tanısı, komplikasyonların yönetimi ve prognozu öngörmeye güvenilir ve sık kullanılan bir yöntemdir. Pankreatitli hastalarda BT'de pankreasta ödematöz fokal veya diffüz hipertrofi görülür. İntravenöz kontrastlı BT'de nekroz ve eksüda alanları kontrastlanmaz, bu sayede ödematöz ve nekrotizan pankreatit arasında ayrım yapılır

(66). APACHE II skoru ile belirlenen şiddetli akut pankreatiti olan hastalarda kontrastlı batin BT taraması endikedir.

Akut pankreatitli hastalarda MRG’de pankreasta diffüz veya fokal genişleme, pankreas sınırlarında silikleşme görülebilir. MRG, pankreas ve safra yollarını görüntülemeye daha sensitif olduğu için akut pankreatit tanısında ve komplikasyonların tespitinde kontrastlı batin BT’den üstündür (67). Koledokolitiazis ve biliyer darlıkların tespiti için non-invaziv bir görüntüleme olan MRCP, ERCP kadar yol göstericidir (68). MRCP hastayı radyasyona maruz bırakmaması, nefrotoksisite riskinin düşük olması ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrastsız MRCP çekiminin pankreas nekrozunu tespit edebilmesi nedeniyle BT’den üstündür (69).

EUS tanısal bir görüntüleme yöntemi, tanısal ve terapötik amaçlı invaziv işlemler için de kullanılabilen bir modaliteye dönüşmüştür. EUS özellikle USG ve MRG’de tespit edilemeyen küçük safra taşlarının gösterilmesinde ve gereklilik halinde hasta başında yapılabilmesi nedeniyle MRG’den üstündür. Kalp pili veya kafa içi metal klips varlığı gibi durumlardan ötürü MRG planlanamayan hastalarda da güvenle tercih edilebilir. ERCP sonrası pankreatit gelişme riskini önlemek için önce EUS ile değerlendirilmesi önerilmektedir (70).

ERCP, koledokolitiazis için % 99-100 oranında spesifiteye, % 80-93 oranında sensitiviteye sahiptir. Ancak ERCP invaziv olması nedeniyle pankreatit, kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir, deneyimli merkezlerde yapılmalıdır (71).

2.2.8. Akut Pankreatitin Klinik Önemi

Akut pankreatit hastaneye yatış gerektiren en sık gastrointestinal hastalıklardandır ve insidansı giderek artmaktadır. Bu durum ülkeler için önemli bir maliyet artışına yol açmaktadır. Hastaların yaklaşık %80'i komplikasyonsuz iyileşirken, %20'sinde ciddi lokal ve sistemik hasarlar gelişir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre ülkemizde her yıl yaklaşık 650 kişi akut pankreatit nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2,3). Akut pankreatite bağlı ölümlerin en sık nedeni ilk 14

günde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve multiorgan disfonksiyonudur. 14 günün ardından ölüm nedeni sıklıkla sepsis ve diğer komplikasyonlardır (72).

Akut pankreatitte kullanılan şiddet skorlamalarının geliştirilmesi, prognozun tahmin edilebilmesi, maliyetin ve mortalitenin azaltılması için oldukça önemlidir.

2.2.9. Akut Pankreatitte Şiddet ve Prognoz Skorlama Sistemleri

Akut pankreatitte tedavi planı, yoğun bakım yatış kararı ve ileri görüntülemeler hastalığın şiddetine göre yapılır. Akut pankreatit şiddetini belirlemek için pek çok skorlama sistemi ortaya konmuştur. Bunlardan önde gelenler; Ranson Kriterleri, APACHE-II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) Skorlaması, SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Skoru), BISAP Skoru (Akut Pankreatitte Başucu Şiddet İndeksi), Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru) ve Revize Atlanta Klasifikasyonu'dur.

Ranson kriterleri, akut pankreatit için en eski skorlama sistemlerinden biridir. 11 parametreden meydana gelir ve bunlardan beşi yatış sırasında, altısı yatıştan 48 saat sonra değerlendirilir. Her parametre 1 puana karşılık gelir ve toplam skor arttıkça mortalite artar. Skor<3 ise mortalite %0-3, skor≥3 ise mortalite %11-15, skor≥6 ise mortalite %40 civarındadır (54). Bu skorlama kullanılmaya devam etse de 110 çalışmayı içeren bir meta-analiz Ranson skorunun zayıf olduğunu göstermiştir (73). Aşağıdaki tabloda Ranson kriterleri yer almaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Ranson Kriterleri(54)

Yatış	Yaş	>55
	Beyaz küre/mm ³	>16000
	Glukoz mg/dl	>200
	LDH IU/L	>350
	AST IU/dL	>250
48.saat	Hematokrit düşüşü %	>%10
	BUN Artışı mg/dl	>5
	SerumKalsiyumu mg/dl	<8

PaO2 mmHg	<60
Baz Açığı mEq/L	>4
Sıvı Sekestrasyonu L	6

PaO2: Parsiyel oksijen basıncı, BUN: Kan üre azotu

BISAP (Akut Pankreatitte Başucu Şiddet İndeksi) skoru hesaplanırken, başvurudan sonraki ilk 24 saat içerisinde 5 kriter değerlendirilerek, her kritere 1 puan verilir. Toplam 0-2 puan alan hastalarda mortalite oranı<%2, 3-5 puan alan hastalarda ise mortalite>%15 olduğu gösterilmiştir (74,75). Aşağıdaki tabloda BISAP kriterleri yer almaktadır (Tablo 3).

Tablo 3.BISAP Skoru(75)

Kan üre azotu >25 mg/dL (8,9 mmol/L)
Mental (zihinsel) fonksiyonlarda bozulma
SIRS varlığı
Yaş >60
Plevral efüzyon varlığı

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.

SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) kriterleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Tabloda belirtilen kriterlerden 2 ya da daha fazlasının varlığında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kabul edilir. Üç puan ve üzerindeki skorlarda mortalite oranlarının %15'in üzerine çıktığı bildirilmiştir (75).

Tablo 4. SIRS Kriterleri(59,72)

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının varlığı ile klinik olarak tanınır.
Vücut sıcaklığı >38°C veya <36°C
Kalp atım hızı >90 atım/dk
Solunum hızı >20 /dk veya PaCO2 <32 mmHg
Beyaz küre sayısı <4.000 hücre/mm3 veya>12.000 hücre/mm3 veya immatür hücre oranı >%10

PaCO2:Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

Revize Atlanta sınıflaması 1992’de yayınlanmış, 2012’de revize edilmiştir. Atlanta’ya göre akut pankreatit hastaları, akut interstisyel ödematöz pankreatit ve akut nekrotizan pankreatit olarak ikiye ayrılır. Hastaların yaklaşık %80’i akut interstisyel ödematöz pankreatittir ve mortalite oranı %3 civarındadır. Akut nekrotizan pankreatitte ise mortalite oranı yaklaşık olarak %15’tir. Akut pankreatit şiddet düzeyine göre 3’e ayrılır. Revize Atlanta Klasifikasyonu Tablo 5’de özetlenmiştir (59,76).

Tablo 5. Revize Atlanta Klasifikasyonu(59)

Hafif akut pankreatit	• Organ yetmezliği yok • Lokal komplikasyon yok
Orta akut pankreatit	• Lokal komplikasyon var ve/veya • Geçici organ yetmezliği var (<48 saat)
Şiddetli akut pankreatit	• Kalıcı organ yetmezliği var (>48 saat)

Akut pankreatitte hastalık şiddetini belirlemede başvuru olan bir diğer skorlama sistemi ‘Modifiye Marshall Skorlama Sistemi’dir. Atlanta klasifikasyonunda organ yetmezliğini tanımlamak amacıyla ‘Modifiye Marshall Skorlama Sistemi’ kullanılmıştır. Respiratuvar sistem, renal sistem ve kardiyovasküler sistem olmak üzere üç sistem değerlendirilir. Herhangi bir sistemde 2 veya daha yüksek bir puan alınması organ yetmezliği olarak tanımlanır (59). Modifiye Marshall kriterleri Tablo 6’da özetlenmiştir. Sepsis gelişen hastalarda organ yetmezliğinin ciddiyeti ve prognoz tahmini için SOFA (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru) skoru veya yatak başı hesaplanabilen qSOFA (quick SOFA) skoru kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (77).

Tablo 6. Modifiye Marshall Skorum Sistemi(59)

Respiratuvar Sistem	PaO ₂ /FiO ₂ : >400	0
	PaO ₂ /FiO ₂ : 301-400	1
	PaO ₂ /FiO ₂ : 201-300	2
	PaO ₂ /FiO ₂ : 101-200	3
	PaO ₂ /FiO ₂ : <100	4
Renal Sistem	Serum kreatinin: <1,4 mg/dL	0
	Serum kreatinin: 1,4-1,8 mg/dL	1
	Serum kreatinin: 1,9-3,6 mg/dL	2
	Serum kreatinin: 3,6-4,9 mg/dL	3
	Serum kreatinin: >4,9 mg/dL	4
Kardiyovasküler sistem	Sistolik Kan Basıncı >90 mmHg	0
	Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg (sıvı yanıtı var)	1
	Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg (sıvı yanıt yok)	2
	Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg ve pH <7,3	3
	Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg ve pH <7,2	4

2.2.10. Akut Pankreatitin Komplikasyonları

2.2.10.1. Lokal Komplikasyonlar

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları arasında akut peripankreatik sıvı koleksiyonu, pankreatik psödokist, akut nekrotik koleksiyon ve pankreas nekrozu yer alır(59).Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar, pankreatit başlangıcından sonraki ilk dört hafta içerisinde gelişebilir. Pankreatik psödokist ve duvarla çevrili nekroz (walled off nekroz) ise genellikle dört hafta sonra ortaya çıkar. Hem akut nekrotik sıvı koleksiyonları hem de duvarlı nekroz enfekte olabilir. Bilgisayarlı tomografide pankreas nekrozu alanında gaz kabarcıklarının varlığı nekrotik alanın enfeksiyonunun patognomonik bir

işaretidir. Nekrotizan akut pankreatitli hastaların yaklaşık %50'sinde portosplenomezenterik venöz tromboz (PSMVT) gelişir fakat nekroz olmayan hastalarda nadiren görülür (78).

2.2.10.2. Sistemik Komplikasyonlar

Revize Atlanta sınıflandırmasına göre akut pankreatitin sistemik komplikasyonu, altta yatan bir komorbiditenin (örneğin, koroner arter hastalığı veya kronik akciğer hastalığı) alevlenmesi olarak tanımlanmaktadır (59). Ciddi komplikasyonlardan biri de akut respiratuvar distress sendromudur (ARDS). Genellikle aşırı miktarda sıvı ve kolloid alan hastalarda pankreatit başlangıcından sonraki 3-7 gün içerisinde gelişir. ARDS'ye kardiyak disfonksiyon süperpoze olabilir. ARDS gelişen hastaların çoğu oksijen, mekanik ventilasyon ve entübasyon desteğine ihtiyaç duyar (79).

2.2.11. Akut Pankreatitin Tedavisi

Akut pankreatit tedavisinde temel yaklaşım sıvı replasmanı, ağrı yönetimi ve beslenme desteğinin sağlanmasıdır. Akut pankreatit tanısından sonraki ilk 24-48 saat içinde en etkili tedavi intravenöz hidrasyondur. İnflamasyona sekonder gelişen vasküler geçirgenlik artışı, üçüncü boşluğa sıvı kayıpları, bulantı, kusma ve yeterli miktarda sıvı alınamaması üre, kreatin ve hematokrit düzeylerinde artışa yol açar. Bunların sonucunda akut böbrek hasarı, nekrotizan pankreatit gelişebilir. Retrospektif çalışmalar akut pankreatitin ilk evrelerinde (12-24 saatte) sıvı replasmanının morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu saptamıştır (72). 24 saatten uzun süren hemokonsantrasyon, nekrotizan pankreatit ile ilişkilendirilmiştir (80). Nekrotizan pankreatit, üçüncü boşluğa sıvı kayıplarının artmasına ve pankreatik perfüzyonun kötüleşmesine sebep olarak vasküler sızıntı sendromuna yol açar (81). İntravenöz sıvı tedavisi 1.5 mL/kg/saat olarak başlanır. Hipovolemisi olan hastalarda 10 mL/kg bolus hidrasyon yapılması önerilir (18). Hidrasyon planlaması yapılırken hastanın kliniği, üre, kreatin ve hematokrit değerleri göz önünde bulundurulmalıdır. Sıvı ihtiyacı yatışın ilk 6 saatinde ve sonraki 24-48 saat boyunca sık aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir. Yeterli sıvı replasmanı vital bulgular, idrar çıkışı ve hematokrit düzeyleri ile değerlendirilir. Kan üre azotu (BUN) düzeyindeki değişiklik mortaliteyi

öngördüğünden BUN takibi önemlidir (82). BUN düzeyi yükselen hastalarda hidrasyon arttırılmalıdır. Sıvı seçiminde ringer laktat tercih etmenin sistemik inflamatuvar yanıtı (SIRS) azalttığına dair yayınlar mevcuttur (82,83). Akut pankreatit hiperkalsemiye bağlı gelişmiş ise ringer laktat solüsyonu 3 mEq/L kalsiyum içerdiği için kontrendikedir. Bu hastalar normal salin ile hidrate edilmelidir. Sıvı resplasmanı hastalığın başlangıcından sonraki ilk 24-48 saat ile sınırlandırılmalıdır. 48 saatten sonra agresif sıvı replasmanı, periferik ve pulmoner ödem, entübasyon ihtiyacında artış ve abdominal kompartman sendromu riskinde artışa neden olabilir (84).

