

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT OLAN HASTALARIN SERUMUNDA
SİTOKİNLER, BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN VE
OKSİDATİF STRES SEVİYELERİNİN ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oruç ASLAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

ŞANLIURFA

2021

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT OLAN HASTALARIN SERUMUNDA
SİTOKİNLER, BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN VE
OKSİDATİF STRES SEVİYELERİNİN ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Oruç ASLAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 01.03.2019 tarihli ve 19092 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada bilgi ve deneyimlerini aktaran, herkonuda bana yardımcı olan tez danışmanım ve Biyokimya Anabilim Başkanı Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR'a başta olmak üzere, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya, Doç. Dr. Ataman GÖNEL'e, Doç. Dr. Adnan KİRMİT'e; Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR'a; İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Ahmet UYANIKOĞLU'na; Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca en büyük desteğim olan değerli eşim Adile ASLAN'a; Uzmanlık eğitimim boyunca arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım; Uzm. Dr. Mesut YARDİMCİEL, Dr.Melek ALAN, Dr.Ekrem YAMAN'a, Dr. Mevlüt ÜZÜMCÜ'ye; İhtisasım süresince rutin biyokimya laboratuvarlarında birlikte çalıştığım teknisyen arkadaşlarıma; Teşekkürlerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Oruç ASLAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pankreasın Yapısı	2
2.1.1. Pankreasın Anatomisi	2
2.1.2. Pankreasın Embriyolojisi	3
2.1.3. Pankreasın Fizyolojisi	4
2.2. Akut Pankreatitin Epidemiyolojisi	4
2.3. Akut Pankreatitin Etiyolojisi	5
2.3.1. Safra Yolu Hastalığı	6
2.3.2. Alkol	6
2.3.3. Hipertrigliseridemi	6
2.3.4. Genetik	7
2.3.5. İlaç	7
2.3.6. Enfeksiyonlar	7
2.3.7. Travma	7
2.3.8. Post Endoskopik Retrograd Kolanjiyo pankreatografi	8
2.3.9. Hiperkalsemi	8
2.3.10. Pankreasın Anatomik Anormallikleri	8
2.3.11. Vasküler	8
2.3.12. Gebelik	9
2.3.13. Maligniteler	9
2.3.14. Otoimmün Pankreatit	9

2.3.15. İdiyopatik	9
2.4. Tanı	9
2.4.1. Fizik Muayene	10
2.4.2. Laboratuvar Bulguları	10
2.5. Şiddet Değerlendirilmesi	11
2.5.1. Akut Pankreatit Skorunda Başucu Şiddet İndeksi	12
2.5.2. Glasgow Kriterleri	12
2.5.3. Ranson Kriterleri	12
2.5.4. Bilgisayarlı Tomografi Önem Endeksi	13
2.5.5. Atlanta Kriterleri	13
2.5.6. Laboratuvar Bulguları	13
2.6. Tedavi	14
2.7. Sitokinler, Biyokimyasal Parametreler ve Oksidatif Stres Seviyeleri	15
2.7.1. Tümör Nekrozis Alfa	15
2.7.2. İnterlökin-1	16
2.7.3. İnterlökin-6	18
2.7.4. İnterlökin-10	20
2.7.5. İnterlökin-21	21
2.7.6. C-Reaktif Protein	23
2.7.7. Nitrik Oksit	24
2.7.8. Hepsidin ve Demir	26
2.7.9. Aquaporin-1	28
2.7.10. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidatif Stres	29
2.7.11. Bakır	31
2.7.12. Çinko	33
3.MATERYAL VE METOD	36
3.1. Hastaların Toplanması	36
3.2. Çalışma Prensibi	37
3.2.1. TNF A, IL-1, IL-6, IL-10, IL-21, Aquaporin-1, T-AOC, TOS, Hepsidin Çalışma Prensibi	37
3.2.2. NO ve Demir Çalışma Prensibi	39
3.2.2.1. NO Çalışma Prensibi	40
3.2.2.2. Demir Çalışma Prensibi	40
3.2.2.3. Çinko Çalışma Prensibi	40

3.2.2.4. Bakır Çalışma Prensibi	40
3.2.3. CRP Çalışma Prensibi	41
4. BULGULAR	42
4.1. İstatiksel Metodoloji	42
4.2. Bulguların Yorumlanması	45
4.3. Non Parametrik Korelasyonlar	46
4.3.1. Kontrol Grubu Korelasyon Tablosunun Değerlendirilmesi	47
4.3.2. Hasta Grubu Korelasyon Tablosunun Değerlendirilmesi	50
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	80
7. KAYNAKLAR	83
8. EKLER	93
Ek-1: Etik Kurul Kararı	93
Ek-2: Turnittin Raporu	94

Tablo-1: Akut Pankreatit Etiyoloji	5
Tablo-2: Akut pankreatitin şiddetini değerlendirmek için skorlama sistemleri	11
Tablo-3: TNF- α 'nın çeşitli hücreler üzerindeki etkisi	16
Tablo-4: Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı istatistikleri	43
Tablo-5: Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı istatistikleri	44
Tablo-6: Kontrol Grubu Parametrelerinin Korelasyon	47
Tablo-7: Hasta Grubu Parametrelerinin Korelasyon	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Pankreasın arteriyel kaynağı ve venöz drenajı

3

Şekil-2:Gen-hastalık ilişkisi ağı

26



Grafik-2: IL-1,IL-6,IL-10,IL-21, TNF-a,CRP, NO Grafiği	52
Grafik-2: Hepcidin, Aquaporin-1, TAS, TOS, OSI, Bakır, Çinko, Demir Grafiği	53
Grafik-3: Hepcidin ile TAS, TOS, OSI Grafiği	54
Grafik-4: Hepcidin ile Zn Grafiği	54
Grafik-5: Hepcidin ile Cu grafiği	55
Grafik-6: Hepcidin ile Fe grafiği	55
Grafik-7: Aquaporin-1 İle TAS, TOS, OSI Grafiği	56
Grafik-8: Zn ile TAS, TOS, OSI Grafiği	56
Grafik-9: Cu ile TAS, TOS, OSI Grafiği	57
Grafik-30: Fe ile TAS, TOS, OSI Grafiği	57
Grafik-41: CRP ile TAS, TOS, OSI Grafiği	58
Grafik-52: Hepcidin ile CRP Grafiği	58
Grafik-63: CRP ile Aquaporin-1 Grafiği	59
Grafik-74: CRP ile Zn Grafiği	59
Grafik-85: CRP ile Cu Grafiği	60
Grafik-96: CRP ile Fe grafiği	60

KISALTMALAR

AİDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
AİP	: Otoimmün Pankreatit
AQP-1	: Aquaporin-1
AP	: Akut Pankreatit
APACHE-II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II
AST	:Aspartataminotransferaz
BİSAP	: Akut pankreatitin şiddetinde yatak başı indeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
CAT	: Katalaz
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör Gen
c-GMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CRC	: Kolorektal Kanser
CRP	: C- Reaktif Protein
CTSI	: Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
Cu	: Bakır
CVD	: Kardiyovasküler Hastalık
DNAz	: Deoksiribonükleaz
ELAM-1	: Endotel Lökosit Adezyon Molekülü 1
ELISA	:Enzim Bağlı İmmunsorbent Testi
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ERCP	: Post Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatikografi
Fe	: Demir
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
HRP	: Yaban Turpu Peroksidaz
IgG4	: İmmünoglobulin G4
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IL-10	: İnterlökin-10

IL-21	: İnterlökün-21SAYFA NO
IL-33	: İnterlökün-33
IPMN	: İntra Duktal Papiller Müsinöz Neoplazi
IRIDA	: Demire Dirençli Demir Eksikliği Anemisi
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
NaCl	: Sodyum Klorür
NK	: Naturel Killer
NO	: Nitrik Oksit
NO	: Nitrik Oksit Sentaz
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PP	: Pankreas Polipeptiti
PTM	: Translasyon Sonrası Modifikasyon
PRSS1	: Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları
RA	: Romatoid Artrit
RNAse	: Rinonükleaz
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sistemi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
SOD	: Süperoksit Dismutaz
STAT3	: Transkripsiyon 3 Aktivasyonu
T-AOC	: Total Antioksidan Kapasite
Th1	: Yardımcı T Hücresi 1
Th2	: Yardımcı T Hücresi 2
Th17	: Yardımcı T Hücresi 17
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF A	: Tümör Nekrozis Faktör A
TOS	: Total Oksidatif Stres
UV	: Ultraviyole
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri
Zn	: Çinko

ÖZET

Akut Pankreatit Olan Hastaların Serumunda Sitokinler, Biyokimyasal Parametrelerin ve Oksidatif Stres Seviyelerinin Çalışması

Dr. Oruç ASLAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Akut pankreatit insidansında dünya çapında bir artış olmuştur. AP acil tedavi gerektiren, morbidite ve mortalite ile ilişkili önemli gastrointestinal sistem bozukluklarından biridir. Patogeneze ve hastalığın seyrinde sitokinlerin, oksidatif stresin ve diğer biyokimyasal parametrelerin rolünün araştırılması, hastalık sürecinin ve terapötik değerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Bu çalışmada serum sitokin düzeyleri (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-21, NO, CRP), biyokimyasal parametreler (Aquaporin-1, Hepsidin, Fe, Zn, Cu) ve akut hastalarda oksidatif stres parametreleri (TAS, TOS, OSI) belirlendi. Çalışılan parametreler arasındaki korelasyon tartışıldı.

Bulgular: Akut pankreatitli hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, çalışılan tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). İstatistiksel analiz için Mann Whitney U testi kullanıldı. Farklı parametreler arasındaki ilişkideki veriler Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Elde edilen negatif ve pozitif korelasyonlar, akut pankreatit ile ilgili daha önceki çalışmalara benzer bulundu.

Bulgular: Çalışmamızda AP hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ancak IL-1 ($p > 0.05$) anlamsız bulundu. Bundan dolayı parametrik olmayan bir test (nonparametrik) olan Mann Whitney U testi, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için uygun bulunmuştur. Parametreler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Parametrelerdeki negatif ve pozitif korelasyonlar AP'deki benzer çalışmalara yakın sonuçlar vermiştir.

Sonuç: Akut pankreatitin patofizyolojik süreçlerinde proinflamatuvar ve düzenleyici sitokinler önemli bir role sahiptir. Akut pankreatit tanısında birlikte ele alındığında yardımcı

olabilecek aquaporin-1, hepsidin, lipaz ve amilaz gibi oksidatif stres parametrelerinde ve önemli biyokimyasal parametrelerde belirgin artış vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, sitokin, oksidatif stres, diğer bazı biyokimyasal parametreler



ABSTRACT

Investigation of cytokines, Biochemical Parameters, and Oxidative Stress Levels in Serum of Patients with Acute Pancreatitis

Oruç ASLAN, MD

Specialty Thesis, Department of Medical Biochemistry

Objective: There has been an increase in the incidence of acute pancreatitis worldwide. It is one of common disorders of the gastrointestinal tract associated with significant morbidity and mortality requiring emergency treatment. The investigation of the role of cytokines, oxidative stress and other biochemical parameters in the pathogenesis and course of disease may contribute to in better understanding the disease process and therapeutic value. In this study, serum levels of cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-21, NO, CRP), biochemical parameters (Aquaporin-1, Hepcidin, Fe, Zn, Cu) and oxidative stress parameters (TAS, TOS, OSI) were determined in patients with acute. Correlation between studied parameters were discussed.

Materials and Methods: From March 1, 2019 to March 1, 2020, patients with acute pancreatitis admitted to Harran University Medical Faculty Internal Medicine Department were enrolled in this study. The mean age of the patient group in our study was 55.00 ± 22.37 years, the mean value of amylase was 811.23 ± 742.64 U/L, and the mean value of lipase was 1404.69 ± 1900.99 U/L. The mean age of the control group in our study was 46.43 ± 13.51 , the mean value of amylase was 77.70 ± 32.53 U/L, and the mean value of lipase was 87.60 ± 37.27 U / L. In our study, serum levels of IL-1, IL-6, IL-10, IL-21, TNF- α , T-AOC, TOS, aquaporin-1 and hepcidin were determined by ELISA method while serum levels of NO, iron, zinc and copper were determined by spectrophotometric method. CRP was measured using the immunoturbidimetric method.

Results: In comparing acute pancreatitis patient and control groups, all studied parameters were found to be statistically significant ($p < 0.05$). For statistical analysis, the Mann Whitney U test is used. The data in the relationship between different parameters. Were analysed by Spearman correlation coefficient. The obtained negative and positive correlations were found to be similar to previous studies on acute pancreatitis.

Conclusion: Proinflammatory cytokines and a regulatory cytokine has an important role in pathophysiological processes of acute pancreatitis. Taken together, in acute pancreatitis. There is

marked increase in oxidative stress parameters and important biochemical parameters such as aquaporin-1, hepcidin, lipase, and amylase which may be helpful in diagnosis of acute pancreatitis.

Keywords: Acute pancreatitis, cytokine, oxidative stress, some other biochemical parameters



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, tahmin edilemeyen ve potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. Prognoz, esas olarak organ yetmezliğinin gelişmesine ve ikincil pankreas veya peripankreatik nekroz enfeksiyonuna bağlıdır. Son 10 yılda, akut pankreatit tedavisi multidisipliner, özel ve minimal invaziv bir yaklaşıma doğru ilerledi. Tedavi ve kritik bakımdaki gelişmelere rağmen, şiddetli akut pankreatit hala yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir (1).

Akut pankreatit, yüksek gelirli ülkelerde yüksek insidansla, hastaneye akut başvuru gerektiren en yaygın gastrointestinal hastalıktır. Hastalık, lokal ve sistemik bir enflamatuvar yanıt ile karakterizedir ve değişen bir klinik seyir gösterir. Çoğu hasta, kendi kendini sınırlayan ve genellikle 1 hafta içinde düzelen hafif akut pankreatit ile başvurur. Hastaların yaklaşık% 20'si orta veya şiddetli akut pankreatit geliştirir, bir kısmı da pankreatik veya peripankreatik doku veya organ yetmezliği ile kendini gösterir (1).

Akut pankreatit (AP), gastrointestinal sistemin en sık görülen hastalıklarından biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında 390940 akut pankreatit hastası tedavi gördü. Akut pankreatit gastrointestinal hastalıkların hastanede yatışlarının en sık nedenlerinden biridir. Ayrıca yıllık insidansın zamanla daha da artması öngörülmektedir (2-4). Buna rağmen gastroenterolojideki son gelişmeler mortalite ve morbiditede önemli ölçüde azalmayı sağlamıştır (3,4).

Akut pankreatit tedavisi son 10 yılda önemli değişikliklere uğradı. Enfekte pankreas ve peripankreatik nekroz için minimal invaziv; endoskopik, radyolojik ve cerrahi müdahaleleri içeren multidisipliner, özel bir yaklaşımın getirilmesi ve kritik hastalara bakımdaki gelişmeler hem morbiditeyi hem de ölüm oranlarını azaltmıştır (5).

Bu çalışmamızda Akut Pankreatit olan hastalarda bazı sitokin (TNF A,IL-1,IL-6,IL-10,IL-21,NO,CRP),biyokimyasal parametreler (Aquaporin-1,HepcidinFe,Zn,Cu) ve oksidatif stres seviyelerine (TAS,TOS,OSI) baktık.Amacımız bu hastalarda bu parametrelere bakarak hastalığın etyolojisine neden olabilecek parametrelere ve bunun sonucunda tedaviye yönelik çalışmalara katkı verebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreasın Yapısı

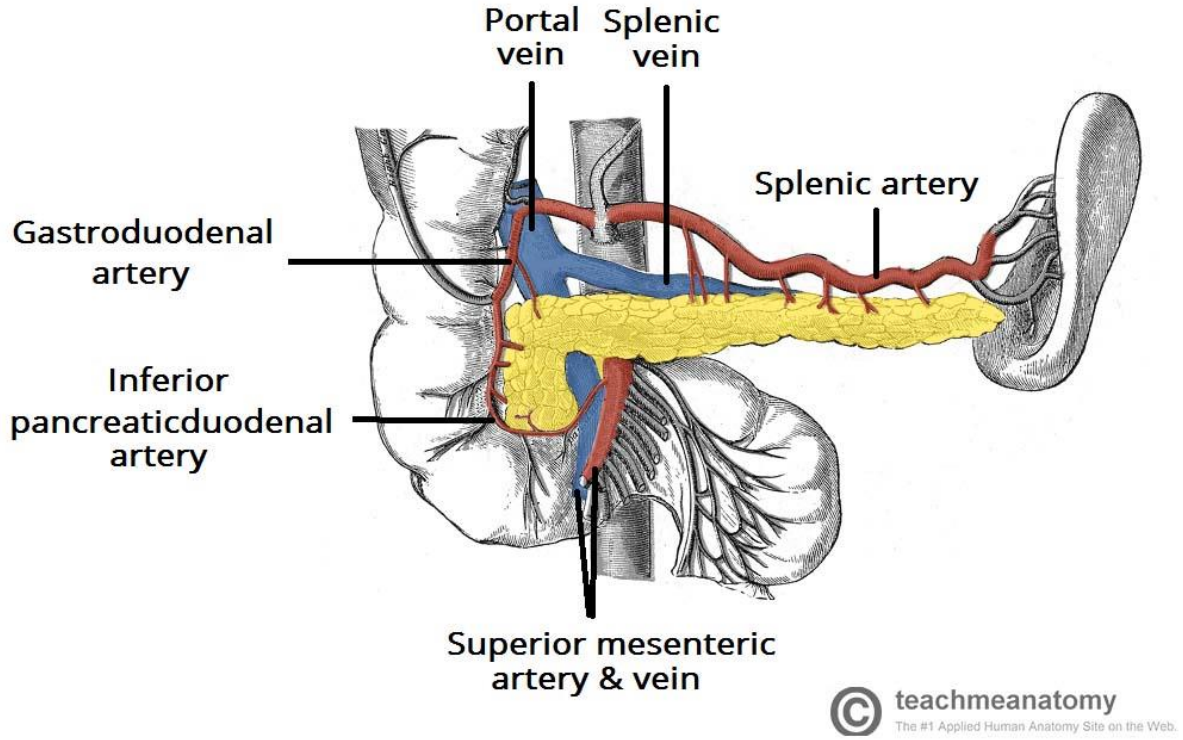
2.1.1. Pankreasın Anatomisi

Pankreas, gebeliğin 4.Haftasında ön barsaktan ventral ve dorsal olarak iki tomurcuk halinde meydana gelmektedir. Ventral pankreas kısmı, safra kanalı ile beraber oluşurken, ventral pankreas kanalı Papilla vateriden duodenuma varmadan önce ana safra kanalı ile birleşir. Akabinde duodenum dönme hareketi yaptıkça pankreas sola doğru kayar. Erişkinlerde pankreasın kuyruk kısmı ve processus incinatusu ön pankreastan meydana gelmektedir. Arka pankreas ise pankreas kanalının büyük kısmını oluşturarak ön pankreas kısmı ile birleşir ve Wirsung kanalını husule getirirler. Az bir kısmı aksesuar kanal (Santorini) olarak kalmaktadır. Pankreas, batin yukarısında retroperitoneal olarak horizontal ince şekilde uzanan bir organdır. Erişkinlerde 75-100 gr ağırlığında, 12-15 cm ölçülerinde ve kahverengimsi renkte bir bezdir. Unsinat proçes ile beraber baş, boyun, gövde ve kuyruk kısmı olmak üzere 4 kısımdan terkip edilmiştir. Baş kısmı 2. lomber vertebra (L2) seviyesinde olup, gövde L1 seviyesinde seyretmektedir. Arka yüzü abdominal aorta, sol böbreküstü bezi, böbrek, sol renal arter ve ven, lienal arter ve venle komşuluk yapmaktadır. Pankreas kuyruğu ise 12. torakal vertebra (T12) seviyesinde seyreder ve genellikle uç kısmı lienal girişte sonlanmaktadır (6).

Pankreas bezinin dökülmesi için iki kanal vardır. Bunlardan birincisi Wirsung kanalıdır. Wirsung kanalı pankreasın kuyruk bölümünden başlar ve bütün pankreasın içinden seyredip papilla vateri ile duodenuma açılmaktadır. Erişkinlerin %70'inde Wirsung kanalı pankreas başının hemen arkasında ductus koledocus ile birleşerek birleşik kanal olarak duodenuma dökülürken, %30 vakada ductus pankreaticus minör (Santorini) kanalı bulunmaktadır. Bunlardan ikincisi olan Santorini kanalı ya Wirsung kanalı ile pankreas içinde birleşir ya da papilla Vateri'nin yaklaşık 2-2,5 cm yukarısından duodenuma açılmaktadır (6).

Pankreas, splenik arterin pankreas dalları tarafından beslenir. Baş ek olarak, sırasıyla gastroduodenal (çölyak dalından) ve superior mezenterik arterin dalları olan üst ve alt pankreatikoduodenal arterler tarafından beslenir (7).

Pankreas başının venöz drenajı, hepatik portal venin üst mezenterik dallarına yapılır. Pankreasın geri kalanını boşaltan pankreas damarları bunu dalak damarı yoluyla yapar(7).



Şekil-1: Pankreasın arteriyel kaynağı ve venöz drenajı (8)

Pankreas, arteriyel damarları takip eden lenfatik damarlar tarafından boşaltılır. Lenfatik drenaj pankreaticosplenal lenf düğümleri ve pilorik lenf düğümleri olan üst mezenterik ve çölyak lenf düğümleri içine doğru olur(7).

2.1.2. Pankreasın Embriyolojisi

İki endodermal tomurcuk, beşinci embriyonik haftada ilkel pankreas dokusu yapar. Küçük bir ventral tomurcuk hepatik divertikülden çıkıntı yapar ve pankreas başı ve unsinat proçesi oluşturur. Daha büyük bir dorsal tomurcuk, ön bağırsak endoderminden kaynaklanır ve pankreas boynu, gövdesi ve kuyruğu haline gelir. Altıncı haftada, dorsal tomurcuk, pankreas kuyruğunun intraperitoneal olduğu dorsal mezenterine girene kadar yana doğru büyür. Embriyonik bağırsaktaki gelişimsel faktörler ventral tomurcuğu yeniden konumlandırır ve uterusunda yedinci haftada dorsal tomurcukla birleşmeye izin verir. Hepatik divertikül ve ön bağırsak tüpü büyüdükçe, ventral

tomurcuk ve ortak safra kanalı, ilkel duodenum etrafında saat yönünün tersine dorsal pozisyona çekilir. Orada pankreas tomurcukları tek bir organ olarak birleşir ve ortak safra kanalı ve duodenum ile bütünleşir. Yaklaşık 33. gebelik gününde, dorsal tomurcuk, ekzokrin salgıları işlemekten sorumlu asiner, duktal sistem haline gelen mikroskobik bir lümen ağı geliştirir. Sırt pankreas organın büyük kısmını oluştursa da, bununla ilişkili kanal Santorini'nin aksesuar pankreas kanalı haline gelir. Tersine, daha küçük ventral pankreastan gelen kanal, Wirsung'un ana pankreas kanalı haline gelir. Her iki kanal da yedinci intrauterin haftada birleşir. Doğumdan sonra, ekzokrin sıvıları tercihen ana pankreas kanalından akar çünkü aksesuar kanalın ana kanalla birleşmesine uzak olan kısmı çoğu insanda daralır veya tıkanır(8,9).

2.1.3. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas, tek bir anatomik yapıya entegre edilmiş iki bölümden oluşur. Pankreasın ekzokrin bileşeni su, bikarbonat iyonları (alkali reaksiyonunu belirleyen) ve tripsinojen, kimotripsinojen dahil çeşitli enzimler içeren pankreas salgısını (günde yaklaşık 1200-1500 ml salgılar.(Karboksiptidazlar, elastaz, lipaz, fosfolipaz A, amilaz, DNaz ve RNase). Pankreas sıvısı, pankreas kanalı (kanalları) yoluyla duodenuma salgılanır(8).