Ağrı kontrolü tedavinin önemli bir bileşenidir. Kontrolsüz ağrı hemodinamiyi olumsuz etkiler. Hipovolemi, laktik asidoz ve iskemik ağrıya neden olabileceği için ağrı kontrolünde öncelikli tedavi yeterli sıvı resüsitasyonunun sağlanmasıdır. Opiyatlar, ağrı kontrolünde tercih edilebilir. Fentanil özellikle böbrek yetmezliğinde güvenlidir. Opiyatların en ciddi yan etkisi olan solunum depresyonuna karşı dikkatli olunmalıdır. Bazı çalışmalarda morfinin oddi sfinkterinde basınç artışına yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle pankreatitte ağrı palyasyonu için morfin yerine meperidin tercih edilmektedir. Fakat morfinin pankreatit şiddetini arttırdığına yönelik bir kanıt yoktur (85). Meperidin kısa bir yarı ömre sahiptir, tekrarlayan dozlarda nöromusküler yan etkiler görülebilir.

Akut pankreatitli hastalar ilk 24-48 saat yakından izlenmelidir. Vital bulgular yakın takip edilmeli, arteriyel oksijen satürasyonu 95'in üzerinde tutulması hedeflenmelidir. Oksijen satürasyonu 90'ın altında ise kan gazı bakılmalıdır. Progresif hipoksisi olan hastalar ventilatör desteği için yoğun bakım ünitesine (YBÜ) transfer edilmelidir. Saatlik idrar çıkışı kontrol edilmeli, hidrasyon planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır. İdrar çıkışı 0,5-1 cc/kg/saat olmalıdır. Agresif sıvı replasmanı sırasında mutlaka elektrolit takibi yapılmalıdır. Hipokalsemi ve beraberinde nöromusküler belirtiler varsa kalsiyum replasmanı yapılmalı, magnezyum seviyesi kontrol edilmelidir. Hiperglisemi, sekonder pankreatik enfeksiyonların riskini arttırabileceğinden kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Akut pankreatitli hastalarda oral alım kesilir. Oral beslenmeye yeniden başlama zamanı pankreatitin şiddetine bağlıdır. Bulantı, kusma, ileus yoksa ağrının şiddeti azalıyorsa ve inflamatuvar belirteçler düzeliyorsa erken (ilk 24 saat içinde) beslenmeye başlanabilir. Genellikle yağsız, sulu, yumuşak bir diyetle başlanır. Daha sonra hastanın oral alımı tolere ettiği şekilde kademeli olarak arttırılır (72). Hafif şiddetli pankreatit hastalarında oral beslenmeye erken başlanmasının prognozu iyileştirdiğine dair çalışmalar mevcuttur (86). Orta ve şiddetli pankreatit hastaları yemek sonrası bulantı, kusma, karın ağrısı gibi nedenlerle oral beslenmeyi tolere edemeyebilirler. Bu hastalar 5.güne kadar oral alımı tolere edemezlerse enteral beslenme düşünülebilir (18).

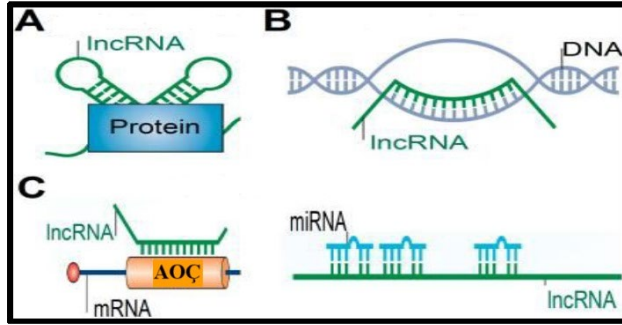
Akut pankreatit hastalarının yaklaşık %20'sinde ekstrapankreatik bir enfeksiyon gelişir ve bu durum mortalitede artışa neden olur. Enfeksiyondan şüphelenildiği durumlarda odak araştırılmalı ve antibiyotik başlanmalıdır. Odak bulunamazsa ve alınan kültür sonuçları negatif görülürse antibiyotik kesilmelidir (84).

2.3. Uzun Kodlamayan RNA'lar

İnsan genomunun yaklaşık %75'ini RNA oluşturur. RNA'nın ise sadece %3'ü protein kodlayan mRNA'yı oluşturur. Protein kodlamayan RNA'lar (ncRNA) ise uzunluklarına, şekillerine ve konumlarına göre sınıflandırılır. Bunlardan başlıcaları; mikroRNA (miRNA), uzun kodlamayan RNA (lncRNA), dairesel RNA (circRNA) ve piwi etkileşimli RNA (piRNA)'dır. MiRNA'lar 22 nükleotit uzunluğunda küçük ncRNA'lardır. PiRNA'lar 24-30 nükleotit uzunluğundadır. CircRNA, 3' ve 5' uçları kovalent olarak birleşerek dairesel bir yapı oluşturan RNA alt tipidir. LncRNA'lar 200'den fazla nükleotide sahiptir ve doğrusaldır (87).

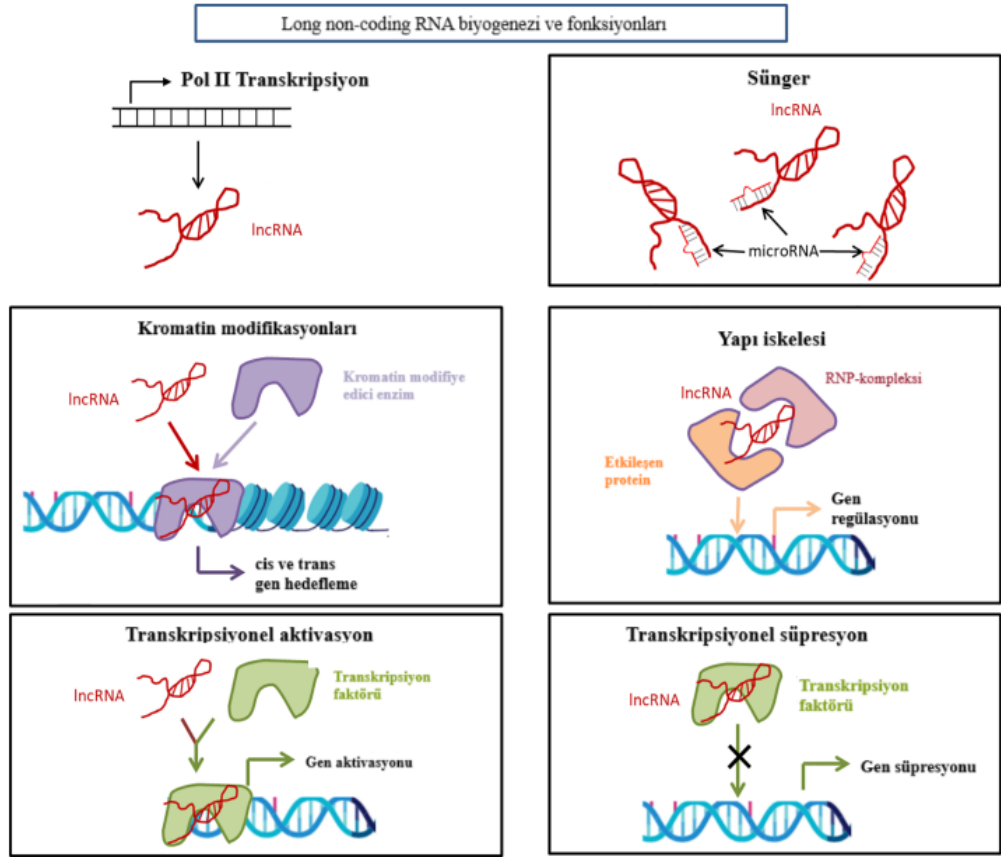
LncRNA'lar, önceden önemsiz görülürken son zamanlarda yapılan çalışmalar ile büyük önem kazanmıştır. LncRNA'lar, proteinlerin aktivitesini ve lokalizasyonunu düzenlemede, mikroRNA'ların ve diğer RNA'ların üretiminin organizasyonunda kritik bir rol oynar. Ayrıca gen ekspresyonunun düzenlenmesi ile hücre farklılaşması, hücre döngüsü, proliferasyon, apoptoz, göç ve invazyonda rol alırlar (5,6).

İlk ökaryotik lncRNA olan H19, 1989 yılında keşfedilmiştir ve embriyonik dönemde önemli bir rol aldığı bildirilmiştir. H19 ile yapılan öncü çalışmalar, bilim insanlarının protein kodlamayan ncRNA'ların fonksiyonları hakkındaki bakış açısını kökten değiştirmiştir. Bu nedenle lncRNA'ları tanımlamak için 2000'li yıllarda tüm dünya genelinde çalışmalar başlamıştır (88). Bazı lncRNA'ların çekirdekte bazılarının sitoplazmada biriktiği, bazılarının ise hem çekirdekte hem de sitoplazmada biriktiği saptanmıştır. LncRNA'lar Şekil 2'de gösterildiği gibi DNA, RNA ve proteinlerle etkileşerek genlerin aktivasyonunu ya da inhibisyonunu sağlamaktadır. LncRNA'ların, lokalize olduğu bölgelere yakın olan genlerin promotörlerini veya güçlendiricilerini modüle ederek gen ifadesini kontrol edebilecekleri düşünülmektedir (89,90).



Şekil 2. LncRNA'ların Etki Mekanizmaları(90) AOÇ:Açık okuma çerçevesi

Birçok lncRNA geni, protein kodlayan genlere benzer şekilde RNAP II (RNA polimeraz II) aracılığıyla sentezlenir. Fakat bazı lncRNA'lar RNAP III ve spRNAP IV (single-polypeptide nuclear RNA polimeraz IV) tarafından sentezlenmektedir. LncRNA'lar açık okuma çerçevesine sahip olmadıkları için protein kodlayamazlar ama bu konuda bazı istisnalar bildirilmiştir. LncRNA'lar kromatin modifikasyonu, transkripsiyonel aktivasyon ve süpresyon, sünger ve yapı iskelesi oluşumunda görev alırlar. Şekil 3'de lncRNA'ların biyogenezi ve fonksiyonları yer almaktadır (91). LncRNA'lar spesifik dokularda düşük seviyelerde ve yarı ömrü 3,5 saat olarak eksprese edilmektedir (92). Kan, idrar ve mide sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarında tespit edilebilirler, bu nedenle uygun bir klinik belirteçtir (93).



Şekil 3.LncRNA Biyogenezi ve Fonksiyonları(91)

2.3.1. Akut Pankreatit'te Uzun Kodlamayan RNA'lar

Gen regülasyonundaki hataların çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğunun belirlenmesi lncRNA araştırmalarını daha önemli hale getirmektedir. LncRNA'lar çeşitli seviyelerde gen regülasyonunu düzenlemekte ve bu düzenleyici rolünün bozulması kompleks birçok hastalığın gelişmesine ve ilerlemesine yol açmaktadır (94). Yapılan pek çok çalışmada meme kanseri, over kanseri, hepatoselüler karsinom vb. kanser türlerinde lncRNA ekspresyonunun düzensiz olduğu bildirilmektedir (95).