Endokrin komponent, en az beş çeşit hormon üreten beş tip hücreden meydana gelir. Alfa hücreleri glukagon salgılar, beta hücreleri insülin salgılar, delta hücreleri somatostatin salgılar, PP (gama) hücreleri pankreas polipeptidi salgılar ve epsilon hücreleri ghrelin salgılar. Üretilen hormonlar kan dolaşımı vesilesiyle gidecekleri organ ve dokulara taşınır. Küçük endokrin hücre kümeleri ilk başta Langerhans tarafından bulunmuştur. Bugün, pankreasın endokrin kısmına geleneksel olarak Langerhans adacıkları denir. Adacıkların çoğu küreseldir; bununla birlikte düz veya uzun da olabilirler. Çapları 50 ila 500 µm arasındadır ve 100–200 µm ölçülerindeki adacıklar hacmin büyük kısmına katkıda bulunurlar(10). En fazla sayıda adacık vücutta ve pankreasın kuyruğunda bulunur. Bir insanın pankreasında, pankreas kütlesinin % 1-2'sini oluşturan yaklaşık 1 milyon adacık vardır(8).

2.2.Akut Pankreatit Epidemiyoloji

Yıllık AP insidansı 10000 kişi başına 1.59-3.64 arasında seyretmektedir. Hastalığın yaygınlığının artması gelecekte sağlık sektöründe bu hastalığa daha çok kaynak oluşturacağını düşündürmektedir(3,4). Sağlık hizmetlerine erişimdekolaylığa, görüntüleme yöntemlerinin ve

tedavi çeşitliliklerinin artmasına rağmen, AP önemli morbiditeye sahip olmaya devam etmekte ve ölüm oranı halen çok yüksek seviyede (hafif AP'de %1.5 ağır AP'de %5-17) seyretmektedir (3).

AP'nin en yaygın üç nedeni, safra taşı, alkol ve idiyopatik sebeplerdir. Bu üç neden AP vakalarının çoğunluğunu teşkil eder (3,11,12). Bilyer nedenler vakaların %28-38'ini, alkole bağlı nedenler vakaların %19-41'ini oluşturur (11,12).

Yapılan istatistikler, cinsiyet ve ırkın AP'yle önemli bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. AP siyahlarda beyazlara göre daha sık görülmektedir. Ayrıca alkol kullanımına bağlı olarak erkeklerde daha sık görülmektedir. Kadınların safra ile ilişkili pankreatite sahip olma olasılığı erkeklere göre daha yüksektir. Erkeklerin alkole bağlı pankreatit olma riski kadınlara göre daha fazladır. AP insidansındaki artış en çok 35 yaş altı kadınlarda ve erkeklerde görülmüştür(3).

2.3. Akut Pankreatit Etiyoloji

Tablo-1: Akut Pankreatit Etiyolojisi (15)

Etiyoloji	İnsidans
Safra taşı	% 28 -% 38
Alkol	% 19 -% 41
Hipertrigliseridemi	% 1-% 4
İdiyopatik	% 10-% 40
İlaçlar	% 2-% 4,8
Travma	% 1
Enfeksiyonlar	
ERCP sonrası	
Vasküler	
Genetik	

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

AP, çoğunlukla diğer organların fonksiyonunu bozabilen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile bağlantılı pankreasın iltihaplanmasıdır. AP'nin etiyolojisi, vakaların % 75-85'inde kolaylıkla tanımlanabilir. AP nin değerlendirilmesi, semptomlara yönelik ayrıntılı bir geçmişle başlamalıdır(11).

Değerlendirme için, safra taşları, alkol kullanımı, hipertrigliseridemi veya hiperkalsemi, ailede pankreas hastalığı, reçeteli / reçetesiz ilaç kullanımı, travma öyküsü ve otoimmün hastalık varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın serum amilaz ve lipaz düzeyi kontrol edilmelidir. Biyokimyasal parametreler (bilirubin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve alkalın fosfataz),safra

taşı için abdominal USG bakılmalıdır. Mümkin oldukça invaziv değerlendirilmeden kaçınılmalıdır (13,14).

2.3.1. Safra Yolu hastalığı

Safra taşı AP'nin en yaygın nedenidir ve tüm AP vakalarının% 28-38'i olduğu tahmin edilmektedir. Safra taşı kaynaklı pankreatit, duodenal ampulla'ya düşen taşların neden olduğu, artmış kanal basıncına ve pankreas tarafından salgılanan sindirim enzimlerinin düzensiz salgılanmasına yol açan kanal tıkanıklığından kaynaklanır. Bu tıkanıklık duodenal ampulla'da bulunan taş, Oddi sfinkterinin kasılmasına veya fibrozisine bağlı olabilir(11,12).

2.3.2. Alkol

Alkolik pankreatit, AP'nin en sık ikinci nedenidir. Tüm AP vakalarının %19-41'ini oluşturur. Alkolün sık kullanımı ile pankreatit arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır, ancak alkolü sık kullanan hastaların çoğunun pankreatit geliştirmediği bilinmektedir. Ek olarak, akut alkolik pankreatit ile başvuran hastaların üçte ikisinde kronik pankreatit gelişmiştir. Alkolle ilgili AP vakalarının yaklaşık % 8'inde, pankreas salgılayan tripsin inhibitör geninde (SPINK1) mutasyonlar görülmüştür(12).

2.3.3. Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit, nadir bir AP nedenidir ve vakaların % 1-4'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (16,17). Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatitte aşırı trigliseridden zengin lipoproteinlerin hidrolizinden dolayı, pankreasın vasküler endotelyumuna ve asiner hücrelerine zarar veren yüksek konsantrasyonda serbest yağ asitleri açığa çıkartılır. Bu durum, toksisite ile birlikte devam eden iskemik ve asidik bir ortama neden olur (17). Kistik fibroz transmembran iletkenliği ile ilişkili spesifik genler (CFTR) ve tümör nekroz faktörünün (TNF) hipertrigliseridemiye sekonder AP için risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Geçmişte alkol kullanımı olmayan ve görüntülemenin safra patolojisini göstermediği AP'li tüm hastalarda trigliserid düzeyinin kontrol edilmesi önerilir (16).

2.3.4. Genetik

AP'nin meydana gelmesi ile birkaç genetik mutasyon ilişkilendirilmiştir. Spesifik kistik fibroz geni (CFTR) genotiplerinin AP ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ve en yüksek riskin hafif fenotipik genotiplerde görüldüğü gösterilmiştir(18). Kalıtsal pankreatit, katyonik tripsinojen (PRSS1) gen mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır, ancak genellikle kronik pankreatit ile ilişkilidir. Nedeni bilinmeyen AP'li genç hastalarda genetik etiyolojiler göz önünde bulundurulmalıdır(19).

2.3.5. İlaç

İlaça bağlı AP nadir bir durumdur. AP'nin diğer nedenleri ortadan kaldırıldıktan sonra yüksek düzeyde şüphe duyulmalıdır. Rapor edilen AP vakalarının tahmini % 2-4,8'i bazı ilaçlarla ilişkilidir(20). 6-merkaptopürin, sülfonamidler, diüretikler, didanozin, pentamidin, tetrasiklin, azatioprin, östrojen ve steroidler dahil olmak üzere AP'nin olası nedenleri olarak çok çeşitli ilaçlar bildirilmiştir. İlaça bağlı AP'ye sebep olan mekanizmalar arasında immünolojik reaksiyonlar, direkt toksik etki, toksik metabolit, iskemi ve tromboz bulunmaktadır(20).

2.3.6. Enfeksiyonlar

AP ile viral, bakteriyel, fungal ve parazitik dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar ilişkilendirilmiştir. AP'ye neden olduğu bildirilen enfeksiyonlar arasında kabakulak, coxsackie virüsü, hepatit B virüsü, sitomegalovirüs, suçiçeği virüsü, herpes simpleks virüsü, Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella, Aspergillus, Toxoplasma ve Cryptosporidium yer alır. Enfeksiyöz nedenlerden, virüsler AP'nin önde gelen etiyolojisidir (21).

2.3.7. Travma

Pankreasta herhangi bir künt travma AP'ye neden olabilir, ancak bu tanı yüksek bir şüphe olduğunda yapılmalıdır. Pankreas yaralanması insidansı tüm abdominal travmaların%0,2-12'sini oluşturur. Pankreas travmasının çoğunluğu doğrudan travmayla ilişkilidir ve sadece küçük bir kısmı künt travma ile ilişkilidir(22).

2.3.8. Post-endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP)

ERCP işleminden 24 saat sonra serum amilaz seviyesi, normalin üst sınırının üç katına kadar çıkan vakalar bildirilmiştir(23). ERCP işlemlerinin %1,3-4,3'ünde AP gelişmiştir. ERCP sonrası AP için en yaygın risk faktörleri genç yaş, kadın cinsiyeti, Oddi disfonksiyonu sfinkter öyküsü, pankreas kanalı opasifikasyonu, kolanjit ve duodenal perforasyondur (24).

2.3.9. Hiperkalsemi

Yüksek kalsiyum seviyeleri de AP ile ilişkilendirilmiştir. Arkasındaki mekanizma, toksisiteye, hücre içi sinyallemede bozulmaya ve hücre hasarına yol açan yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum maruziyetinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, hiperkalsemiye bağlı olduğu düşünülen hiperparatiroidili hastaların% 1.5'inde AP bildirilmiştir(25).

2.3.10. Pankreasın anatomik anormallikleri

Halka pankreas ve pankreas duktal darlığı dahil olmak üzere pankreasın anatomik anormallikleri, AP'nin yanı sıra tekrarlayan AP'nin nadir nedenleri olarak kabul edilir. Ancak AP'nin etiyolojisi tartışmalı olduğundan pankreas divisumunun rolü hala tartışmalıdır (12,26). Pankreas divisumu, hastaların% 14'üne varan oranda görülen yaygın bir varyanttır (27,28). Klinik sonuçlar tartışmalıdır ve şu anda pankreas divisumunun tek başına AP'ye neden olabileceği konusunda bir fikir birliği yoktur(12, 26, 30).

2.3.11.Vasküler

Romatolojik hastalığa sekonder pankreas iskemisi, şoka sekonder iskemi ve ateromatöz embolizasyon da AP'nin nadir nedenleri olarak bildirilmiştir. AP, Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren sendromu, Skleroderma ve Romatoid Artrit dahil çok sayıda romatizmal hastalıkta bildirilmiştir. AP ayrıca, ateromatöz embolizasyona sekonder transabdominal anjiyografik görüntülemelerden 48 saat sonra nadir fakat potansiyel bir olay olarak bildirilmiştir(29).

2.3.12. Gebelik

AP, gebelikte nadiren görülür. Gebelikte görülen AP vakalarına safra kesesi taşları veya idiyopatik nedenlerin sebep olduğu bildirilmiştir(29).

2.3.13. Maligniteler

AP, altta yatan malignitenin bir belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Spesifik olarak intraduktal papiller müsinöz neoplazilerde (IPMN'ler) AP'nin, IPMN teşhisi konan hastaların% 21'nde AP ile birlikte ortaya çıkan bir semptom olduğu bildirilmiştir(31).

2.3.14. Otoimmün pankreatit (AIP)

AIP, IgG4 kolanjiti, tükürük bezi bozuklukları, mediastinal fibroz ve enflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili etiyolojide otoimmün olduğu düşünülen, nadir görülen bir hastalıktır. AP ile başvuran hastalarda, özellikle daha önceden otoimmün hastalık tanısı konulmuşsa AIP düşünülmelidir(32). AIP, iki türe ayrılır - Tip 1 ve 2. Tip 1 AIP, Mayo Clinic tarafından önerilen HISORt kriterlerini karşılayan sistemik IgG4 pozitif bir hastalığın parçasıdır. HISORt kriterleri şunlardan birinin veya daha fazlasının varlığını içerir: tanısal histoloji, bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında karakteristik görüntüleme, yüksek serum IgG4 seviyeleri, diğer organ tutulumu ve / veya semptomların glukokortikoid tedavisine yanıtı. Tip 2 AIP veya idiyopatik kanal merkezli pankreatit, IgG4 pozitif hücrelerin yokluğunda ve sistemik tutulumda granülositik lezyonlarla tanımlanır(32).