LncRNA'lar kan, idrar ve mide sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunurlar, bu nedenle biyobelirteç olarak kullanılabilirler. Örneğin, çeşitli kanser dokularında lncRNA ekspresyon profilinin normal dokulardan farklılık gösterdiği

tespit edilmiştir. Malignitelerin tanı ve prognozunda lncRNA ölçümünün klasik biyopsilere kıyasla non-invaziv olmaları ve daha iyi tolere edilmeleri avantaj sağlamaktadır. Malignite ilişkili lncRNA'ların tespiti hastaların erken evrede ve yüksek sensitivitede ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca metastaz ve rekürrens riskinin değerlendirilmesinde de kullanılabileceği öngörülmektedir. Örneğin MALAT1'in akciğer kanserinde prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. MALAT1'in yüksek ekspresyonu skuamöz hücreli akciğer karsinomunda kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca düşük MALAT1 ekspresyonu olan hastaların yüksek olanlara göre prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir. MALAT1'in yanısıra bir başka lncRNA olan H19'un da yüksek ekspresyonunun bazı maligniteler için kötü prognostik biyobelirteç olduğu saptanmıştır(93).Başka bir çalışmada prostat kanseri olan hastaların idrar örneklerinde lncRNA PCA3 (prostate cancer antigen 3) ölçülmüştür. Prostat kanseri tanısında yaygın kullanılan PSA (prostat spesifik antijen)'ya göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. LncRNA PCA3, FDA (Food and Drug Administration) tarafından prostat kanseri için biyobelirteç olarak onaylanmıştır (96). LncRNA'larınkemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi dahil olmak üzerehastaların kanser tedavilerine verdiği yanıtı tahmin ettiği bildirilmiştir (97). LncRNA'ların kanserdeki rolleri göz önüne alındığında lncRNA temelli tedaviler ümit vericidir.

Akut pankreatit sıklıkla hastane yatışı gerektirir ve toplumlar için sosyoekonomik bir yükür. Akut pankreatit hastalarında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada lncRNA'nın akut pankreatit tanısında ve prognoz tahmininde kullanılabirliğı araştırılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan alınan serum örneklerinde lncRNA H19 seviyeleri ölçülmüş ve akut pankreatit tanısı olanlarda H19 ekspresyonunun artmış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hastalar şiddetli, orta, hafif akut pankreatit olarak sınıflandığında da hastalık şiddeti arttıkça H19 seviyesinin yükseldiğı görülmüştür (98). Biz de akut pankreatit için hastalığın progresyonundaki süreçlerde rol oynadığı düşünölen lncRNA'lardan MALAT1 ve H19'un hastalık şiddetini belirlemede biyobelirteç olarak kullanıp kullanılmayacağını araştırmayı ve bu konuda literatüre katkı sunmayı hedeflemektediriz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULAR

3.1.1.Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehit Prof.Dr.İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 24.09.2022 tarihli toplantısında E-46059653-020 sayılı onayı alınarak başlandı. Çalışmamıza 01.09.2022 ile 01.06.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllüler ve İç Hastalıkları servisinde akut pankreatit tanısı ile yatırılıp tedavi edilen hastalar dahil edilmiş olup, çalışmamız prospektif klinik çalışmadır. Çalışmamızın güç analizi R-Studio programı kullanılarak hesaplanmıştır. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında MALAT1 ve H19 ölçüm ortalamaları arasında Cohen-d'nin 0,2 minimum klinik anlamlı kabul edilen, etki büyüklüğüne göre yapılabilecek birinci tip hata maksimum %5 minimum güç %80 alındığında her bir grupta kişi sayısı 65 iken, yapılabilecek birinci tip hata maksimum %5 minimum %90 güç ile çalışmaya dahil edilecek maksimum hasta sayısı her bir grupta 90 olarak planlanmıştır. Biz de bu koşullar altında çalışmamızı her bir grupta 87 hasta ve kontrol sağlıklı ile tamamladık. Katılımcılara çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmak için gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan 87 hasta ve 87 sağlıklı çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların akut pankreatit tanısı, aşağıdaki üç bulgudan en az ikisinin pozitif bulunmasıyla konuldu.

1. Ani başlangıçlı üst karın ağrısı,
2. Serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme,
3. Ultrasonografi veya BT ile akut pankreatite özgü bulgularının saptanması.

3.1.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri arasında;

- S.B.Ü. Sancaktepe Şehit Prof. Dr.İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine yatırışı olan, 18 yaş üzeri, 75 yaş altı akut pankreatit tanısı alan hastalar,
- 18 yaş üzeri, 75 yaş altı sağlıklı bireyler,
- Çalışmaya dahil olmak için gönüllü olan kişiler,
- Bilinen herhangi bir malignite öyküsü olmayan hastalar,
- Araştırmada dosya kayıtlarının incelenmesi için şahsen olur verebilecek psikiyatrik engeli olmayan kişiler yer almaktadır.

3.1.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri arasında;

- 18 yaş altındaki ve 75 yaş üzerindeki hastalar,
- Gebelik durumu olan ve emziren anneler,
- Bilinen herhangi bir malignite öyküsü olmayan bireyler,
- Araştırmada dosya kayıtlarının incelenmesi için şahsen olur veremeyecek psikiyatrik engeli olan kişiler,
- Akut faz artışı yapabilecek akut pankreatit dışında hastalığı olanlar (aktif enfeksiyonu olan hastalar, antibiyotik kullanmakta olan hastalar, akut böbrek yetmezliği, romatolojik hastalıklar vb. tanısı olan hastalar) bulunmaktadır.

3.1.4. Kandan RNA İzolasyon Yöntemi

Akut pankreatit nedeniyle kliniğimize yatırılan hastaların ilk 24 saat içinde rutin olarak alınan kanlarından tam kan ve rutin kan tetkikleri laboratuvarında çalışıldıktan sonra artan kan örneklerinden tez çalışması yürütülmüştür. Onamı alınan hasta ve sağlıklı gönüllülerden mor tüpe (EDTA'lı) kan alındı. Alınan numunelerden 24 saat içerisinde RNA izolasyonu yapıldı. İzolasyon için ependorf tüplere 300 µL kan örneği alındı, üzerine 750 µL trizol eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilerek protein bağlarının kırılması sağlandı. Ardından 200 µL kloroform eklenip ependorf tüpler 20 saniye hızlı bir şekilde çalkalandı ve oda sıcaklığında 2-3 dk bekletildikten sonra 12,000 x g'de 15 dakika santrifüj yapıldı. Böylece kan örneği 3 faza ayrılmış oldu. Üstteki renksiz faz RNA'yı, ara faz yüksek moleküler ağırlıklı DNA'yı, alttaki faz ise ekstrasellüler membranı ve polisakkaritleri içerir. En üstteki sıvı faz ayrı bir tüpe alındı. Üzerine 500 µL izopropil alkol eklenip çalkalandı, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Ardından 12,000 xg'de 10 dakika santrifüj yapıldı. RNA pelletinin tüpün dip kısmına yapışması sağlanarak üst faz uzaklaştırıldı. Son olarak üzerine 1 ml %75 etil alkol eklenerek 7,500 x g'de 5 dakika santrifüj edildi. Üst faz uzaklaştırılarak RNA kurutuldu. Kuruyan pellet, 100 µL otoklavlanmış distile su ile çözüldü. Her numuneden 4 µL alınarak nanodrop spektrofotometre cihazında örneklerin konsantrasyon ve saflık düzeylerinin ölçümü yapıldı.

3.1.5. cDNA Sentezi ve Kantitatif Real Time PZR

RNA örneklerinin konsantrasyonları 300 µl olacak şekilde 'OneScript® Plus cDNA Synthesis Kit' (ABM, Canada) kullanılarak cDNA reaksiyon karışımları Tablo 7'de hazırlandı.

Tablo 7. cDNA Sentezi İçin Reaksiyon Bileşenleri Ve Miktarları

<u>Bileşenler</u>	<u>Miktar (µL) her bir reaksiyon için</u>
5xRT Buffer	4 µL
Random Primer (10 µM)	1 µL
dNTP (10 mM)	1 µL
OneScript® Plus Reverse Transcriptase	1 µL
Nuclease-Free H ₂ O + RNA	20 µL'ye kadar

Örneklerin dibe çökmesi için 5 saniye spin down yapıldı. Reaksiyon karışımı termal siklüs cihazında 53°C'de 15 dakika bekletildi.

Real time PZR için "BlasTaq 2X qPCR Master Mix" (Abm, Kanada) kiti kullanılarak sırasıyla Tablo 8'de yer alan karışımlar hazırlandı.

Tablo 8. Gerçek Zamanlı PZR Reaksiyon Bileşenleri Ve Miktarları

<u>Bileşenler</u>	<u>Miktar (µL) her bir reaksiyon için</u>
BlasTaq™ 2X qPCR MM	5 µL
Forward Primer	1 µL
Reverse Primer	1 µL
cDNA	1 µL

İnternal kontrol olarak β-aktin geni kullanıldı. Öncelikle sentezlenen birkaç cDNA örneğinde H19, MALAT1 ve β-aktin primerlerinin sıcaklık değerlerinin optimizasyonu real time PZR'da çalışıldı. Çalışmada kullanılan primerlere ait baz dizileri Tablo 9'da verildiği gibidir.

Tablo 9. Çalışmada Kullanılan Primerlere Ait Baz Dizileri

Gen	5'-->3'
MALAT1-F	GAAGGAAGGAGCGCTAACGA
MALAT1-R	TACCAACCACTCGCTTTCCC
H19-F	CACTGGCCTCCAGAGCCCGT
H19-R	CGTCTTGGCCTTCGGCAGCTG
Beta-aktin-F	GCCTCGCCTTTGCCGATC
Beta-aktin-R	CCCACGATGGAGGGGAAG

Primerlerin sıcaklık değerleri optimize edildikten sonra tüm grupların cDNA'larında MALAT1, H19 ve internal gene ait primerler kullanılarak RealTime PZR ölçümü tamamlandı. Tablo10'da verilen ısı değerlerine göre reaksiyon gerçekleştirildi.

Tablo 10. Real Time PZR Kondisyonları

Aşama	Sıcaklık (°C)	Süre	Siklus
Enzim Aktivasyonu	95	3 dk	1
Denatürasyon	95	15 sn	40
Bağlanma/Uzama	60	1 dk	40

3.1.6. Biyokimyasal Değerler

İlaveten çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin yaş, cinsiyet ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların rutin tetkikleri sırasında bakılmış olan amilaz (U/L), lipaz (U/L), glukoz (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), LDL-K (mg/dL), trigliserit (mg/dL), üre (mg/dL), kreatinin (mg/dL), sodyum (mEq/L), potasyum (mEq/L), hemoglobin (g/dL), hematokrit (%), lenfosit (10^3 /UL), trombosit (10^3 /UL), nötrofil (10^3 /UL), lökosit (10^3 /UL), nötrofil/lenfosit oranı, CRP

(mg/L), albumin (g/dL), CRP/albumin oranı, AST (U/L), ALT (U/L), LDH (U/L) değerleri dahil edildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin çözümlenmesinde sürekli yapıdaki verilerin istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, standart hata, serbestlik derecesi, medyan, minimum ve maksimum değerleri, kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde (%) değerler kullanılmıştır. Gruplar arası ortalamalar farkının %95 güven aralığı verilmiştir. Bağımsız iki grup ortalamalarında fark değerlendirmek için Student's t test istatistiği kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Pearson Korelasyon test istatistiği kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 21 ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır. Sürekli ölçümlerde Merkezi Limit Teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır (99).

4. BULGULAR

Çalışmamıza 01.09.2022 ile 01.06.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 87 sağlıklı gönüllü ve İç Hastalıkları servisinde akut pankreatit tanısı ile yatırılıp tedavi edilen 87 hasta olmak üzere toplam 174 kişi dahil edildi. Katılımcıların %42,5'i kadın iken %57,5'i erkekti. Çalışmamıza katılan hastaların minimum yaşı 20, maksimum yaşı 75 olup ortalama yaşları ve standart sapması $48,4 \pm 15$ ve medyan değeri 49'dur. Tablo 11'de hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 11. Katılımcıların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı (n=174)

Tanıtıcı özellikler	Ort $\pm$ Std. Sapma	Medyan (Min-Maks.)
Yaş	48,4 $\pm$ 15	49(20-75)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	74	42,5
Erkek	100	57,5
Grup		
Sağlıklı	87	50
Hasta	87	50

Çalışmaya toplamda 87 hasta, 87 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların özelliklerinin dağılımına bakıldığında; hastaların %6,8'inde oksijen ihtiyacı geliştiği, %10,3'ünde plevral efüzyon geliştiği görüldü. Hastaların %98,9'unda BT, %89,7'sinde USG, %44,8'inde MRCP görüntülemesi yapıldı. Hastaların %9,2'sinde alkol, %12,6'sında sigara kullanımı vardı. Hastaların ortalama BMI $28,85 \pm 5,43$ kg/m² idi. Hastalık semptom dağılımına bakıldığında %39,1'inde benzer olarak bulantı ve kusma mevcut iken hastaların tamamında karın ağrısı mevcuttu. Tekrarlayan akut pankreatit varlığı hastaların %20,72'sinde, antibiyotik kullanım ihtiyacı %42,5'inde, YBÜ yatış ihtiyacı %4,6'sında vardı. Hastaların hastanede yatış gün sayısı $8,9 \pm 6,6$ olarak saptandı. Etiyoloji dağılımında %11,5'inde

hipertrigliseridemi, %3,4'ünde alkol, %2,2'sinde ilaç ve %22,9'unda ise kolelitiyazis saptandı. Hastaların %59,7'sinde etiolojide bir neden bulunamamış olup idiyopatik akut pankreatit olarak değerlendirildi. Hastaların %87,4'ünde Ranson yatış skoru 0-2 puan aralığında, %12,6'sı 3-5 puan aralığında olup ortalama $1,23 \pm 0,95$ bulundu. Hastaların %66,7'sinde Ranson 48.saat skoru 0-2 puan aralığında, %32,2'sinde 3-5 puan aralığında ve %1,1'inde 6 puan ve üzerinde olup ortalama $1,92 \pm 1,01$ puandı. Hastaların %97,7'sinde BISAP skoru 0-2 puan aralığındayken, %2,3'ünde 3-5 puan aralığında olup ortalama $0,51 \pm 0,23$ puandı. Hastaların %1,1'inde akut pankreatite bağlı ölüm gerçekleşti.Tablo 11.1'de hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 11.1. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı (n=87)

Tanıttıcı özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Oksijen ihtiyacı	5	6,8
Plevral efüzyon	9	10,3
BT	86	98,9
USG	78	89,7
MRCP	39	44,8
Alkolkullanımı	8	9,2
Sigarakullanımı	11	12,6
Bulantı	34	39,1
Kusma	34	39,1
Karın ağrısı	87	100
Tekrarlayan akut pankreatit	18	20,7
Antibiyotik ihtiyacı	37	42,5
YBÜ yatış ihtiyacı	4	4,6
ETİYOLOJİ Hipertrigliseridemi	10	11,5
ETİYOLOJİ Alkol	3	3,4
ETİYOLOJİ Kolelitiyazis	20	22,9
ETİYOLOJİ İlaç	2	2,2
ETİYOLOJİ İdiopatik	52	59,7
Ölüm	1	1,1
RANSON Yatış Skoru		
0-2 puan	76	87,4
3-5puan	11	12,6

6 ve üzeri	-	-
RANSON 48.Saat Skoru		
0-2 puan	58	66,7
3-5puan	28	32,2
6 ve üzeri	1	1,1
BISAP Skoru		
0-2	85	97,7
3-5	2	2,3
	Ort $\pm$Std.Sapma	Medyan (Min-Maks.)
Hastanede yatış gün sayısı	8,9 $\pm$ 6,6	6(2-61)
BMIkg/m2	28,85 $\pm$ 5,43	27,7(19-46)
RANSON Yatış Skoru	1,23 $\pm$ 0,95	1(0-4)
RANSON 48.Saat Skoru	1,92 $\pm$ 1,01	2(0-6)
BISAP Skoru	0,51 $\pm$ 0,23	0(0-4)

Biyokimya ölçümlerinin hasta ve sağlıklılara göre ortalama farkları değerlendirildiğinde, çalışmaya dahil edilen erkeklerin ortalaması hasta ve sağlıklı grupta %57,5 iken kadınların dağılımı da iki grupta benzer olarak %42,5 saptandı. Sonuçta hasta ve sağlıklı grupta cinsiyet dağılımı homojendi ($p>0,05$).

Hasta grubunda yaş ortalaması 49,7 $\pm$ 15,4 iken sağlıklı grupta benzer olarak 47,1 $\pm$ 14 bulundu. Bu sonuçlara göre hasta ve sağlıklı gruba göre yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Hasta grubunda WBC ölçüm değeri 13,39 $\pm$ 6,07 iken sağlıklı grupta ise daha düşük olup bu değer 7,38 $\pm$ 1,54 bulundu. Bu sonuçlardan WBC ölçümüne ait ortalama değerlerin hasta ve sağlıklı gruba göre farkının anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Hasta grubunda NLO ölçüm değeri 8,86 $\pm$ 6,64 iken sağlıklı grupta ise daha düşük olup 2,02 $\pm$ 0,97 bulundu. Bu sonuçlardan NLO ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubunda PLO ölçüm değeri 238,11 $\pm$ 115,78 iken sağlıklı grupta ise daha düşük ve 119,02 $\pm$ 65,38 bulundu. Bu sonuçlardan PLO ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkının anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Hasta grubunda CRP ölçüm değeri $148,06 \pm 114,25$ iken sağlıklı grupta ise daha düşük ve $3,61 \pm 1,14$ bulundu. Bu sonuçlardan CRP ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Hasta grubunda albümin ölçüm değeri $3,57 \pm 0,59$ iken sağlıklı grupta ise daha yüksek ve $5,01 \pm 3,63$ bulundu. Bu sonuçlardan albümin ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Hasta grubunda CAO (CRP albümin Oranı) ölçüm değeri $46,42 \pm 29,53$ iken sağlıklı grupta ise daha düşük ve $0,75 \pm 0,42$ bulundu. Bu sonuçlardan CAO ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Hasta grubunda kalsiyum ölçüm değeri $8,73 \pm 0,68$ iken sağlıklı grupta ise daha yüksek ve $9,16 \pm 0,53$ bulundu. Bu sonuçlardan kalsiyum ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkında anlamlılık gözlemlendi ($p < 0,05$).

Hasta grubunda glukoz ölçüm değeri $166,32 \pm 99,91$ iken sağlıklı grupta ise daha düşük ve $118,88 \pm 45,71$ bulundu. Bu sonuçlardan glukoz ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Hasta grubunda AST ölçüm değeri $93,17 \pm 55,01$ iken sağlıklı grupta ise daha düşük ve $25,96 \pm 14,47$ bulundu. Bu sonuçlardan AST ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Hasta grubunda ALT ölçüm değeri $80,51 \pm 49,19$ iken sağlıklı grupta ise daha düşük ve $32,41 \pm 29,51$ bulundu. Bu sonuçlardan ALT ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Hasta grubunda LDH ölçüm değeri $312,63 \pm 155,39$ iken sağlıklı grupta ise daha düşük ve $196,49 \pm 54,61$ bulundu. Bu sonuçlardan LDH ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Hasta grubunda sodyum ölçüm değeri $137,01 \pm 3,79$ iken sağlıklı grupta ise daha yüksek ve $139,34 \pm 2,57$ bulundu. Bu sonuçlardan sodyum ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Hasta grubunda potasyum ölçüm değeri $4,12\pm0,56$ iken sağlıklı grupta ise daha yüksek ve $4,39\pm0,39$ bulundu. Bu sonuçlardan potasyum ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubunda trigliserid ölçüm değeri $365,28\pm155,66$ iken sağlıklı grupta ise daha düşük ve $166,51\pm110,28$ bulundu. Bu sonuçlardan trigliserid ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubunda LDL-K ölçüm değeri $91,03\pm39,18$ iken sağlıklı grupta ise daha yüksek ve $105,35\pm30,01$ bulundu. Bu sonuçlardan LDL-K ölçüm değeri ortalamasının hasta ve sağlıklı gruba göre farkı anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hasta ve sağlıklı gruba göre; konsantrasyon, saflık, HGB, HCT, PLT, kreatinin, üre, GFR ve total kolesterol ortalamalarında fark yoktu ($p>0,05$). Akut pankreatit hastalarında yaş, cinsiyet ve biyokimya değerlerinin hasta ve sağlıklı gruba göre değişimi Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Akut Pankreatit Hastalarında Yaş, Cinsiyet ve Biyokimya Değerlerinin Hasta ve Sağlıklı Gruba Göre Değişimi (n=174)

	Hasta (n=87)	Sağlıklı (n=87)	
Cinsiyet	n (%)	n (%)	p değeri
Erkek	50(57,5)	50(57,5)	0,99
Kadın	37(42,5)	37(42,5)	
	Ort±Std.Sapma	Ort±Std.Sapma	p değeri
Yaş	49,7±15,4	47,1±14,6	0,24
Konsantrasyon	139,22±77,63	139,75±97,63	0,81
Saflık	1,77±0,95	1,76±0,95	0,43
WBC (10 ³ /UL)	13,39±6,07	7,38±1,54	<0,001
NLO	8,86±6,64	2,02±0,97	<0,001
HGB (g/dL)	13,79±2,11	13,71±2,19	0,79
HCT(%)	40,87±5,18	41,03±6,11	0,86
PLT (10 ³ /UL)	247,18±82,69	259,75±71,21	0,30
PLO	238,11±115,78	119,02±65,38	0,02
CRP (mg/L)	148,06±114,25	3,61±1,14	<0,001
Albümin (g/dL)	3,57±0,59	5,01±3,63	0,005
CAO	46,42±29,53	0,75±0,42	<0,001
Kalsiyum(mg/dL)	8,73±0,68	9,16±0,53	<0,001
Glukoz (mg/dL)	166,32±99,91	118,88±45,71	<0,001
AST (U/L)	93,17±55,01	25,96±14,47	<0,001
ALT (U/L)	80,51±49,19	32,41±29,51	0,003
LDH (U/L)	312,63±155,39	196,49±54,61	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,79±0,47	0,85±0,42	0,35
ÜRE (mg/dL)	29,69±17,19	29,81±10,97	0,96
GFR (ml/dk)	98,16±24,88	98,64±23,05	0,90
Sodyum (mEq/L)	137,01±3,79	139,34±2,57	<0,001
Potasyum(mEq/L)	4,12±0,56	4,39±0,39	<0,001
Trigliserid(mg/dL)	365,28±155,66	166,51±110,28	0,01

LDL-K (mg/dL)	91,03±39,18	105,35±30,01	0,01
Total kolesterol(mg/dL)	190,62±100,64	183,15±35,61	0,53

Student's t test,

Hastalarda Ranson ve BISAP Skoru ile ölçümler arasında ilişki durumu değerlendirildiğinde Ranson yatış ile CAO (CRP Albümin Oranı) ve NLO (Nötrofil Lenfosit Oranı) arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu ilişkinin yönü pozitif olup ilişki katsayısı kabul edilir düzeyde olarak 0,33 ve 0,35 idi. Ranson yatış skoru arttıkça CAO ve NLO 'nun artması anlamlı bulundu. Ranson 48. saat ile CAO, NLO ve PLO (Platelet Lenfosit Oranı) arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu ilişkinin yönü pozitif olup CAO ve NLO da ilişki katsayısı orta düzeyde 0,55 iken PLO kabul edilir düzeyde olarak 0,30 saptandı. Ranson 48.saat puanı arttıkça CAO ve NLO 0,55 ilişki katsayısı ve PLO 0,30 ilişki katsayısı ile artması anlamlı bulundu. BISAP skoru ile CAO ve NLO arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu ilişkinin yönü pozitif olup CAO ve NLO da ilişki katsayısı orta düzeyde 0,55 ve 0,51 saptandı. BISAP skoru arttıkça CAO 0,54 ilişki katsayısı ve NLO 0,51 ilişki katsayısı ile artması anlamlı bulundu. Hastalarda Ranson Skoru ve BISAP Skoru ile CAO, NLO ve PLO ölçümleri arası ilişki değerlendirmesi Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Hastalarda Ranson ve BISAP Skoru ile Ölçümler Arası İlişki Değerlendirmesi (n=87)

Ölçümler	Ranson Yatış		Ranson 48. Saat		BISAP Skoru	
	r	p	r	p	r	p
CAO	0,33	0,002	0,55	<0,001	0,54	<0,001
NLO	0,34	0,001	0,55	<0,001	0,51	<0,001
PLO	0,21	0,06	0,30	0,006	0,11	0,29