2.3.15. İdiyopatik

Tüm AP vakalarının yaklaşık % 10-40'ında idiyopatik veya tanımlanamayan pankreatit nedenleri bildirilmiştir. İdiyopatik pankreatit, genellikle rutin abdominal görüntülemede tespit edilemeyen mikrolitiazise (küçük taşlara) bağlıdır(12).

2.4. Tanı

AP için revize edilmiş Atlanta sınıflandırması, AP tanısının standartlaştırılmasına yardımcı olur.

Sınıflandırma sistemi, pankreatiti aşağıdakilerden herhangi ikisinin varlığı olarak tanımlamıştır.

Hastada mevcut üç kriter: AP ile uyumlu karın ağrısı, serum amilaz ve / veya lipaz seviyelerinin üst sınırın üç katından fazla fazla artması, kesitsel abdominal görüntülemelerde görülen AP'nin normal ve karakteristik bulgularının olmasıdır. AP'de semptomlar hastalığın seyrinde erken başlar ve hastalıktan hemen şüphelenilmelidir. AP ile uyumlu klinik semptom ve özelliklerle başvuran hastalar epigastrik karın ağrısı, bulantı, kusma, arkaya yayılan karın ağrısı ile hastaneye gelirler (hastaların %40-70'inde görülür). Bu ağrı birkaç saate kadar sürebilir. Bulantı, AP'li hastaların yaklaşık %90'ında görülür ve bu birkaç dakika ile birkaç gün arası devam edebilir(13,14,33).

2.4.1. Fizik muayene

Pankreatit, lokal ve uzak pankreas dışı dokulara uzanan pankreasın iltihaplı bir durumudur(34). AP ile ilişkili muayene bulguları büyük ölçüde AP'nin ciddiyetine göre değişir. Hafif hastalığı olan hastalar, palpasyonda karın boyunca çok az hassasiyet, şiddetli hastalığı olan hastalarda palpasyonakadar şiddetli karın ağrısı ve bağırsak seslerinin yokluğu görülür (13,14). Cullen ve Turner işaretleri, hastaların yaklaşık % 3'ünde görülür ve yaklaşık % 37'lik bir ölüm oranıyla ilişkilidir. Bu belirtiler çoğu zaman hemorajik pankreatit ile ilişkilidir, ancak hiçbir belirti hemorajiye özgü değildir. Cullen bulgusu, herhangi bir nedenden kaynaklanan intraperitoneal kanamaya bağlı göbek bölgesinin renginin değişmesidir; en sık nedenlerden biri akut hemorajik pankreatittir. Turner bulgusu, akut hemorajik pankreatit ile ilişkili sol yan tarafta görülen bir renk değişikliğidir (35).

2.4.2. Laboratuvar testleri

İltihaplı dokudan salınan pankreas enzimlerinin (Lipaz ve Amilaz) değerlendirilmesi, AP'nin biyokimyasal tanısının temel taşıdır. (13,14,33,34). Atlanta kriterlerine göre, normalin üst sınırının üç katından daha büyük bir serum amilaz ve / veya serum lipazı olması AP nin tanısı için gereklidir. Pankreatit için spesifik bir tanı testi olmamasına rağmen, lipaz rutin klinik uygulamada amilaza tercih edilir. Tripsinojen aktivasyon peptidi, aktif tripsin üretmek için tripsinojenden ayrılır ve AP'de de görülebilir. Bu hem idrarda hem de serumda ölçülebilir. Bu test klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır. AP'li tüm hastalarda, ilk laboratuvar çalışmalarının bir parçası olarak

tam kan sayımı, temel metabolik panel, karaciğer fonksiyon testleri (KFT'ler), pıhtılaşma faktörleri, C-reaktif protein (CRP) ve albümin bakılmalıdır. Hipoksili hastalarda arteriyel kan gazı bakılmalıdır(13,14).

2.5. Şiddet Değerlendirmesi

AP'li hastaların yaklaşık %15-20'si ciddi hastalık geliştirmesi ve ölüm dahil olası komplikasyonlarla birlikte hastanede uzun süre kalması beklenir(13,14). Bu nedenle, AP'nin şiddetinin belirlenmesi, AP yönetiminde en önemli ilk adımlardan biridir. Uygun tedavilerin seçilmesine, uygun hasta seçiminin sağlanmasına, uygulanabilir tedavilerin başlatılmasına ve komplikasyonlar için hasta riskinin derecelendirilmesine yardımcı olur. Bu durum, şiddetli AP'ye bağlı ölüm olasılığı nedeniyle önemlidir. Tek başına üçüncü basamak merkezlerde AP ile ölüm oranlarının %4,8-9 arasında olduğu ve hastalığın ağır formları dikkate alındığında ölüm oranlarının %13,5'e yükseldiği bildirilmiştir. AP'nin ciddiyetini değerlendirmek için çeşitli yöntemler ve skarlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skarlama sistemleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Aşağıda en sık kullanılan skarlama sistemlerini inceledik:

Tablo -2: Akut pankreatitin şiddetini değerlendirmek için skarlama sistemleri.

Atlanta Revizyonu	Ranson Kriterleri	BİSAP
Hafif akut	24 saatlik girişten sonra	Kabulden sonraki 24 saat içinde
(1)Organ yetmezliğinin olmaması; (2) Lokal komplikasyonların olmaması	55 yaş üstü; WBC> 16000; Kan Şekeri> 200 mg / dL; Serum LDH> 350 IU / L; Serum AST> 250 / L	(1) BUN> 25 mg / dL; (2) Bozulmuş zihinsel durum; (3) Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS); (4) Yaş> 60; (5) Plevral efüzyon varlığı
Orta derecede şiddetli	48 saatlik girişten sonra	
(1)Lokal komplikasyonlar ve / veya (2) geçici organ yetmezliği ^b 48 saatten az	Hematokritte düşüş>% 10; Sıvı Tutulması> 6L; Hipokalsemi <8 mg / dL; Hipoksemi; IV sıvısından sonra BUN'da> 5 mg / dL artış; > 4 mmol / L baz açığı	
Şiddetli	Puana dayalı ölüm oranı	Puana dayalı ölüm oranı
48 saatten uzun süredir kalıcı organ yetmezliği	Puan 0 ila 2:% 0 -% 3; Puan 3 ila 5:% 11 -% 15; 6-11 arası puan:% 40	Puan 0:% 0,1 -% 0,2; Puan 1:% 0,5 -% 0,7; Puan 2:% 1,9 -% 2,1; Puan 3:% 5,3 -% 8,3; Puan 4:% 12,7 -% 19,3; Puan 5:% 22,5 -% 26,7

a) Lokal Komplikasyonlar: İnterstisyel ödematöz pankreatit, nekrotizan pankreatit, pankreas psödokisti, akut nekrotik koleksiyon, duvarlı nekroz ve plevral efüzyon.

b) Organ Yetmezliği: Ana organ sistemlerinin yetersizliği - solunum, kardiyak, renal, hepatik, hematolojik, nörolojik.

WBC: Beyaz kan hücreleri;

LDH: Laktat dehidrojenaz;

AST: Aspartat aminotransferaz;

BUN: Kan üre nitrojeni; **BISAP:** Akut Pankreatitte Başucu Şiddet Endeksi(15).

2.5.1. Akut Pankreatit (BISAP) Skorunda Başucu Şiddet İndeksi

Bu skor, 2008 yılında klinisyenlerin hastaneye yatıştan sonraki ilk 24 saat içinde kullanmaları için mortaliteye dayalı bir tanısal yöntem olarak geliştirilmiştir(84) . Skarlama sistemi 5 parametreyi hesaba katar. Kan üre nitrojeni (BUN)> 25 mg / dL, bozulmuş zihinsel durum, SIRS, 60'dan büyük yaş veya plevral efüzyon(akciğer zarları arasında sıvı birikmesi) varlığı. Mortalitenin en yüksek risk grubunda% 20'den fazla olan grubun olduğu gösterilmiştir. BISAP skorunun tanısal değerinin, pankreas nekrozu ve mortaliteyi belirlemede Ranson ve bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi (CTSI) gibi diğer skarlama sistemlerine benzer olduğu gösterildi. BISAP skorunun değerlendirilmesi kolaydır ve hekimler AP'li tüm hastalarda hastalığın şiddetini değerlendirmek için hesaplanan BISAP skorunun kullanılmasını önermektedir(36).

2.5.2. Glasgow Kriterleri

Bu kriterler aynı zamanda Imrie puanı olarak da bilinir ve Ranson Kriterlerinde kullanılan parametrelerin 8'ini kapsar. Bu kriterler, safra taşı kaynaklı AP'de kullanılmıştır. Bu skarlama 48 saat sonra belirlenmelidir (13,14).

2.5.3. Ranson Kriterleri

Ranson'un kriterleri, AP'nin şiddetini belirlemek için geliştirilen en eski kriterlerden biridir. Skarlama 11 parametreyi değerlendirmeye katar: 5'i başvuru sırasında ölçülürken bunlardan 6'sı kabulden 48 saat sonra ölçülür. Bu skarlama sisteminin kullanım zorluğu, kriterlerin doğru zamanda değerlendirilmesi gerektiği ve sonuçların kabulden 48 saat sonrasına kadar belirlenememesidir. Genellikle, hastanede yatış süresince kriterler tam olarak ölçülemez. Mortalite

riski puanların yükselmesiyle artar. Skoru 3'ten küçük olan hastalarda % 0-3,3'ten büyük veya eşit bir skorda % 11-15 ve skor 6'dan büyük veya eşit olduğunda% 40 olarak bildirilmiştir. Ranson'un kriterlerini rutin klinik uygulamada kullanmak çok meşakkatlidir(37).

2.5.4. Bilgisayarlı Tomografi Önem Endeksi

BT şiddet indeksi, AP'den bir hafta sonra batin ilk BT değerlendirilmesinde görülen peri-pankreatik inflamasyon, flegmon(bakteriyel bir odaktan kaynaklanan enfeksiyonun, deri altı dokuyu ve derindeki fasya tabakalarını takip ederek yaptığı iltihabi durum) ve pankreas nekrozunun derecesinin bir kombinasyonuna dayanır. Bu çalışma, pankreatit (Balthazar skoru) şiddetini derecelendirmek ve ilişkili bir mortalite oranı oluşturmak için geliştirilmiştir. Batin BT değerlendirmesinde nekrozun görülmesi, hastalığın ciddiyetini artırır. Önceki çalışmalarda, yüksek BT şiddet indeksi %92 morbidite ve%17 mortalite ile paralellik gösterirken, düşük BT şiddet indeksi %2 morbidite ve% 0 mortalite ile paralellik göstermiştir(37).

2.5.5. Önem Derecesi için Atlanta Kriterleri ve Revize Edilmiş Atlanta Sınıflandırması

Atlanta kriterleri 1992'de geliştirildi ve organ yetmezliği, lokal komplikasyonlar ve kötü prognostik belirtilere dayanarak AP'nin şiddetini belirlemek için kullanıldı. Kriterler, şok, akciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve gastrointestinal kanama gibi belirli organ yetmezliği olarak tanımlandı. Atlanta kriterleri bunun dışında psödokist, apse veya parankimal nekroz gelişimi olan pankreas komplikasyonlarının belirlenmesine yardımcı oldu. Atlanta Kriterleri daha sonra 2012'de AP'nin şiddetini daha da sınıflandırmak amacıyla değişime uğradı. Revize edilmiş Atlanta Sınıflandırması, AP'yi interstisyel ödemli veya nekrotizan pankreatit olarak ayırır, erken ve geç faz pankreatiti ayırır ve SIRS ile çoklu organ yetmezliğinin önemine değinir. Ayrıca şiddetli AP, 48 saatten fazla devam eden kalıcı organ yetmezliği olarak tanımlanır(33).

2.5.6. Laboratuvar Bulguları

AP'de yüksek olduğu gösterilen interlökin-B, interlökin-6, CRP, prokalsitonin, antitrombin III, substance P gibi çok çeşitli laboratuvar belirteçleri vardır. Ancak, C-reaktif dahil olmak üzere bu belirteçlerden sadece ikisi düzenli olarak kullanılmıştır. Bunlar CRP ve hematokrittir. Yedinci gündeki CRP değerinin hem Ranson hem de Glasgow kriterlerine benzer doğrulukta olduğu

gösterilmiştir. Bu, ciddiyetin değerlendirilmesine yardımcı olmak için yapılacak hızlı ve basit bir testtir. AP'de, organ yetmezliği ve nekrotizan pankreatit için erken bir belirteç olarak hematokritin 44'den fazla olması önemli bir belirteçtir.

Sonuç olarak, başvuru sırasında AP'nin prognozunu kesin olarak tahmin edecek hiçbir sistem veya kriter mevcut değildir. Bununla birlikte, klinik değerlendirme, uygun laboratuvar sonuçları, BISAP ve APACHE II skorlama sistemlerinin kullanımı AP'li hastalarda triyaj, yönetim ve prognoz için önemli bir kılavuz görevi görür. 72 saat sonra batin BT görüntülemesi, hastalığın ciddiyeti hakkında fazladan bilgi üretmeye yardımcı olabilir(24, 25, 90). Hem Amerikan Gastroenteroloji Koleji hem de Uluslararası Pankreatoloji Derneği / Amerikan Pankreas Dernekleri, hastalık şiddetinin tanımlamak için şunları değerlendirmektedir. İleri yaş, herhangi bir eşlik eden hastalık, 30'dan büyük vücut kitle indeksi, plevral efüzyon varlığı, hematokrit > 44 ten fazla olması, BUN > 20 den fazla olması, yüksek kreatinin, SIRS skoru > 1 üstü ve kalıcı organ yetmezliği olmasıdır(24).

2.6. Tedavi

AP de sıvı desteği asıl tedaviyi oluşturur. AP yönetiminde sıvı tedavisi ile ilgili mevcut kılavuzlar gelişmektedir. Bu değişikliklere rağmen, agresif erken sıvı replasmanının önemi ve gerekliliği konusunda fikir birliği sürmektedir(24,25,40). Hastalığa yönelik erken sıvı tedavisinin ağır sepsisli hastalarda ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, fazla sıvı vermenin 24 saat sonra daha kötü sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir(41). Agresif sıvı desteği ihtiyacının hastaneye yatıştan 6 ve 24 saat sonra değerlendirilmesi ve ortalama kan basıncı, idrar çıkışı, BUN'daki değişiklikler ve solunum durumundaki değişikliklere göre tedavinin belirlenmesi gerekir. Son veriler, AP'li hastalarda klinik iyileşmeyi hızlandırmada agresif intravenöz sıvıların önemini ve aynı zamanda ciddi AP'de ilk 24 saat içinde büyük hacimli sıvı replasmanının azalmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir(42,43). Sıvı desteğinin yanı sıra hastanın beslenmesine dikkat edilmeli, gerekirse uygun antibiyotik başlanmalı, safra taşına bağlı gelişmişse ona uygun cerrahi yapılmalı ve alkol kullanan hastalarda alkol bırakılmalıdır(15).

2.7. Sitokinler, Biyokimyasal Parametreler ve Oksidatif Stres Seviyeleri

2.7.1. TNF -Alfa(Tümör Nekrozis Faktör Alfa)

TNF- α , keşfinden bu yana normal fizyoloji, akut enflamasyon, kronik enflamasyon, otoimmün hastalık ve kanserle ilişkili enflamasyondaki rolleri nedeniyle çalışma merkezi olmuştur. Ek olarak, TNF reseptörü 1 (TNFR1) aracılı apoptoz, nekroz (nekroptoz olarak da adlandırılır) ve TNF sinyallemede hayatta kalma, çok sayıda yeni bulguya ve yeni kavramların ortaya çıkmasına yol açarak büyük ilgi çekmiştir. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ayrıca, kaşektin ve endotoksin kaynaklı faktör olarak da adlandırılır. TNFa esas olarak makrofajlar tarafından üretilir(53).

TNF- α , birçok önemli fizyolojik ve patolojik eylem gerçekleştirir. TNF- α , tümör hücresi nekrozuna (hücre şişmesi, organel yıkımı ve son olarak hücre lizisini içeren bir süreç) ve apoptoza (hücre küçülmesini, yoğunlaşmış cisimlerin oluşumunu ve DNA parçalanmasını içeren bir süreç) neden olur. Ayrıca, TNF- α eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalar, TNF- α embriyo gelişimi ve uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve TNF- α bakteriyel ve viral enfeksiyona karşı lenf nodu folikülü ve germinal merkez oluşumuna katkı sağlar ve konak savunması için önemli rol oynar TNF- α 'nın ateşe neden olan endojen bir pirojen(ateş yükseltici) olduğu gösterilmiştir. Düşük dozda TNF- α 'ya kronik maruziyet kaşeksi, zayıflama sendromu ve depresyona neden olabilir(53).

Ek olarak TNF- α , hem akut hem de kronik sistematik enflamatuvar reaksiyonlarda önemli rol oynar. TNF- α sadece kendi sekresyonunu uyarmakla kalmaz, aynı zamanda diğer inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını da uyarır. TNF- α , endotoksin kaynaklı septik şokun hayvan modellerinde ve geç evre akciğer kanseri hastalarında kemoterapiye bağlı septik şokta hayati bir rol üstlenir. TNF- α , romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklarda, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit dahil iltihabi bağırsak hastalıklarında, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus ve sistemik sklerozda önemli bir rol alır(53).

Son olarak, TNF- α , tümör gelişimi, tümör ilerlemesi, invazyon ve metastaz için önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. TNF- α , kanserle ilişkili kronik inflamasyonun önemli bir aracıdır. Uzun süreli aspirin kullanımı TNF- α uyarılmasını azaltır ve insan barsak kanseri

insidansını önemli ölçüde azaltır. Ayrıca TNF- α , insan göğüs, yumurtalık ve böbrek kanserlerinden alınan biyopsi örneklerinde ve ayrıca stromal hücrelerde sıklıkla tespit edilir. Ayrıca TNF- α 'nın asbeste çevresel maruziyete yanıt olarak insan malign mezotelyoma gelişimine aracılık ettiği de açıktır ve asbestin TNF- α yokluğunda patojenik olmadığı gösterilmiştir. Diğer deneysel fare kanser modellerinde, TNF- α 'nın erken evre karaciğer ve cilt kanserini tetiklediğini ve akciğerlere kolon kanseri metastazlarını arttırdığı gösterilmiştir. TNF- α 'nın bu tümör geliştirme etkisi, drosofilada (sirke sineği) da gözlenmiştir. Örneğin, drosofila tümör baskılayıcı Karalama (Scrib) geninin yokluğunda, onkojenik protein Ras, TNF- α 'nın tümör baskılayıcı aktivitesini kapatarak tümörün ilerlemesine ve invazyonuna yol açabilir(54,55).

Tablo-3: TNF - α 'nın çeşitli hücreler üzerindeki etkisi (55).

Hücre tipi	TNF - α etkisi
Makrofajlar	Çoğalmayı artırır, sitokin üretimini artırır
Etkinleştirilmiş T hücresi	Proliferasyonu artırır, interlökin-2 (IL-2) reseptörünü artırır
B hücresi	Çoğalmayı artırır, farklılaşmayı artırır
Sinovyal astar hücresi	Çoğalmayı uyarır, IL-1 sentezini, granülosit monosit-koloni uyarıcı faktör, stromelisin, kollajenaz, prostaglandinleri uyarır
Endotel hücreleri	Hücre içi adezyon molekülü 1, vasküler hücre adezyon molekülü 1, endotel lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1), IL-8 ekspresyonunu indükler

2.7.2. IL-1 (İnterlökin-1)

IL-1 hemen hemen tüm hücreleri ve organları etkiler ve otoinflamatuvar, otoimmün, enfeksiyöz ve dejeneratif hastalıkların önemli bir sitokinidir(66-69). IL-1 merkezi sinir sistemi üzerinden ateşi yükseltir (IL-1, klasik endojen pirojendir) ve hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin aktivasyonunu sağlar. Yüksek sıcaklıkta beyaz küre salgılanması artar. Hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin aşağısındaki kortizol, doğuştan gelen bağışıklık ve iltihaplanma üzerinde düzenleyici bir işleve sahiptir. Karaciğerde IL-6 yoluyla tetiklenen akut faz reaksiyonunun asıl amacı, doğuştan gelen bağışıklığın humoral kolunun aracılık ettiği direnci yükseltmektir. IL-1, nötrofillerin ve makrofajların etkisini güçlendirir. Ek olarak IL-1, doğuştan gelen ve uyarılabilir lenfoid hücrelerin farklılaşmasını ve işlevini düzenler(69).

IL-1, çeşitli doğal immün süreçleri kontrol eden inflamasyonun ana düzenleyicisidir. Tarihsel bir bakış açısından, IL-1, bir lökositik pirojen, bir ateş aracı ve bir lökositik endojen aracı ve akut faz tepkisinin ve lenfositin çeşitli bileşenlerinin bir indükleyicisini içeren çok çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. IL-1'in daha sonra T ve B lenfositleri üzerinde hareket eden makrofajdan türetilmiş bir immün mediyatör olduğu gösterildi ve İsviçre'de düzenlenen İkinci Uluslararası Lenfokin Çalıştay'ında IL-1 olarak belirlendi. Ek olarak, IL-1'in meme kanserinde rol oynadığı gösterilmiştir(69).

IL-1, birçok hücre tarafından eksprese edilir ve lokal enflamasyon dahil birçok işlevi vardır. IL-1'i eksprese ettiği bilinen hücreler arasında astrositler, fibroblastlar, hepatositler, keratinositler, tip II alveolar hücreleri, kahverengi yağ hücreleri, timik miyoid hücreleri, eozinofiller, dendritik hücreler, monositler, oligodendrositler, astrositler, adrenal kortikal hücreler, NK hücreleri, makrofajlar, endotelyal hücreler, megakaryositler ve trombositler, nöronlar, nötrofiller, osteoblastlar, Schwann hücreleri, trofoblastlar ve T hücreleri vardır (70).

IL-1 bir aile olarak tanımlanmıştır. IL-1 ailesinin her üyesi, genellikle a zinciri olarak adlandırılan bir ligand bağlanma zincirine bağlanır. IL-1 α ve IL-1 β , farklı genler tarafından kodlanır, aynı reseptöre (IL-1R1) bağlanır ve benzer biyolojik özelliklere sahiptir. IL-1 ailesi ligandlarının orijinal üyeleri, IL-1 a, IL-1p ve IL-1 reseptör antagonistidir (IL-1RA). IL-1a öncüsü, tamamen aktiftir ve steril enflamasyonu açıklayan enflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin bir silsilesini hızla başlatarak bir "alarm" olarak işlev görür. Dolaşımdaki IL-1a, şiddetli enfeksiyonları olan kişilerde bile nadiren saptanır, ancak endotel hücrelerinden salınan apoptotik cisimlerde bulunur. IL-1 β , TLR(toll like reseptörü)'ye yanıt olarak kan monositleri, doku makrofajları, deri dendritik hücreleri ve beyin mikrogliya gibi hematopoietik hücreler tarafından, aktive edilmiş tamamlayıcı bileşenler, diğer sitokinler (TNF- α gibi) ve IL-1'in kendisi tarafından üretilir. IL-1a öncüsünün aksine, IL-1p öncüsü aktif değildir ancak kaspaz-1 tarafından bölünerek aktif sitokini hücre dışı boşluğa salar. IL-33 (IL-1F11), IL-1 ailesi ligandına aittir. IL-33Ra, IL-33 için ligand bağlanma zinciridir ve IL-33 için ortak reseptör, aynı zamanda IL-1a ve IL-1p için ortak reseptör olan IL-IRAcP'dir. IL-33Ra zinciri, ligandı bağlayabildiğinden ancak IL-IRAcP'nin sinyal göndermesini gerektirdiğinden IL-1R1'e benzer. IL-33, esas olarak nekrotik hücre ölümü üzerine biyoaktif bir molekül olarak salınır veya geleneksel olmayan mekanizmalarla salgılanır. Diğer IL-1 ailesi ligand üyelerine gelince, kalpain ve nötrofil serin proteazları katepsin G ve elastaz, insan IL-33'ü böler ve daha güçlü olgun formlar oluşturur (70).