Pearson Korelasyon

Sağlıklı ve hasta bireylerde H19 ve MALAT1 grup ortalamalarından farklılıkların istatistiksel olarak test edilmesinde öncelikle normallik varsayımı sınandı. Gerçekleştirilen Kolmogorov-Smirnov testine göre, H19 ve MALAT1'de her iki grubun (hasta ve sağlıklı) normal dağıldığı görüldü ($p>0,05$). Her bir gruptaki ölçümler normal dağıldığı için, iki ortalama arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığını test etmek için parametrik t testi kullanıldı. Grup eş varyanslılığının

tespit edilmesinde Levene testi kullanıldı. Test sonucunda hem H19 hem de MALAT1 için karşılaştırılan grup varyanslarının eşit olmadığı sonucuna ulaşıldı ($p<0,05$). Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS (Versiyon 27.0) kullanıldı. Anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı. Gruplara ilişkin tanımsal istatistik ölçütleri Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Akut Pankreatit Hastalarında H19 ct ve MALAT1 ct Değerlerinin Hasta ve Sağlıklı Gruba Göre Değişimi (n=174)

Değişken	<i>Sağlıklı (n=87)</i>				<i>Hasta (n=87)</i>			
	Ort.	Std. Hata	Maks.	Min.	Ort.	Std. Hata	Maks.	Min.
H19 ct	-0,398	0,508	7,795	-8,140	-0,092	0,318	7,875	-4,830
MALAT1ct	-3,119	0,350	3,700	-10,035	-2,098	0,245	3,905	-6,935

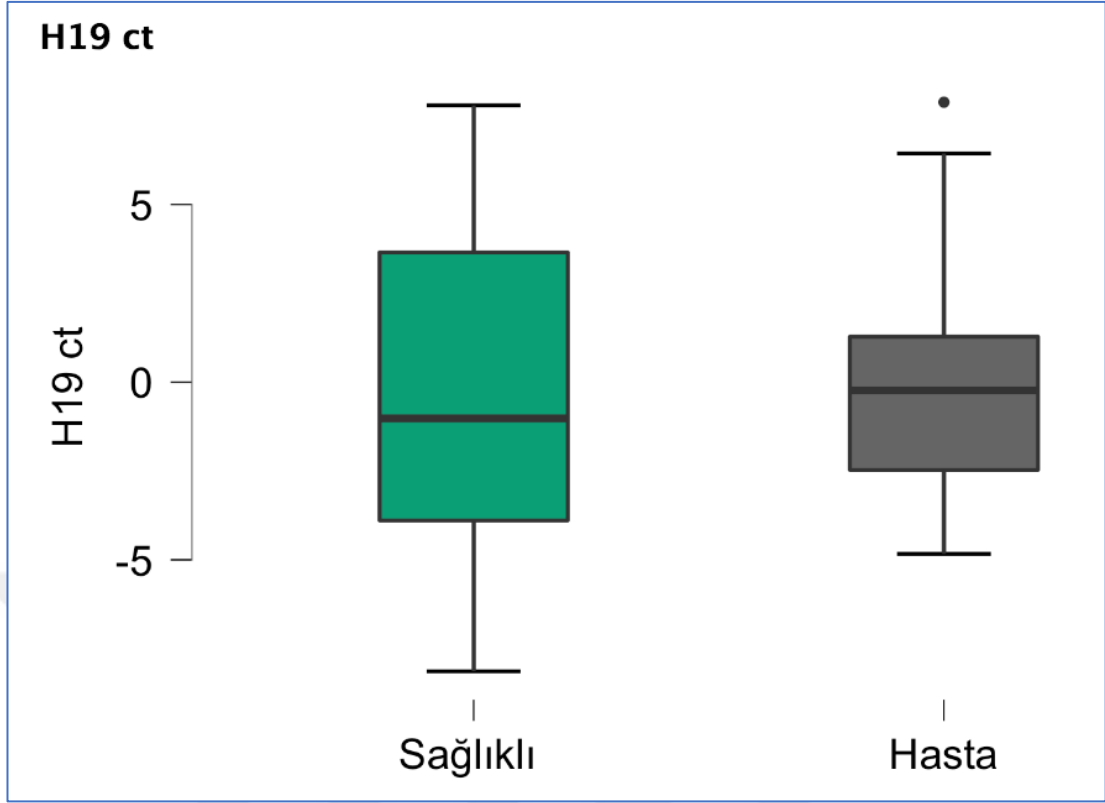
Ct: Cycle threshold

Çalışmamızda H19 ekspresyonunda sağlıklı ve hasta grup gen ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). MALAT1 ekspresyonunda ise, sağlıklı ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,018$). Hasta grupta MALAT1’in upregüle olduğu saptandı. Grup varyanslarının homojen olmadığından hareketle oluşturulan t istatistiği, güven aralığı ve p değerleri Tablo 15’de verilmiştir.

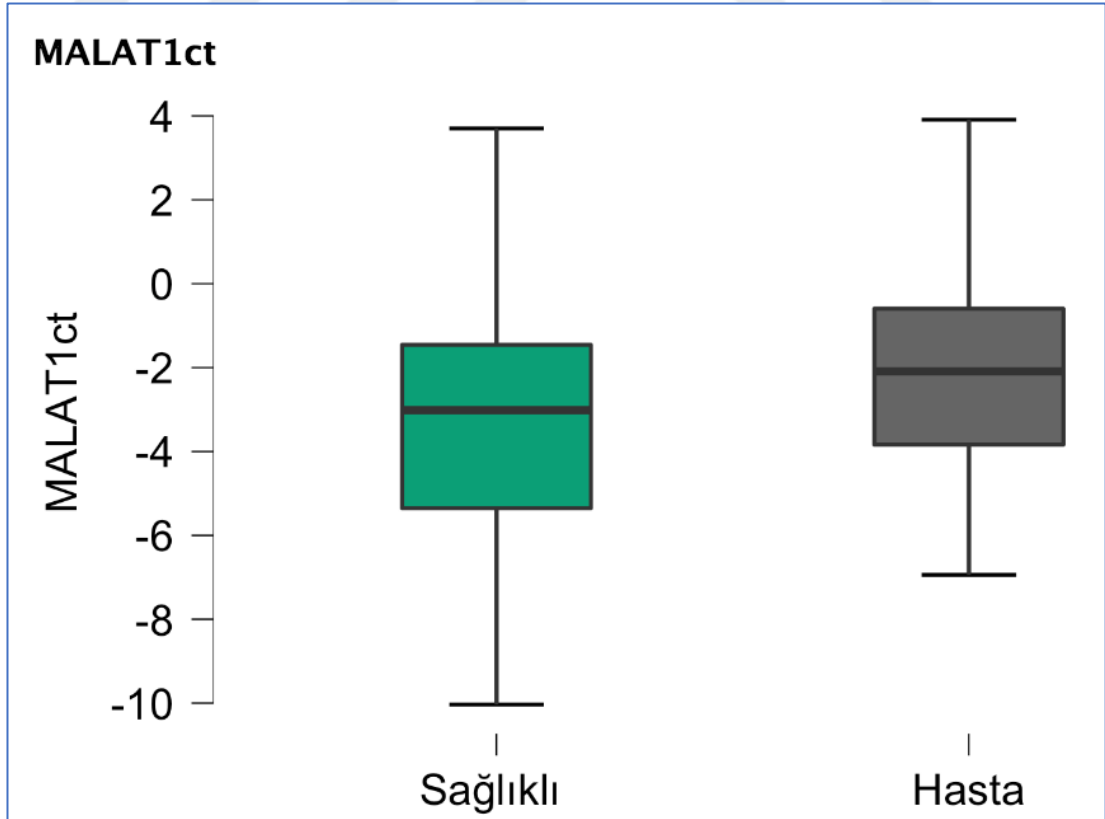
Tablo 15. H19 ve MALAT1 Sağlıklı ve Hasta Grupları Arası Fark Testleri

	<i>T istatistiği</i>	<i>Serbestlik derecesi</i>	<i>Ort. fark</i>	<i>Alt Güven Sınırı</i>	<i>Üst Güven Sınırı</i>	<i>p</i>
H19	-0,509	144,324	-0,305	-1,490	0,880	0,619
MALAT1	-2,383	154,020	-1,021	-1,867	-0,174	0,018*

Sağlıklı ve hasta gruplarındaki H19 ve MALAT1 ekspresyon seviyelerindeki ölçümleri gösteren grafikler Şekil 4 ve 5’de verildiği gibidir.



Şekil 4. Sağlıklı ve Hasta Grupları Arası H19 Düzeyi Fark Testleri



Şekil 5. Sağlıklı ve Hasta Grupları Arası MALAT1 Düzeyi Fark Testleri

Hastalarda H19 ve MALAT1 ile CRP, PCT, WBC, NLO, PLO, CAO, LAKTAT, BMI, RANSON Yatış Skoru, RANSON 48.Saat Skoru, BISAP Skoru ve yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hastalarda H19 ve MALAT1 ile ölçümler arasında ilişki durumu Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Hastalarda H19 ve MALAT1 ile Ölçümler Arası İlişki Değerlendirmesi (n=87)

Ölçümler	H19		MALAT	
	r	p	r	p
CRP (mg/L)	0,06	0,45	0,13	0,11
PCT (ng/mL)	0,19	0,18	0,003	0,99
WBC (103/UL)	0,03	0,74	0,07	0,34
NLO	0,03	0,70	0,02	0,79
PLO	0,09	0,22	-0,01	0,89
CAO	0,05	0,54	0,12	0,13
Laktat (mmol/L)	0,18	0,15	-0,09	0,46
Yatış Süresi (gün)	-0,15	0,18	-0,04	0,71
RANSON Yatış Skoru	0,14	0,21	0,12	0,26
RANSON 48.saat Skoru	0,13	0,24	-0,02	0,87
BISAP Skoru	-0,09	0,44	0,05	0,67
BMI kg/m2	0,12	0,26	0,01	0,94

Pearson Korelasyon,

Hastalarda akut pankreatit etyolojisine göre H19 ve MALAT1 değerlerindeki ortalama fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Akut pankreatit etyolojisine göre H19 ve MALAT1 ortalama ve standart sapma değerleri tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Hastalarda Akut Pankreatit Etyolojisine Göre H19ve MALAT1 Ortalama Fark Değerlendirmesi (n=87)

	H19	MALAT1
Akut Pankreatit Etyolojisi	Ort±Std.Sapma	Ort±Std.Sapma
Alkol ile ilişkili (n=3)	-0,56±1,92	-3,26±1,31
Alkol ile ilişkili değil (n=84)	-0,08±2,01	-2,06±1,32
p değeri	0,78	0,38
Akut Pankreatit Etyolojisi		
Hiperlipidemi ile ilişkili (n=10)	1,37±1,73	-1,49±1,47
Hiperlipidemi ilişkili değil (n=77)	-0,28±1,82	-2,18±1,27
p değeri	0,21	0,39
Akut Pankreatit Etyolojisi		
Kolelitiazis ile ilişkili (n=20)	0,78±1,39	-2,33±1,73
Kolelitiazis ile ilişkili değil (n=67)	-0,35±1,81	-2,03±1,16
p değeri	0,13	0,61

Student’s t test

Hastalarda gelişen semptomlara göre H19 ve MALAT1 değerlerinde ortalama fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hastalarda gelişen semptomlara göre H19 ve MALAT1 ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Hastalarda Gelişen Semptomlara Göre H19 ve MALAT1 Ortalama Fark Değerlendirmesi (n=87)

		H19	MALAT1
Bulantı		Ort±Std.Sapma	Ort±Std.Sapma
Yok (n=53)		-0,11±1,98	-1,92±1,23
Var (n=34)		-0,06±1,98	-2,38±1,39
p değeri		0,94	0,36
Kusma			
Yok (n=53)		-0,11±1,98	-1,92±1,23
Var (n=34)		-0,06±1,98	-2,38±1,39
p değeri		0,94	0,36
Karın Ağrısı			
Yok (n=0)		-	-
Var (n=87)		-0,09±1,96	-2,09±1,29
p değeri		-	-

Student’s t test

Hastalarda gelişen antibiyotik ve YBÜ yatış ihtiyacına göre H19 ve MALAT1 ortalama fark durumu değerlendirildiğinde; antibiyotik ihtiyacı oluşan hastalarda H19 değeri -0,17±1,45 iken gelişmeyen hastalarda ise benzer ve -0,04±1,58 idi. Bu sonuçlardan H19 ölçüm değeri ortalamasının antibiyotik ihtiyaç durumuna göre farkı anlamlı değildi ($p>0,05$).

Antibiyotik ihtiyacı gelişen hastalarda MALAT1 değeri -1,83±1,27 iken gelişmeyen hastalarda ise benzer ve -2,29±1,31 idi. Bu sonuçlardan MALAT1 ölçüm değeri ortalamasının antibiyotik ihtiyaç durumuna göre farkı anlamlı değildi ($p>0,05$).