IL-1 otoimmün hastalıklarda rol oynar. IL-1 AİDS, amiloidoz, FMF, periyodik ateş sendromları, Romatoid Artrit, Tip 2 Diabet, Üveit, Perikardit, Behçet hastalığı, Gut, Kondrokalsinozis, Sjögren Sendromu, İnterstisyel Akciğer hastalıkları, Still hastalığı gibi hastalıklarla ilişkilidir (71).

2.7.3. IL-6 (İnterlökin-6)

IL-6, enfeksiyon, iltihaplanma veya kanser hastalarında birçok hücre tipi tarafından salgılanabilen 184 amino asitten oluşan dört sarmallı bir sitokindir. IL-6, Toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) örneğin lipopolisakaritler (LPS) ile bağlanmasından sonra monositler ve makrofajlar tarafından salgılanır. IL-1 uyarımından sonra fibroblastlar, keratinositler, astrositler ve endotelial hücreler tarafından; ve aktif B hücreleri ve T hücrelerinin alt kümeleri ve viral enfeksiyondan sonra mikrogial hücreler tarafından salgılanır. IL-6, B hücresi ve T hücresi aktivitelerini düzenlemek ve doğal ve edinsel bağışıklık sistemlerinin aktivitesini koordine etmek için önemlidir. Ayrıca, karaciğerin rejenerasyonu için IL-6 gereklidir(56).

Normal koşullar altında, dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonu ml başına yaklaşık 1-5 pg olmasına rağmen, serumdaki IL-6 konsantrasyonları, patolojik durumlarda çok daha yüksek seviyelere çıkabilir. IL-6, çoğu, enflamatuar süreçlerde, enfeksiyon ve kansersırasında güçlü bir şekilde salgılanır. Sepsiste, mililitre başına birkaç mikrogram IL-6 seviyeleri bildirilmiştir. Beyinde, yüksek IL-6 seviyeleri astrositoza ve nörodejenerasyona yol açar (56).

IL-6, akut çevresel strese karşı konak savunmasına katkıda bulunurken, düzensiz kalıcı IL-6 üretiminin çeşitli otoimmün ve kronik enflamatuar hastalıklarda patolojik bir rol oynadığı gösterilmiştir. IL-6'yı hedeflemek, bu nedenle bu hastalıkların tedavisi için gerçekçi bir yaklaşımdır. Gerçekten de, bir anti IL-6 reseptör antikoru olan tocilizumab'ın klinik deneyleri, romatoid artrit, Castleman hastalığı ve sistemik juvenil idiyopatik artritli hastalar için etkinliğini ve tolere edilebilir güvenliğini doğrulamış ve bu hastalıkların tedavisi için bu yenilikçi biyolojik ürünün onayıyla sonuçlanmıştır. Dahası, tocilizumabın endikasyon dışı kullanımına ilişkin önemli sayıda vaka raporu ve pilot çalışma, tocilizumabın fenotipik olarak farklı çeşitli otoimmün ve kronik enflamatuar hastalıklar için yararlı etkilerine işaret etmektedir. IL-6 kaynağının ve IL-6 üretiminin düzensiz olduğu mekanizmaların aydınlatılmasının, çeşitli hastalıkların patogenezinin açıklığa kavuşturulmasına yol açması beklenebilir(57).

CRP, inflamasyonun iyi bir göstergesidir ve klinik laboratuvar testlerinde olduğu gibi kullanılır. Salgılanması esas olarak IL-6'ya bağlıdır. Anti-interlökin 6 reseptör antikorumun serbest konsantrasyonu, tocilizumab serumda 1 µg / ml'den fazla tutulursa, CRP negatif kalır, böylece serum CRP seviyesi, IL-6 aktivitesinin olup olmadığını kontrol etmek için bir ayırt edici özelliktir. IL-6'nın neden olduğu sürekli yüksek hepsidin seviyeleri, makrofajlarda, hepatositlerde ve bağırsak epitel hücrelerinde demir taşıyıcı ferroportin 1'i bloke eder ve demir eksikliğine ve kronik inflamasyon anemisine yol açarken, uzun süreli yüksek SAA seviyeleri amiloid A amiloidoz ile sonuçlanır(58). Lenfositlerde IL-6, B hücresi farklılaşmasını immünoglobulin üreten hücrelere uyarır. CD4-pozitif naif T hücreleri hazırlandığında, spesifik bir sitokin bunların efektör T hücre alt kümesine farklılaşmasını sağlar. IL-6, TGF ile birlikte tercihli olarak, otoimmün doku hasarının indüksiyonunda önemli bir rol oynayan IL-17 üreten T yardımcı hücrelerin (Th17) farklılaşmasını teşvik ederken, IL-6, TGF-β ile indüklenen düzenleyici T hücresini inhibe eder (58,59). Ortaya çıkan Th17 / Treg dengesizliği, immünolojik toleransın bozulmasına neden olur ve çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimi için patolojik önem taşır. IL-6 ayrıca sitotoksik T hücreleri oluşturmak için CD8 pozitif T hücrelerini de indükler. Hematopoezde IL-6'nın işlevi megakaryositlerin plateletlere olgunlaşmasını ve hematopoietik kök hücrelerin aktivasyonunu indüklemektir. Kemik iliği stromal hücrelerinde IL-6 üretimi, osteoklastların ve kemik rezorpsiyonunun farklılaşması ve aktivasyonu için önemli bir faktör olan NF-kappaB ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünü oluşturur ve böylece osteoporoza yol açar. Artmış anjiyogenez ve artmış vasküler geçirgenlik, inflamasyonun patolojik özellikleridir ve bu özellikler, romatoid artrit sinovyum dokusunda görüldüğü gibi inflame lezyonlarda IL-6 tarafından indüklenen aşırı vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) üretiminden kaynaklanmaktadır. IL-6'nın keratinosit proliferasyonu veya dermal fibroblastlarda kollajen üretimi gibi aktiviteleri, sedef hastalığı ve sistemik skleroz dahil otoimmün cilt hastalıklarına neden olabilir(57).

IL-6, enfeksiyon, travma veya diğer stresler dışında normalde sıkı bir şekilde düzenlenen ve düşük seviyelerde eksprese edilen proinflamatuvar bir sitokindir. IL-6 gen ekspresyonunu azaltan birkaç faktör östrojen ve testosterondur. Menopoz veya andropozdan sonra IL-6 seviyeleri, enfeksiyon, travma veya stres yokluğunda bile yükselir. IL-6, inflamatuvar süreçlerin güçlü bir sitokinidir ve IL-6'daki yaşa bağlı artışın, özellikle kronik inflamatuvar hastalıklarda (azalmış yağsız vücut kütlesi, osteopeni, düşük dereceli anemi, azalmış serum albümin ve kolesterol ve C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A gibi iltihaplı proteinlerde artış) artışa neden olmaktadır. Ayrıca, IL-6'daki yaşa bağlı artış, lenfoproliferatif bozukluklar, multipl miyelom, osteoporoz ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu genel bakış, IL-6 ile yaşa bağlı

hastalıklar ve kırılgenlikla ilgili verileri tartışmaktadış. Uygunsuğ antidiüretik hormon sendromu gibi, klinik olarak önemli bazı geç yaşam değişikliklerinin uygunsuğ IL-6 varlığından kaynaklanması öngörölmektedir(59).

2.7.4. IL-10 (İnterlökin-10)

IL-10, özellikle anti-enflamatuvar özellikleri ve immün sistemin yeniden kurulmasındaki rolü nedeniyle, bağışıklık sisteminin temel bir düzenleyicisidir. IL-10, antijen sunan hücreler ve lenfositlerin güçlü bir baskılayıcısıdır ve IL-10 eksikliği olan farelerin bağışsakta kendiliğinden inflamasyon geliştirdiği ortaya çıkarılmıştır. Antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra IL-10, B hücrelerinin, mast hücrelerinin ve NK hücrelerinin çoğalmasını da düzenleyebilir. IL-10, IL-10 reseptörü IL-10R1 ve IL-10R2'den oluşan heterodimerik bir reseptör kompleksi aracılığıyla sinyal verir. Bu iki reseptörden birinin bulunmadığı fareler, IL-10'dan yoksun farelerde olduğu gibi spontan intestinal inflamasyon geliştirir, bu da IL-10'un inflamatuvar hastalıkların kontrolünde anahtar bir rol oynadığını gösterir(48).

IL-10, önemli immünoregülatör fonksiyonları olan bir sitokindir. IL-10, bağışıklık sistemindeki birçok hücre tipinin aktivitesini etkiler. Aynı zamanda güçlü anti-enflamatuvar özelliklere sahip bir sitokindir: Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), Interlökin-6 (IL-6) ve Interlökin-1 (IL-1) gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltır(48).

Makrofajların yanı sıra TH2 hücreleri tarafından salgılanan interlökin 10 (IL-10), hem makrofajlar hem de T hücreleri üzerinde güçlü inhibe edici özelliklere sahip önemli bir anti-inflamatuvar sitokindir. IL-10, sitokin sentezini inhibe ederek enflamatuvar yanıt üzerinde negatif bir modölatör etki uygular. Anti-enflamatuvar işlevi nedeniyle, IL-10'un arteriyel trombotik hastalıklarda rol oynadığı düşünölmektedir ve ayrıca, daha düşük plazma IL-10 seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklarla arasında bir ilişki olduğunu fark eden epidemiyolojik çalışmalar gösterilmiştir(49).

IL-10 eksikliği, aşırı duyarlılık reaksiyonlarına, romatoid artrit, sedef hastalığı, kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklara neden olur.IL-10, alerjik kontakt dermatitte ve atopik olmayan egzamada bile önemli bir rol oynar. Alerjik kontakt dermatitin, düşük IL-10 seviyeleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Atopik olmayan egzamada UV ışığı ile etkili tedavinin, IL-10 seviyesini artırarak makrofajların infiltrasyonunu indüklediği gösterilmiştir (50).

İltihaplı bağırsak hastalıklarında IL-10'un rolü, mikrobiyotadan ve gıda kaynaklı antijenler ve patojenik kökenli antijenler arasındaki fizyolojik enflamasyonun sürdürülmesinde doğrudan rol oynayan Th1 / Th2 anahtarının yönetilmesinde özellikle önemlidir. Bu temel denge, immün tolerans olarak adlandırılır ve IL-10'un fizyolojik ekspresyonundaki bir değişiklik, bu sistemde bir dengesizliği indükler ve bunun sonucunda enflamatuvar hastalıklar ortaya çıkar(51).

IL-10 ayrıca dislipidemi, diyabet ve diğer metabolik ve enflamatuvar hastalıklara bağlı olarak vasküler duvarlarda kronik inflamasyon ile bağlantılıdır. Azalmış vasküler endotel fonksiyonu doğrudan IL-10 eksikliği ile bağlantılıdır. Azalan IL-10 seviyeleri, yaşa bağlı vasküler fonksiyon kaybında ve artmış kardiyovasküler hastalıklara yatkınlıkta derinden rol oynar(50).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili sitokin fırtınası, COVID-19 hastalarının ölümlerinin ana nedeni olarak kabul edilir. Birçok klinik çalışma, farklı şiddette COVID-19 hastalarında dolaşımdaki sitokin seviyelerini ölçmüş ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokin seviyeleri ile enfekte hastaların kötü prognozu arasında güçlü bir ilişki bildirmiştir. Ayrıca, diğer gruplar tarafından yayınlanan son meta-analizler de IL-6 ve IL-10 ile COVID-19 hastalık şiddeti dahil olmak üzere enflamatuvar sitokin seviyeleri arasında güçlü ilişkiler gösterdi(52).