YBÜ ihtiyacı oluşan hastalarda H19 değeri -2,94±1,94 iken gelişmeyen hastalarda ise 0,04±0,94 idi. Bu sonuçlardan H19 ölçüm değeri ortalamasının YBÜ yatış ihtiyacı durumuna göre farkı anlamlı bulundu ($p<0,05$).

YBÜ yatış ihtiyacı oluşan hastalarda MALAT1 $-2,94 \pm 1,08$ iken gelişmeyen hastalarda ise benzer ve $-2,06 \pm 1,31$ idi. Bu sonuçlardan MALAT1 ölçüm değeri ortalamasının YBÜ yatış ihtiyacı durumuna göre farkı anlamlı değildi ($p > 0,05$). Hastalarda gelişen antibiyotik ihtiyacı ve YBÜ yatış ihtiyacına göre H19 ve MALAT1 ortalama fark değerlendirmesi Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Hastalarda Antibiyotik ve YBÜ Yatış İhtiyacına Göre H19 ve MALAT1 Ortalama Fark Değerlendirmesi (n=87)

	H19	MALAT1
Antibiyotik İhtiyacı	Ort±Std.Sapma	Ort±Std.Sapma
Yok (n=50)	$-0,04 \pm 1,58$	$-2,29 \pm 1,31$
Var (n=37)	$-0,17 \pm 1,45$	$-1,83 \pm 1,27$
p değeri	0,84	0,36
YBÜ İhtiyacı		
Yok (n=83)	$0,04 \pm 0,94$	$-2,06 \pm 1,31$
Var (n=4)	$-2,94 \pm 1,94$	$-2,94 \pm 1,08$
p değeri	0,049	0,47
Student’s t test		

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda lncRNA'lerden MALAT1 ve H19'un hastalık şiddetini ve tanısını belirlemede aday biyobelirteç olarak kullanıp kullanılmayacağını araştırdık ve MALAT1'in hastalarda sağlıklı gruba göre yüksek oranda eksprese edildiğini tespit ettik. Hasta ve sağlıklı grup arasında H19 düzeyinde anlamlı farklılık saptanmaz iken ($p>0,05$), MALAT1 düzeyinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Akut pankreatit şiddetini belirlemek amacıyla kullanılan skorlama sistemleri ve laboratuvar parametreleri ile lncRNA H19 ve MALAT1 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamıza 87 akut pankreatit tanılı hasta dahil edilmiş olup çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının standart sapması $48,4\pm 15,1$ iken, medyan değeri 49 bulundu. Yapılan çalışmalarda akut pankreatit her yaş grubunda görülebilsede 30-60 yaş arasında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (100).

Cinsiyetler arası pankreatit sıklığına dair literatürde farklı araştırmalar bulunmaktadır. Nesvaderani ve arkadaşlarının 2015 yılında, 932 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların 470'i kadın (%50,4), 462'si erkek (%49,6) olduğu görüldü (101). Andrea ve arkadaşlarının 2015 ve 2022 yılları arasında 947 akut pankreatit tanılı hasta ile yürüttükleri çalışmada hastaların %68,9'u erkek, %31,1'i kadındı (102). Zhou ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmada 254 hastanın 162'si (%63,8) erkek, 92'si (%36,2) kadın olduğu görüldü (103). Ülkemizde Bedel ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı akut pankreatit tanılı 227 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların %50,2'si erkek, %49,8'i kadındı (104). Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde 87 hastanın 50'si erkek (%57,5), 37'si kadındı (%42,5).

254 akut pankreatit tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %96,9'unda karın ağrısı, %59,2'sinde bulantı ve kusma, %7,1'inde iştahsızlık, %3,9'unda dispeptik şikayetler saptanmış (105). Kıyak ve Tanoğlu'nun 329 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %85,1'inde karın ağrısı, %11,9'unda bulantı ve kusma saptanmış (106). Çalışmamıza dahil edilen hastaların klinik bulguları incelendiğinde

literatürebenzer şekilde hastaların tamamında karın ağrısı, %39,1’inde bulantı ve kusmaşikayetiolduğu saptandı.

Akut pankreatit tanısının konulmasında, komplikasyonların belirlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Tanıda kontrastlı batin BT altın standarttır (107). Tamer ve arkadaşlarının 2009-2010 yılları arasında takip ettikleri 84 akut pankreatit hastasında tanıda hastaların52’sine BT, tamamına USG, 49’una MRG görüntülemesi kullanıldığı bildirilmiştir(108). Çalışmamızda da benzer şekilde 87 hastanın 86’sında (%98,9) BT, 78’inde (%89,7) USG ve 39’unda (%44,8) MRCP görüntüleme yöntemleri kullanıldı.

Zhou ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmada dahil edilen 254 hastanın akut pankreatit etiyolojisinde hipertrigliseridemi %48,8, safra yolu hastalıkları %39,8, alkol %6,7, idiyopatik nedenlerin ise %4,7 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir (103). Kıyak ve Tanoğlu’nun 329 hasta ile yaptığı çalışmada %76,9 safra yolu patolojileri, %8,8 hipertrigliseridemi, %5,2 alkol sorumlu tutulmuştur (106). Gülen ve arkadaşlarının 90 hasta ile yaptıkları kontrollü çalışmada etiyolojide safra yolu patolojileri daha sık (%73,3) görülmüştür (109). Ertaş ve arkadaşlarının 254 hasta ile yaptıkları çalışmada ise idiyopatik nedenler daha sık (%59,8) görülmüştür (105). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların%59,7’sinde etiyolojide bir neden saptanmaz iken, %22,9’unda safra yolu patolojileri, %11,5’inde hipertrigliseridemi, %3,4’ünde alkol, %2,2’sinde ilaçlarsorumlu tutulmuştur. Alkol, Amerika Birleşik Devletleri’ndeki akut pankreatit vakalarının yaklaşık %25-35’inden sorumlu tutulmuştur (110). Çalışmamızda alkole bağlı gelişen pankreatit oranının literatüre göre daha düşük olmasının sebebinin araştırma evreninin kültürel yapısına bağlı olarak alkol tüketiminin daha az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.Serum trigliserit düzeyi 1000 mg/dl üzerinde olan hastalarda akut pankreatit gelişme riski artmakta olup, vakaların %1-14’ünü oluşturabilir (32,61). Çalışmamızda hastaların %11,5’inde hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit görülmüştür. İlaçlara bağlı pankreatit %5’den daha az görülmekte olup prognozu genellikle iyidir ve mortalite düşüktür (43). Çalışmamızda literatüre paralel olarak toplam 2 hastada (%2,2) ilaç ilişkili akut pankreatit tespit edilmiş olup, valproik asit ve DPP4 inhibitörü olan

linagliptin suçlanmıştır. 2023 yılında yayınlanan bir derlemede valproik asit alan hastalar incelendiğinde valproik asitin akut pankreatite yol açabildiği görülmüş. Tedavi sonrasında hastaların %80'inden fazlasında valproik asite yeniden maruz kaldıklarında pankreatitin tekrarladığı saptanmıştır (111). Literatürde linagliptine bağlı gelişen akut pankreatit vakaları bildirilmiştir (112–115).

Hilal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezitenin akut pankreatit prognozunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Vücutta yağ dağılımının artmasının komplikasyon gelişme riskini de arttırdığı saptanmıştır (116). Zhou ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı, 254 hastayla yapılan, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmada ortalama vücut kitle indeksi 26,4 kg/m² olarak bildirilmiştir (103). Çalışmamızda ortalama vücut kitle indeksi 28,85±5,43 kg/m² olarak saptanmıştır.

Ülkemizde Tamer ve arkadaşlarının 2009-2010 yılları arasında takip ettikleri 84 akut pankreatit hastasında ortalama hastane yatış süresi 6±3 gün olarak saptanmıştır (108). Çalışmamızda ortalama yatış süresi 8,9±6,6 gün olarak saptanmıştır.

Akut pankreatitte genel mortalite %5'in altındadır (54). Çalışmamızda akut pankreatit yalnızca 1 hastada mortal seyretmiş olup mortalite oranı literatürle benzer şekilde %1,1 görülmüştür.

Ranson kriterleri, akut pankreatit için en eski skorlama sistemlerinden biridir. 11 parametreden meydana gelir ve bunlardan beşi yatış sırasında, altısı yatıştan 48 saat sonra değerlendirilir. Her parametre 1 puana karşılık gelir ve toplam skor arttıkça mortalite artar. Skor <3 ise mortalite %0-3, skor ≥3 ise mortalite %11-15, skor ≥6 ise mortalite %40 civarındadır (54). Çalışmamızda hastalarımızın %66,7'sinde ranson skoru 0-2 puandı ve mortalite %0 idi. %32,2 hastada ise ranson skoru 3-5 puandı ve mortalite %0 idi. %1,1 hastada ranson skoru ≥6 puandı ve mortalite %100 idi.

BISAP (Akut Pankreatitte Başucu Şiddet İndeksi) skoru hesaplanırken, başvurudan sonraki ilk 24 saat içerisinde beş kriter değerlendirilerek, her kritere 1 puan verilir. Toplam 0-2 puan alan hastalarda mortalite oranı $< \%2$, 3-5 puan alan hastalarda ise mortalite $> \%15$ olduğu gösterilmiştir (75). Çalışmamızda hastalarımızın $\%97,7$ 'sinde BISAP skoru 0-2 puandı ve mortalite oranı $\%0$ idi. Hastalarımızın $\%2,3$ 'ünde BISAP skoru 3-5 puan aralığındaydı ve mortalite oranı $\%50$ bulundu.

Serum WBC seviyesi, akut pankreatit gibi çeşitli inflamatuvar durumlara bir cevap olarak yükselmektedir. Literatürde birçok çalışma WBC seviyesinin akut pankreatitte prognozu öngörmede kullanılabileceğini göstermektedir. Popa ve arkadaşlarının 238 hasta ile yaptıkları çalışmada WBC, üre, glukoz değerleri ile mortalite arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (117). Öte yandan Farkas ve arkadaşlarının 1435 hasta ile yaptıkları çalışmada CRP ve WBC'nin ilk 24 saatte prognozu göstermede yetersiz olduğu ve mortalite tahmininde başarısız olduğu saptanmıştır (118). Çalışmamızda da hasta grupta serum WBC seviyesi, sağlıklı gruba göre yüksekti ve anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$).

NLO (Nötrofil Lenfosit Oranı) sistemik inflamasyona dayalı basit, hızlı ve kolayca hesaplanabilen bir parametredir. 2020 yılında yayınlanan bir meta-analizde NLO'nun akut pankreatitin ciddiyetini öngörmede orta derecede yüksek tanısal değeri olduğu saptanmıştır (119). Suppiah ve arkadaşlarının 146 hasta ile yaptıkları çalışmada başvurunun ilk 48 saatinde NLO'nun yükselmesi şiddetli akut pankreatit ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. (120). Literatürdeki çalışmalar başvuru sırasında yapılan kan tetkikleri kullanılarak NLO ortalamasının akut pankreatitin erken teşhisinde bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda da hasta grupta NLO, sağlıklı gruba göre yüksekti ve anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$).

C-reaktif protein (CRP) pozitif akut faz reaktanıdır. Hastalığın ilk 72 saatinde 150 mg/L 'nin üzerindeki plazma seviyeleri, $\%80$ 'in üzerinde duyarlılık ve özgüllük ile nekroz varlığı ile ilişkilidir (54). Çiftçi ve arkadaşlarının 457 hasta ile yaptıkları çalışmada ilk başvuruda ve hastanede kalış süresinde yapılan kan testlerindeki

yüksek glukoz ve CRP düzeyleri ile yatış gün sayısı, yoğun bakım ihtiyacı, mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (121). Çalışmamızda da hasta grupta CRP ve glukoz seviyesi, sağlıklı gruba göre yüksekti ve anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

C-reaktif proteinin albümine oranı (CAO) sistemik inflamasyona dayalı basit, hızlı ve kolayca hesaplanabilen bir parametredir. Kıyak ve Tanoğlu'nun 414 hasta ile yaptıkları bir çalışmada akut pankreatit tanısı alan hastalar Ranson skoruna göre değerlendirildiğinde, ağır akut pankreatit tanısı alan hastaların CAO değerleri, hafif-orta şiddette akut pankreatit tanısı alan hastalara göre daha yüksekti (106). Kaplan ve arkadaşlarının 192 hasta ile yaptıkları çalışmada da benzer şekilde CAO'nun mortaliteyi öngörmeye anlamlı bir belirteç olduğu saptandı (122). Çalışmamızda da hasta grupta CAO, sağlıklı gruba göre yüksekti ve anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda hastalarda Ranson Skoru ve BISAP Skoru ile CAO, NLO, PLO arasındaki ilişki durumu değerlendirildiğinde; Ranson yatış skoru ile CAO arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Ranson 48.saat skoru CAO arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). BISAP skoru CAO arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Ranson yatış skoru ile NLO arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Ranson 48.saat skoru NLO arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). BISAP skoru NLO arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Ranson yatış skoru ile PLO arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ranson 48.saat skoru PLO arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). BISAP skoru PLO arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamız bu açıdan literatür ile paralellik göstermektedir.

LncRNA'lar, proteinlerin aktivitesini ve lokalizasyonunu düzenlemede, mikroRNA'ların ve diğer RNA'ların üretiminin organizasyonunda kritik bir rol oynar. Ayrıca gen ekspresyonunun düzenlenmesi ile hücre farklılaşması, hücre döngüsü, proliferasyon, apoptoz, göç ve invazyonda rol alırlar (5,6). Literatürde LncRNA'ların kan, idrar ve mide sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunduğu, bu

nedenle biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Örneğin, çeşitli kanser dokularında lncRNA ekspresyon profilinin normal dokulardan farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Malignitelerin tanı ve prognozunda lncRNA ölçümünün klasik biyopsilere kıyasla non-invaziv olmaları ve daha iyi tolere edilmeleri avantaj sağlamaktadır. Malignite ilişkili lncRNA'ların tespiti hastaların erken evrede ve yüksek sensitivitede ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca metastaz ve rekürrens riskinin değerlendirilmesinde de kullanılabileceği öngörülmektedir (93).

Kronik pankreatit hastalarının yaklaşık %5'inde pankreas duktal adenokarsinom gelişmektedir. Zhao ve arkadaşlarının 103 pankreas dokusu üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada lncRNA'ların pankreasın fibrozisinde ve pankreas duktal adenokarsinom gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır. Bu çalışmada yakın gelecekte lncRNA'ların pankreas kanserinde erken tanı için biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülmektedir (123).

Zhang ve arkadaşlarının in vivo ortamda yaptığı deneysel çalışmada bir başka lncRNA türü olan Lnc-PFAR'ın pankreasta fibrozisi ve otofajiyi hızlandığı gösterilmiştir. Sağlıklı pankreas dokuları ile akut pankreatit dokularındaki Lnc-PFAR düzeyi kıyaslandığında akut pankreatit dokularında daha yüksek düzeyde eksprese edildiği saptanmıştır. Ayrıca kronik pankreatit olan dokular, pankreas kanseri olan dokular ile karşılaştırıldığında Lnc-PFAR düzeyinin kronik pankreatit dokusunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (124).

Pankreas kanser hücrelerinde yapılan bir çalışmada lncRNA-NUTF2P3-001 ile bir protoonkogen olan KRAS arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışma pankreas kanserinde yeni terapötik hedefler açısından umut vericidir (125).

2019'da yayınlanan 46 sağlıklı, 97 kronik pankreatit hastası ve 114 pankreas kanseri hastası ile yapılan çalışmada lncRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde, kronik pankreatit ve pankreas kanseri gruplarında lncRNA'nın upregüle olduğu, sağlıklı grupta downregüle olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada pankreas kanserinin erken teşhisinde lncRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılabileceğini

vurgulanmaktadır (126). Başka bir deneysel çalışmada 127 sağlıklı dokuda ve 122 pankreas kanseri dokusunda lncRNA ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında kanser dokularında lncRNA'nın upregüle olduğu saptanmıştır (127).

2015'de yayınlanan pankreas duktal adenokarsinom tanısı olan 90 hasta ile yapılan çalışmada kanser dokularında bir lncRNA olan Linc00675'in yüksek düzeyde eksprese olduğu saptandı. Ayrıca Linc00675 ekspresyonu ile pankreas kanseri hastalarının genel sağkalımı arasında ilişki tespit edildi. Linc00675 ekspresyonu yüksek olan hastalarda sağkalımın daha düşük olduğu saptandı (128).

Song ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı deneysel çalışmada lncRNA H19'un şiddetli akut pankreatit gelişen ratlarda otofajiyi inhibe ederek prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (129). Akut pankreatit hastalarında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise lncRNA H19'un akut pankreatit tanısında ve prognoz tahmininde kullanılabilirliği araştırılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan alınan serum örneklerinde lncRNA H19 seviyeleri ölçülmüş ve akut pankreatit tanısı olan hastalarda H19 ekspresyonunun artmış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hastalar şiddetli, orta, hafif akut pankreatit olarak sınıflandığında da hastalık şiddeti arttıkça H19 seviyesinin yükseldiği görülmüştür (98). Bizim çalışmamızda hasta ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında H19 ekspresyonunda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Sun ve arkadaşlarının 2023 yılında deneysel ratlarda yaptığı çalışmada, şiddetli akut pankreatit gelişen ratlarda lncRNA MALAT1'in yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca MALAT1'in yıkılması sağlandığında ratlardaki miyokard hasarının ve inflamasyonun hafiflediği gösterilmiştir (130). Yapılan başka bir deneysel çalışmada akut pankreatit hücrelerinde MALAT1'in aşırı ekspresyonunun, IL-6 ve TNF-a salgılanmasını arttırdığı ve böylece inflamasyonu tetiklediği saptanmıştır (131). Lai ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada da akut pankreatit tanılı ratların pankreas ve bağırsak dokularında yüksek oranda MALAT1 eksprese edildiği görülmüştür. Daha ileri analizlerde, MALAT1'in yıkılmasının ratlarda pankreas ve bağırsak hasarını hafifletebileceğini, iltihabı azaltabileceğini ve gastrointestinal motilite disfonksiyonunu önleyebileceği

görülmüştür (132). Başka bir deneysel çalışmada MALAT1'in akut pankreatit gelişiminde rol oynadığı, inflamasyonu tetiklediği, MALAT1'in susturulmasının pankreas dokusunun hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (133). Bir diğer deneysel çalışmada pankreas kanseri gelişen rat pankreas dokuları incelendiğinde MALAT1'in bu dokularda daha yüksek düzeyde eksprese olduğu görülmüştür (134). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak hasta ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında MALAT1 ekspresyonunda anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$). Hasta grupta MALAT1 ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir.

Akut pankreatit maliyeti, mortalite ve morbidite riski göz önüne alındığında hastaların prognozunun önceden tahmin edilebilmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında son derece önemlidir. Bu nedenle biz de çalışmamızda lncRNA H19 ve MALAT1 düzeyinin akut pankreatit hastalarında prognozu öngörmeye faydalı olup olmayacağını araştırdık. Çalışmamızda akut pankreatit şiddetini belirlemek amacıyla kullanılan skorlama sistemleri ve laboratuvar parametreleri ile lncRNA H19 ve MALAT1 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle mevcut bulgular ışığında lncRNA H19 ve MALAT1 düzeyinin akut pankreatit şiddetini belirlemede anlamlı değişikliğe uğramadığı sonucuna varılmıştır. Literatürde akut pankreatit ve lncRNA H19 ve MALAT1 düzeyi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu konuda gelecekte yapılacak olan büyük örneklem içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak akut pankreatithastalığının progresyonundaki süreçlerde rol oynadığı düşünülen lncRNA'lerden MALAT1 ve H19'un hastalığın tanısını ve şiddetini belirlemede biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık ve MALAT1'in hastalarda yüksek miktarda eksprese edildiğini tespit ettik. Hasta ve sağlıklı grup arasında H19 düzeyinde anlamlı farklılık saptanmaz iken ($p>0,05$), MALAT1 düzeyinde hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı oranda artış olduğu saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda hasta grupta sağlıklı gruba göre WBC, NLO, PLO, CRP, CAO, glukoz, AST, ALT, LDH, trigliserid anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Albümin ve kalsiyum hasta grupta anlamlı düşüktü ($p<0,05$).

Hasta grupta CAO ve NLO'nun Ranson yatış skoru, Ranson 48.saat skoru ve BISAP skoruyla ilişkisi incelendiğinde anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Ranson skoru ve BISAP skoru yüksek olan hastalarda CAO ve NLO düzeyi yüksek saptandı. Literatürde hakkında pek çok çalışma bulunan CAO ve NLO'nun akut pankreatit hastalığında prognostik gösterge olarak kullanılabileceği doğrulandı.

Hasta grupta H19 ve MALAT1 ekspresyon düzeyi ile CRP, PRO, PCT, WBC, NLO, PLO, CAO, laktat, BMI, RANSON Yatış Skoru, RANSON 48.Saat Skoru, BISAP Skoru ve yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$). Hastalarda akut pankreatit etiyolojisine göre H19 ve MALAT1 ekspresyon düzeylerinde ortalama fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastalarda gelişen semptomlara göre H19 ve MALAT1 ekspresyon düzeylerinde ortalama fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastalarda H19 ekspresyon düzeyinin antibiyotik ihtiyacı gelişme durumuna göre farkı anlamlı değildi ($p>0,05$). Benzer şekilde hastalarda MALAT1 ekspresyon düzeyinin antibiyotik ihtiyacı gelişme durumuna göre farkı anlamlı değildi ($p>0,05$).

YBÜ yatış ihtiyacı oluşan hastalarda H19 ekspresyon düzeyinin YBÜ yatış ihtiyacı gelişmeyen hastalara göre farkı anlamlı bulundu ($p<0,05$). YBÜ yatış ihtiyacı gelişen hastalarda MALAT1 ekspresyon düzeyinin YBÜ yatış ihtiyacı gelişmeyen hastalara göre farkı anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışmamızda MALAT1 ekspresyon seviyesinin hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı oranda artış olduğu için akut pankreatit tanısında aday biyobelirteç olarak kullanılabileceğini tespit ettik. Hastalığın şiddetini öngörmeye MALAT1 ve H19'un seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi. Bu konuda daha geniş kohortlarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Schiemer M, Treiber M, Heeg S. Akute Pankreatitis. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2021;145(04):229-236.
2. Algül H, Schmid RM. Acute pancreatitis: etiology, diagnosis and therapy. *Med Monatsschr Pharm*. 2009;32(7):242-247.
3. WHO 2023. Annual number of deaths due to pancreatitis in Turkey. *WHO*. 2023. Available from: <https://platform.who.int/mortality/countries/country-details/MDB/turkey>
4. Goebell H. The pathophysiology of acute pancreatitis (author's transl). *Acta Med Austriaca*. 1980;7(1):1-6.
5. Guzel E, Okayay TM, Yalcinkaya B. Tumor suppressor and oncogenic role of long non-coding RNAs in cancer. *North Clin Istanbul*. 2020;7(1):81-86.
6. Su Y, Wu H, Pavlosky A, et al. Regulatory non-coding RNA: new instruments in the orchestration of cell death. 2016.
7. Li J, Bu X, Chen X, Xiong P, Chen Z, Yu L. Predictive value of long non-coding RNA intersectin 1-2 for occurrence and in-hospital mortality of severe acute pancreatitis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(5).
8. Liu X, Lin Y. Long non-coding RNA plasmacytoma variant translocation 1 correlates with higher inflammation, multiple organ injury and mortality risk in acute pancreatitis, especially in severe acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(8).
9. Pan FC, Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. *Dev Dyn*. 2011;240(3):530-565.
10. G. H, S. M. *Pankreasın Ekzokrin Hastalıkları*. 8th ed. (G MSH, ed.); 2022.
11. Bishop MA, Simo K. Pancreatectomy. *Small Anim Surg Secrets Second Ed*. July 2022:189-193.
12. Kulenović A, Sarač-Hadžihalilović A. Blood vessels distribution in body and

- tail of pancreas- a comparative study of age related variation. *Bosn J basic Med Sci.* 2010;10(2):89-93.
13. EW. F, DK. A, AJ. W, FC. B. *Pancreas*. 10th ed. (Andersen DK Windsor AJ SAKBFCFEW, ed.); 2015.
 14. R. S. *The Abdominal Cavity* . 9th ed. (R. S, ed.); 2016.
 15. H. NF, C.A.G. M. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. (F.H. N, C.A.G. M, eds.); 2018.
 16. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. *Nature*. 2018;557(7705):351.
 17. Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes.
 18. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096-1101.
 19. Johnson CD. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53(9):1340-1344.
 20. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122-134.
 21. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-184.
 22. SE R, S M-R, A J, JG W, TH B, DG S. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2).
 23. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016;59(2):128-140.
 24. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008-2023.
 25. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis

- and Treatment. 2022;82:1251-1276.
26. SG B, A H, A G, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*. 2021;70(1).
 27. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Research*. 2018;7.
 28. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(12):1427-1430.
 29. Rocco A, Compare D, Angrisani D, Zamparelli MS, Nardone G. Alcoholic disease: Liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14652.
 30. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):330-335.
 31. Lee PJ, Lahooti A, Culp S, et al. Obesity and alcoholic etiology as risk factors for multisystem organ failure in acute pancreatitis: Multinational study. *United Eur Gastroenterol J*. 2023;11(4):383-391.
 32. J S, VP S, CS P, D Y. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3).
 33. Kiss L, Fűr G, Pisipati S, et al. Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023;237(3):e13916.
 34. O S-A, N O, Å A-S, A W. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1).
 35. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32(5):834-838.
 36. Lai S-W, Muo C-H, Liao K-F, Sung F-C, Chen P-C. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1697-1704.
 37. CJ G, TD K, B C, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk

- for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(9).
38. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2008;40(1):78-82.
 39. Kanth VR, Reddy DN. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):427-437.
 40. Xin L, He Y-X, Zhu X-F, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience with 100 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13(6):642-648.
 41. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252-1261.
 42. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1972-1981.
 43. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut.* 1995;37(4):565-567.
 44. Cupo P. Clinical update on scorpion envenoming. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(6):642-649.
 45. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Berglund G, Borgstrom A. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2008;8(1):63-70.
 46. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2115-2118.
 47. DM P, W S, P K. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13(4).
 48. RA W, DA I. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;19(3).