2.7.5. IL-21 (İnterlökin-21)

IL-21, esas olarak T hücreleri ve doğal öldürücü T (NKT) hücreleri tarafından üretilen bir pleiotropik tip I sitokindir. Bu sitokin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, monositler ve dendritik hücreler (DC'ler) dahil olmak üzere geniş bir hücre tipleri yelpazesi üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. IL-21 için fonksiyonel reseptör, IL-21 reseptörü (IL-21R) ve aynı zamanda IL-2, IL-4 reseptörlerin bir alt birimi olan ortak sitokin reseptörü γ zincirinden (γ_c) oluşur. Mutasyonları insanlarda X-bağılantılı ağır kombine immün yetmezlik sonuçlanır (XSCID). Kusurlu IL-21 sinyallemesinin, bu hastalıktaki kusurlu B hücresi fonksiyonunu büyük ölçüde açıkladığı artık açıktır (62).

IL-21'in çeşitli otoimmün hastalıklarda patojenik rolü, hayvan modellerinde, klinik raporlarda gösterilmiştir. Ayrıca, IL21 veya IL21R mutasyonlarının neden olduğu birincil immün yetmezliği olan hastaları açıklayan veriler, IL-21'in insanlarda bağışıklık sisteminde önemli rolünün altını çizmektedir. IL-21'in biyolojik işlevlerinin bilgisi, bu sitokini tek başına veya metastatik

kanserlerin tedavisinde diğer maddelerle kombinasyon halinde kullanan klinik çalışmalara yol açmıştır ve IL-21R'ye karşı antikorları bloke eden şu anda otoimmün hastalıkların tedavisi için klinik deneylerde değerlendirilmektedir. İlginç bir şekilde, IL-21'in immünosupresif etkilerinin keşfi, bu sitokinin "iki ucu keskin bir kılıç" olduğunu göstermektedir. IL-21 stimülasyonu, immün yanıtların indüksiyonuna veya baskılanmasına yol açabilir, böylece IL-21 ile ilgili immünoterapötik ajanların klinik kullanımı sırasında IL-21 dikkate alınmalıdır. IL-21'in biyolojik etkileri ayrıca mikro ortamdaki diğer sitokinlerin veya sinyal moleküllerinin varlığından da etkilenir(63).

IL-21 ve IL-21R, insan B hücrelerinde, aktive edilmiş T hücrelerinde ve diğer miyeloid hücrelerde geniş ölçüde üretilir. IL-21, T hücre farklılaşmasını düzenlemek için IL-6 ile işbirliği yapar. IL-21 aracılı insan B hücresi ve dendritik hücrelerin farklılaşması sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörünü (STAT3) gerektirir ve ayrıca Toll benzeri reseptör sinyaline bağlı B hücresi apoptozunu indükler. Son zamanlarda, in vitro ve in vivo deneyler, IL 21 / IL - 21R'nin STAT3 aracılığıyla anjiyogenezi düzenlediğini gösterdi. IL-21 sinyal yolları, interferon düzenleyici faktör 4 ve granülosit - makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi diğer transkripsiyonel faktörlerle işbirliği nedeniyle karmaşıktır. Janus kinaz - STAT yolu en kapsamlı olarak çalışılan yol olmuştur(64).

IL-21 sinyalinin, tip 1 diyabet, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve deneysel otoimmün üveit dahil olmak üzere otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Dahası, IL-21 üreten CD4⁺ T hücrelerinin sayısı, aktif SLE ve kronik romatoid artritli (RA) hastalarda daha yüksektir. Bu da IL-21 sinyallemesinin bloke edilmesinin bu hastalıkların tedavi edileceğini düşündürür. Bununla birlikte, IL-21'in etkileri karmaşık olabilir ve belirli hücre türlerinde IL-21 sinyallemesi de koruyucu etkilere sahip olabilir. Örneğin, SLE eğilimli farelerde, B hücrelerinde IL-21R ekspresyonunun seçicisilinmesi, fareleri hastalık belirtilerinin gelişmesinden korumasına rağmen, IL-21 sinyali, bu farelerde CD8⁺ baskılayıcı T hücrelerinin genişlemesini ve sonuç olarak IL-21R'nin seçici silinmesini destekler. CD8⁺ T hücreleri ayrıca hastalığın oluşmasında rol alır. Bu nedenle, IL-21 sinyallemesinin bloke edilmesi şu anda otoimmün hastalığın tedavisine yönelik erken klinik deneylerde değerlendirilmekte olmasına rağmen, bireysel hastalardaki uygulamaları muhtemelen karmaşık etkilere sahip olabilir (63).

Çok sayıda çalışma, IL-21'in çok çeşitli hastalıkların (kanser, immün yetmezlik, tip 1 diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil) etyolojisinde rol oynadığını göstermiştir. Çeşitli klinik araştırmalar devam etmektedir(63).

IL-21 seviyeleri ile akut miyokart enfarktüsü sonrası miyokardiyal fonksiyon arasındaki ilişkiye ilişkin bir araştırma, plazma IL-21 konsantrasyonunun sol ventriküler sistolik son hacim indeksi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterdi ve çok değişkenli analiz, IL-21'in akut miyokart enfarktüsünde ciddi bir rol oynadığını göstermiştir(65).

2.7.6. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), akut faz tepkisinin bir ölçüsünü yansıtan bir akut faz proteinidir. "Akut faz" terimi, enflamatuvar lokal yanıtı eşlik eden, vazodilatasyon, trombosit agregasyonu, nötrofil kemotaksisi ve lizozomal enzimlerin salınmasını içeren lokal ve sistemik olayları ifade eder. Sistemik yanıtlar arasında ateş, lökositoz ve akut faz proteinlerinin karaciğer sentezinde bir değişiklik yer alır. Bir akut faz proteini, iltihaplanma bozuklukları sırasında plazma konsantrasyonunu en az % 25 artıran (pozitif akut faz proteinleri) veya azaltan (negatif akut faz proteinleri) protein olarak tanımlanmıştır. Diğer akut faz proteinleri arasında taşıma proteinleri (haptoglobin, seruloplazmin, gama 1-tripsin inhibitörü vb.), pıhtılaşma proteinleri (fibrinojen, protrombin vb.) ve tamamlayıcı bileşenler (C3, C4, C5 vb.) bulunur (89).

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir bileşeni olan CRP'nin önemli bir işlevi, fosfolipini bağlama ve bazı yabancı patojenleri ve hasarlı hücrelerin fosfolipitlerini tanıma yeteneğidir. Ligandlarından birine bağlandığında tamamlayıcı sistemi aktive edebilir ve ayrıca fagositik hücrelere de bağlanabilir; bu gözlem, hem humoral(sıvısal) hem de hücrel enflamasyon efektör sistemleri ile etkileşimiyle hedeflenen hücrelerin ortadan kaldırılmasını başlatabileceğini düşündürmektedir. CRP'nin diğer proinflamatuvar etkileri, monositlerde inflamatuvar sitokinlerin ve doku faktörünün salgılanmasını içerir. Yabancı ve hasarlı hücrelere komplement bağlanmasına yardımcı olduğu ve hastalığa humoral yanıtı etkilediği düşünülmektedir (89).

CRP, akut faz reaksiyonunun doğrudan ve kantitatif bir ölçüsüdür. Çoğu sağlıklı kişide plazma CRP seviyeleri genellikle 1 mg/L'dir ve normal, <10 mg/L olarak tanımlanır. İlk doku hasarından sonraki 4-6 saat içinde plazma seviyeleri artar ve 24-48 saat içerisinde yüz kat artmaya devam eder. CRP akut faz tepkisi sırasında yüksek kalır ve doku yapısı ve fonksiyonunun tamiri ile normale döner. CRP'deki artış hızlıdır, her 8-9 saatte iki katına çıkar. Yarılanma ömrü 24 saatten azdır. Vücut tarafından üretilen CRP miktarı kişiden kişiye değişir ve bu, bir bireyin genetik yapısından etkilenir (89).

CRP, IL-6 ve nötrofiller, kısmen kronik enfeksiyonlar ve kardiyovasküler hastalıklar arasında gözlemlenen ilişkilerin mekanizmasına katkıda bulunabilir. CRP, hasarlı kan damarı duvarındaki tamamlayıcıları aktive edebilir. IL-6, proinflatuar özelliklere ve prokoagülan etkilere sahiptir; bu özellikler koroner hastalıkların patogenezinin katkıda bulunabilir. Ayrıca IL-6, hepatositler tarafından CRP üretimini uyarır. Yüksek nötrofil seviyeleri kan akışını etkiler; endotel membranlarına yapışarak zararlı oksijen radikallerini ve proteolitik enzimleri serbest bırakabilirler ve bu şekilde aterosklerotik lezyonlarda inflammatuar aktivitenin artmasına da katkıda bulunurlar (89).

CRP, akut faz tepkisinin izlenmesinde tercih edilen belirteçlerden biri olarak kullanılır çünkü belirteçler bazal konsantrasyona kıyasla nispeten yüksek bir konsantrasyona yükselir. Seri CRP ölçümü, klinik enfeksiyonların bulunması, tedavinin etkilerinin izlenmesi, sonucun izlenmesi ve hastalığın nüksünün erken tespiti için tanı aracı olarak kullanılabilir ve bu nedenle hastalığın ilerlemesini belirlemede yararlı bir tanısal yardımcı olabilir (89).

C-reaktif protein, iltihaplanmaya yanıt olarak karaciğerin yaptığı bir maddedir. C-reaktif protein testi, kandaki bu proteinin miktarını ölçer. Test, iltihaplanmaya neden olan akut ve kronik durumların teşhis edilmesine yardımcı olabilir. Çok çeşitli enflamatuar durumlar, yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyelerine neden olabilir. Romatoid artrit (RA), lupus ve Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi belirli iltihaplı bağırsak hastalığı türleri dahil olmak üzere otoimmün hastalıklar, kalp zarının iltihabı olan perikardit, enfeksiyonlar, organ ve doku hasarı, kanserler, obezite gibi hastalıklarda CRP artar (89).

Litre başına 350 miligramdan (mg / L) fazla olan önemli ölçüde yüksek CRP seviyeleri, neredeyse her zaman ciddi alta yatan bir tıbbi durumun bir işaretidir. En yaygın neden şiddetli bir enfeksiyondur, ancak kötü kontrol edilen bir otoimmün hastalık veya ciddi doku hasarı da yüksek CRP seviyelerine yol açabilir (89).

2.7.7. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit (NO), memelilerde kan damarı gevşemesi ve makrofaj aktivasyonu bağlamında tanımlanan ilk gaz ileticisidir. Her ne kadar karbon monoksit ve hidrojen sülfür (H₂S) daha sonra insan vücudundaki gazlı sinyal moleküllerinin fizyolojik repertuarını genişlettiği bulunsun da, NO ile ilgili biyolojik süreçler hala gaz iletici araştırma alanına hakim

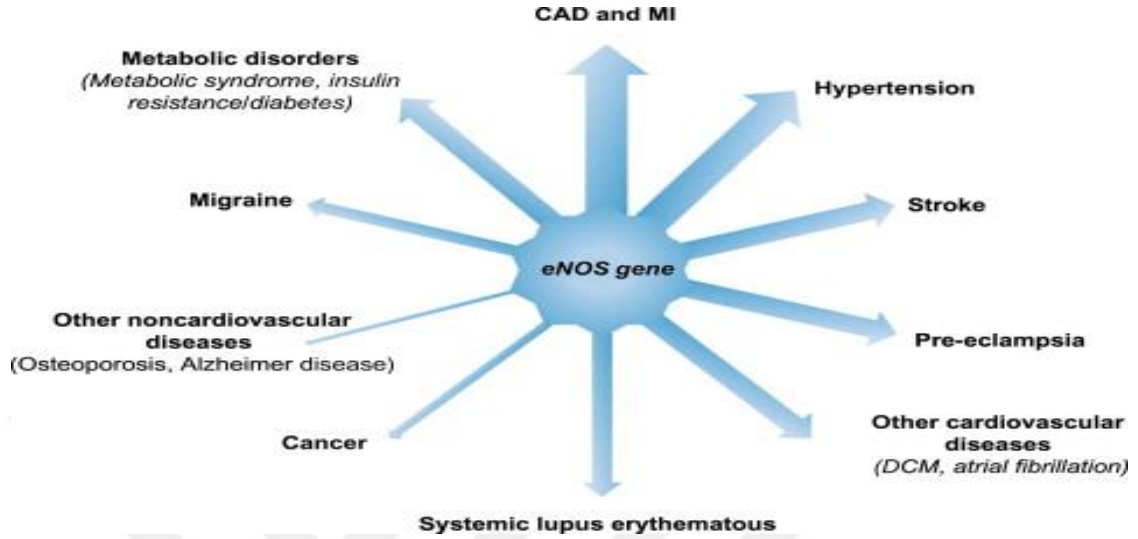
olduğunu göstermiştir. 80'lerdeki erken keşiflerden bugüne kadar NO, çok sayıda hücresel işlemde yer alan çok yönlü ve karmaşık ikinci haberci haline geldi. Proteinlerin NO'ya bağımlı nitrosilasyonu, muazzam fizyolojik önemi olan esas olarak sistein tiyollerin açık bir translasyon sonrası modifikasyonu (PTM) olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, NO'yu diğer PTM'lerden ayıran NO'nun benzersiz özelliği, enzim aktivasyonuna veya inaktivasyonuna yol açan metal kofaktörlere bağlanma kabiliyetidir. Ayrıca NO sadece protein fonksiyonunu modüle etmekle kalmaz, aynı zamanda çeşitli farklı enzimatik reaksiyon ürünlerini modifiye edebilir, bu da mevcut metabolitlerin spektrumunu artırır. Bu bakımdan biyolojik zarları geçme potansiyeli, yüksek difüzyon katsayısı ve radikaller ve metaller dışındaki moleküller ile sessiz reaksiyonu, NO'nun farklı dokularda temel hücreden hücreye haberci olarak işlev görmesine izin verir(87).