49. Castillo CF, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med*. 1991;325(6):382-387.
50. Cocota I, Badea R, Scridon T, Dumitrascu DL. Ischemic acute pancreatitis with pancreatic pseudocyst in a patient with abdominal aortic aneurysm and generalized atheromatosis - case report. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:35.
51. NY J, RA M, F F, et al. An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTFR Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(8).
52. VS S, ST C, JE C. Severe acute pancreatitis. *JAMA*. 2004;291(23).
53. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*. 2007;13(38):5043-5051.
54. Banks PA, Freeman ML, Fass R, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379-2400.
55. Kashiwagi R, Shimamura Y, Imamura K. Uncommon etiology of Cullen's sign and Grey Turner sign. *J Gen Fam Med*. 2022;23(4):282-283.
56. F M, M C. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med*. 2005;353(13).
57. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(3):413-417.
58. Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, Malkočević DZ, Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol*. 2023;29(18):2747-2763.
59. PA B, TL B, C D, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1).
60. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans,

- Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg.* 2002;26(5):612-619.
61. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(12):2134-2139.
 62. Treacy J, Williams A, Bais R, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg.* 2001;71(10):577-582.
 63. Huang Q-L, Qian Z-X, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(102-103):1295-1299.
 64. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl:S15-39.
 65. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol.* 1999;25(3):195-210.
 66. Block S, Maier W, Bittner R, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. *Gut.* 1986;27(9):1035-1042.
 67. Arvanitakis M, Delhay M, Maertelaere V De, et al. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2004;126(3):715-723.
 68. Taylor ACF, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond P V. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(1):17-22.
 69. Štimac D, Miletić D, Radić M, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):997-1004.

70. Karakan T, Cindoruk M, Alagozlu H, Ergun M, Dumlu S, Unal S. EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(2):244-252.
71. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;2015(2).
72. Guidelines WGIAP. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
73. Bernardinis M De, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med.* 1999;27(10):2272-2283.
74. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008;57(12):1698-1703.
75. Gliem N, Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, Neesse A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion.* 2021;102(4):503-507.
76. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1254-1263.
77. FL F, DP B, A B, C M, JL V. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14).
78. Easler J, Muddana V, Furlan A, et al. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):854-862.
79. A.Papadakis SJMM. 2020 *Current Tıbbi Tanı ve Tedavi* . 59th ed. (Papadakis

MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds.); 2021.

80. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2002;2(2):104-107.
81. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, et al. Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2287-2292.
82. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8).
83. Lee A, Ko C, Buitrago C, et al. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2021;160(3):955-957.e4.
84. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(3):816-820.
85. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut*. 1988;29(10):1402-1407.
86. Li J, Xue G-J, Liu Y-L, et al. Early Oral Refeeding Wisdom in Patients With Mild Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(1):88-91.
87. Yan H, Bu P. Non-coding RNA in cancer. *Essays Biochem*. 2021;65(4):625-639.
88. Jarroux J, Morillon A, Pinskaya M. History, Discovery, and Classification of lncRNAs. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1008:1-46.
89. Joshi M, Rajender S. Long non-coding RNAs (lncRNAs) in spermatogenesis and male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2020 181. 2020;18(1):1-18.
90. Archer K, Broskova Z, Bayoumi AS, et al. Long Non-Coding RNAs as Master

- Regulators in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):23651.
91. Yoshino Y, Dwivedi Y. Non-Coding RNAs in Psychiatric Disorders and Suicidal Behavior. *Front Psychiatry.* 2020;11:543893.
 92. Khandelwal A, Bacolla A, Vasquez KM, Jain A. Long non-coding RNA: A new paradigm for lung cancer. *Mol Carcinog.* 2015;54(11):1235-1251.
 93. Lu T, Wang Y, Chen D, Liu J, Jiao W. Potential clinical application of lncRNAs in non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:8045-8052.
 94. Li J, Xuan Z, Liu C. Long Non-Coding RNAs and Complex Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2013;14(9):18790.
 95. W Z, X G, J T. The long non-coding RNA landscape in triple-negative breast cancer. *Cell Prolif.* 2021;54(2).
 96. L B, M R-G, D G. Long Noncoding RNAs as Biomarkers in Cancer. *Dis Markers.* 2017;2017.
 97. Özgür E, Ferhatoğlu F, Sen F, Saip P, Gezer U. Circulating lncRNA H19 may be a useful marker of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Biomark.* 2020;27(1):11-17.
 98. BaoJun L, Lai H, YuanXin S, BaoJun L, Lai H, YuanXin S. Expression of long non-coding RNA H19 in serum in patients with acute pancreatitis and its clinical significance. *J Clin Hepatol* 2017, Vol 33, Issue 3, Pages 492-496. 2017;33(3):492-496.
 99. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the “laws” of statistics. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2010;15(5):625-632.
 100. Sharma S, Weissman S, Aburayyan K, et al. Sex differences in outcomes of acute pancreatitis: Findings from a nationwide analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(3):280-286.
 101. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int*

J Surg. 2015;23:68-74.

102. Ghiță AI, Pahomeanu MR, Negreanu L. Epidemiological trends in acute pancreatitis: A retrospective cohort in a tertiary center over a seven year period. *World J Methodol.* 2023;13(3):118-126.
103. Ke L, Zhou J, Mao W, et al. Immune enhancement in patients with predicted severe acute necrotising pancreatitis: a multicentre double-blind randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(7):899-909.
104. Bedel C, Korkut M, Selvi F. New markers in predicting the severity of acute pancreatitis in the emergency department: Immature granulocyte count and percentage. *J Postgrad Med.* 2021;67(1):7.
105. ERTAŞ H, DURAN C, KESKİN M, GÜNEY İ. Akut Pankreatit Tanılı Hastaların Klinik Ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi. *Ege Tıp Bilim Derg.* 2018;1(3):97-102.
106. Kiyak M, Tanoglu A. Comparison of the Efficacy of Balthazar Score and C-Reactive Protein-Albumin Ratio for Determination of Acute Pancreatitis Severity. *Curr Heal Sci J.* 2022;48(1):81-87.
107. Sargent S. Pathophysiology, diagnosis and management of acute pancreatitis. *Br J Nurs.* 2006;15(18):999-1005.
108. Tamer A, Yaylaci S, Demirsoy H, et al. Retrospective Analyses Of The Acute Pancreatitis. *Sak Med J.* 2011;1(1).
109. Gulen B, Dur A, Serinken M, Karcioğlu O, Sonmez E. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turkish J Gastroenterol.* 2016;27(2):192-196.
110. Yang AL. Epidemiology of Alcohol-Related Liver and Pancreatic Disease in the United States. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):649.
111. Bischof MCM, Stadelmann MIE, Janett S, et al. Valproic Acid-Associated Acute Pancreatitis: Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 2023;12(18):6044.

112. Sharko A, Samuel S, Jain N. Acute Pancreatitis Induced by Linagliptin: A Rare but Dangerous Side Effect. *Cureus*. March 2021.
113. Mosquera JE, Torres N, Restrepo J, Ruz-Pau C, Suryanarayanan S. Linagliptin-Induced Pancreatitis. *AACE Clin Case Reports*. 2020;6(1):e37-e39.
114. Gidda H, Singh I, Mohamed A, Nashed B. Mild Pancreatitis Induced by Linagliptin Revealed by a Medication Review. *Cureus*. March 2023.
115. Mungan Z, Attila T, Unal Kabaoglu Z, Vural M. Vildagliptin-induced acute pancreatitis without enzyme elevation. *Turkish J Gastroenterol*. 2017;28(6):514-517.
116. Abu Hilal M, Armstrong T. The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis. *Obes Surg*. 2008;18(3):326-328.
117. Popa CC, Badiu DC, Rusu OC, Grigorean VT, Neagu SI, Strugaru CR. Mortality prognostic factors in acute pancreatitis. *J Med Life*. 2016;9(4):413-418.
118. Farkas N, Hanák L, Mikó A, et al. A Multicenter, International Cohort Analysis of 1435 Cases to Support Clinical Trial Design in Acute Pancreatitis. *Front Physiol*. 2019;10.
119. Kong W, He Y, Bao H, Zhang W, Wang X. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2020;2020:1-9.
120. Suppiah A, Malde D, Arab T, et al. The Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(4):675-681.
121. Cifci M, Halhalli HC. The Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios With Hospital Stays and Mortality in the Emergency Department. *Cureus*. December 2020.
122. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, et al. Predictive value of C-reactive

- protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(4):424-430.
123. Zhao Z, Luo Q, Liu Y, et al. Multi-level integrative analysis of the roles of lncRNAs and differential mRNAs in the progression of chronic pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Genomics*. 2023;24(1):101.
 124. Zhang T, Zhang G, Yang W, et al. Lnc-PFAR facilitates autophagy and exacerbates pancreatic fibrosis by reducing pre-miR-141 maturation in chronic pancreatitis. *Cell Death Dis*. 2021;12(11):996.
 125. Li X, Deng S, Zhu S, et al. Hypoxia-induced lncRNA-NUTF2P3-001 contributes to tumorigenesis of pancreatic cancer by derepressing the miR-3923/KRAS pathway. *Oncotarget*. 2016;7(5):6000-6014.
 126. Liu Y, Feng W, Liu W, et al. Circulating lncRNA ABHD11-AS1 serves as a biomarker for early pancreatic cancer diagnosis. *J Cancer*. 2019;10(16):3746-3756.
 127. Wang Y, Li Z, Zheng S, et al. Expression profile of long non-coding RNAs in pancreatic cancer and their clinical significance as biomarkers. *Oncotarget*. 2015;6(34):35684-35698.
 128. Li D-D. Linc00675 is a novel marker of short survival and recurrence in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9348.
 129. Song G, Zhou J, Song R, et al. Long noncoding RNA H19 regulates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in rats with severe acute pancreatitis by sponging miR-138-5p and miR-141-3p. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):420.
 130. Sun Y, Gu R, Shen Z, Ye Y. MALAT1 knockdown alleviates myocardial injury in mice with severe acute pancreatitis via the miR-374a/Sp1/Wnt/ β -catenin pathway. *Am J Transl Res*. 2023;15(6):3928-3941.
 131. Gu L, Liu J, Xu D, Lu Y. Reciprocal Feedback Loop of the MALAT1-MicroRNA-194-YAP1 Pathway Regulates Progression of Acute Pancreatitis.

Med Sci Monit. 2019;25:6894-6904.

132. Lai L, Wang G, Xu L, Fu Y. CEBPB promotes gastrointestinal motility dysfunction after severe acute pancreatitis via the MALAT1/CIRBP/ERK axis. *Mol Immunol.* 2023;156:1-9.
133. Liu J, Niu Z, Zhang R, et al. MALAT1 shuttled by extracellular vesicles promotes M1 polarization of macrophages to induce acute pancreatitis via miR-181a-5p/HMGB1 axis. *J Cell Mol Med.* 2021;25(19):9241-9254.
134. Lee J, Cho S-G, Ko S-G, Ahmrad SA, Puga A, Kim K. Regulation of a long noncoding RNA MALAT1 by aryl hydrocarbon receptor in pancreatic cancer cells and tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;532(4):563-569.