Nitrik oksit (NO), inflamasyonun patogenezinde anahtar rol oynayan bir sinyal molekülüdür. Normal fizyolojik koşullarda antiinflamatuvar etki sağlar. Öte yandan NO, anormal durumlarda aşırı üretime bağlı olarak inflamasyonu indükleyen proinflamatuvar bir aracı olarak kabul edilir. NO sentezlenir ve işlemde argininini sitriline üreten NO'ya dönüştüren NOS'lar yardımıyla endotel hücrelerine salınır. Oksijen ve NADPH, bu tür dönüşümde gerekli ortak faktörlerdir. NO'nun kardiyovasküler sistemde vazodilatasyonu indüklediğine ve ayrıca yüksek konsantrasyonlarda NO salgılayan sitokinle aktive olan makrofajların immün tepkilerini içerdiğine inanılmaktadır. Ek olarak NO, nöron sinapslarında güçlü bir nörotransmitterdir ve apoptozun düzenlenmesine katkıda bulunur. NO, eklem, bağırsak ve akciğerlerdeki iltihaplı bozuklukların patogenezinde rol oynar. Bu nedenle NO inhibitörleri, enflamatuvar hastalıkların yönetiminde önemli terapötik ilerlemeyi temsil eder. Seçici NO biyosentez inhibitörleri ve sentetik arginin analoglarının, NO ile indüklenen inflamasyonun tedavisi için kullanıldığı kanıtlanmıştır. Son olarak, NO'nun istenmeyen etkileri, kısaca vazokonstriksiyon, enflamasyon ve doku hasarı dahil olmak üzere, üretimindeki bozukluğa bağlıdır(87).

Özellikle endotelial hücrelerde yapıcı olarak eksprese edilen bir enzim olan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS veya NOS3), endotel seviyesinde nitrik oksit (NO) sentezinden büyük ölçüde sorumludur (88).

İnsanlarda endotel kaynaklı NO üretimindeki değişiklikler genetik olarak belirlenebilir. ENOS'u kodlayan genin birkaç genetik polimorfizmi artık iyi bilinmektedir. Normal fonksiyonel bir enzim oluşmasına rağmen, polimorfizmler değişmiş transkripsiyona ve / veya işleme oranlarına yol açabilir ve böylece normal enzim fonksiyonuna müdahale edebilir. ENOS

polimorfik varyantları, esas olarak kardiyovasküler hastalıkta (CVD) ilişkilerini belirlemek için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır, ancak bu proteinin önemli bir rolü diğer karmaşık hastalıkların başlangıcında datanmıştır (88).



Şekil-2: Gen-hastalık ilişkisi ağı. Okun genişliği, ağdaki ilişkinin gücünü temsil eder (88).

2.7.8. Hepsidin ve Demir

Hepatik peptid hormonu hepsidin, demir emiliminin ve doku dağılımının temel düzenleyicisidir. Patolojik olarak artan hepsidin konsantrasyonları, iltihaplanma, kronik böbrek hastalığı ve bazı kanserler ile bağlantılı anemiler dahil olmak üzere demir kısıtlayıcı anemilere neden olur veya katkıda bulunur. Hepsidin eksikliği, kalıtsal hemokromatozda aşırı demir yükü ve etkisiz eritropoez ile sonuçlanır. Hepsidin-ferroportin eksenini, sağlık ve hastalıkta hücre dışı demir homeostazının temel düzenleyicisidir ve demir bozuklukları ve anemilerin tanı ve tedavisi için umut verici bir hedeftir (44).

Sistemik demir homeostazının ana düzenleyicisi olan hepsidin, eritrosit üretimini sıkı bir şekilde etkiler. Yüksek hepsidin seviyeleri, bağırsakta demir emilimini ve makrofajların demir geri dönüşümünü engelleyerek, anemiye neden olur. Düşük hepsidin seviyeleri, hemoglobin sentezi ve kırmızı kan hücreleri üretimi için kemik iliğinde demir üretimini kolaylaştırır. Kanama veya eritropoetin tedavisi, transferrin seviyesinde akut bir azalma ve eritroblast hormonu ve hepsidin inhibitörü olan eritroferon salınımı hepsidinin üretimini azaltır. Eritropoez üretiminin azalması, demir tüketimini sınırlandırır, transferrin doygunluğunu artırır ve hepsidin salgılanmasını

uyarır. Hepsidin sentezinin düzenlenmesi, üç durumda anemi ile ilişkilidir. Demire dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA), akut ve kronik enflamatuvar bozuklukların yaygın anemisi ve doğuştan glikoz metabolizması hatası olan çocukların karaciğerinde gelişebilen son derece nadir hepsidin üreten adenomlara bağlı gelişen anemidir. Uygun olmayan şekilde yüksek hepsidin seviyeleri, tüm bu koşullarda demir kısıtlı veya hatta demir eksikliği olan eritropoeze neden olur. IRIDA veya inflamasyon anemisi olan hastalar, oral demir tedavisine yanıt vermez ve intravenöz demire gecikmiş veya kısmi yanıt gösterir. Hepsidin üreten adenomlarda anemi ameliyatla geri döndürülür. Hepsidin ile ilişkili diğer anemiler, etkisiz eritropoez ve hepsidin baskılanması ile karakterize edilen “demir yükleme anemileridir”. Bu grup anemiler arasında talasemi sendromları, konjenital diseritropoietik anemiler, konjenital sideroblastik anemiler ve piruvat kinaz eksikliği olarak bazı hemolitik anemilerdir. Talasemide, olgunlaşmamış eritroid hücrelerin genişlemiş havuzundan eritroferon salınımının, hepsidin baskılanmasına ve ikincil demir yüklenmesine yol açarak etkisiz eritropoeze neden olur ve anemiye kötüleştirir. Talasemi hastalarında, demir kısıtlamasına neden olan yaklaşımlar hem anemiye hem de demir fenotipini iyileştirir. Hepsidin düzenlemeleri, yukarıda açıklanan tüm anemilere fayda sağlayabilir. Hepsidin veya etkisini antagonize eden bileşikler, enflamasyon ve IRIDA'da faydalı olabilirken, hepsidin agonistleri etkisiz eritropoezi iyileştirebilir. Hayvan modellerinde etkisiz eritropoezin düzeltilmesi, sadece anemiye değil, aynı zamanda hepsidin inhibisyonunu azaltarak demir homeostazını da iyileştirir(45).

Anemi, dünya çapında en yaygın hastalıklardan biridir ve demir eksikliğine bağlı anemi, çoklu analizlere göre yaygın formdur. Bu tür anemi, toplam vücut demir eksikliğinden ve doku oksijenlenmesini sürdürmek için yeterli sayıda kırmızı kan hücresi üretmek için kemik iliğinin tükettiği büyük miktarda demiri kullanamamasından kaynaklanır(45).

Demir seviyeleri, karaciğer peptid hormonu hepsidin tarafından kontrol edilir. Vücuttaki demir artışı, dolaşımda salınan ve enterosit, makrofajlar ve hepatositler üzerinde yüksek oranda eksprese edilen bir transmembran demir ihracatçı protein olan ferroportin reseptörü üzerinde etkili olan hepsidin üretimine neden olur. Hepsidin, demir üretimini bloke ederek (ve demir üreticisi ferroportini bozarak emici duodenal hücrelerden ve demir geri dönüşüm makrofajlarından plazmaya demir girişini azaltır. Hepsidin/ferroportin seviyesi, plazma demiri ve sistemik demir homeostazını düzenleyerek eritropoezi, dolayısıyla olası anemi gelişimini güçlü bir şekilde etkiler (46).

Anemiler, hepsidin düzeylerine göre yüksek ve düşük hepsidinli anemiler olarak sınıflandırılabilir. Kalıcı olarak yüksek hepsidin seviyelerinin demir emilimini bloke ederek eritropoezde azalan demir kaynağı nedeniyle demir eksikliği anemisine neden olması beklenir. Tersine, etkisiz eritropoez, düşük hepsidin seviyelerine ve aşırı demir yüklenmesine sahip olan demir yükleme anemilerine neden olur. Bu iki grup anemi, karışık patofizyoloji mekanizmalarının sonucudur. Birinci grupta anemi, hepsidinin sistemik demir eksikliğine yol açan demir emilimi ve geri dönüşümü üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklanmaktadır; ikinci grupta anemi, genişlemiş anormal eritropoez ile hepsidin baskılanmasına bağlıdır(47).

Demir metabolizmasının ve hepsidinin düzenlenmesinin anlaşılmasındaki olağanüstü ilerlemeler, eritropoietin ile birlikte demir eritroid hücrelerin olgunlaşması için temel bir faktör olduğundan, eritropoez kontrolünün daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Anemiye neden olan durumlar, yüksek ve düşük hepsidin seviyeleri ile ilişkilendirilebilir. Her iki durumda da, hepsidin seviyelerinin düzenlenmesi, klinik öncesi modellerde anemiyi iyileştirebilir ve spesifik anemilerin tedavisi için halihazırda veya yakında klinik olarak keşfedilecek olan yeni tedavi modaliteleri sunar(45).

2.7.9. Aquaporin-1

Akuaporinler (AQP'ler), iki alt aileye bölünmüş bir transmembran proteinler ailesidir. Sadece su taşıyanlar ve su ve küçük organik bileşikleri taşıyanlar olarak ikiye ayrılır. AQP1 kanalı, AQP ailesinin en iyi bilinen ve en çok çalışılanıdır. AQP1 kanalı, kromozom 7, bölge p14 üzerindeki AQP1 geni tarafından kodlanır. AQP1 kanalı, çeşitli moleküler işlevler ve biyolojik süreçler oynadığı bilinen karmaşık ve düzenlenmiş bir proteindir. Kanal, su, amonyum, bikarbonat, karbon dioksit, gliserol, nitrik oksit ve böbrek suyu için transmembran taşıyıcı aktivitesi gösterir. Aynı zamanda hücre içi cGMP ile aktive olan katyon ve potasyum için kanal aktivitesi gösterir. Bilinen diğer moleküler aktivite, özdeş protein bağlanmasıdır. Ayrıca siklik guanozin monofosfat (cAMP), bakır iyonu, deksametazon uyarıcısı, hidrojen peroksit, organik madde, cıva iyonları, retinoid asit, tuz stresi, ultraviyole (UV) ışığı, hiperozmolarite, hipoksi, mekanik uyarana hücresel yanıt gösterir ve aynı zamanda anjiyogenez, fibroblast proliferasyonu ve tükürük salgısının artmasını sağlar. Apoptotik süreçte yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivitesinin azalmasını sağlar. Diğer roller arasında beyin omurilik sıvısı ve pankreas suyunun salgılanması, cGMP biyosentetik süreci, aktin hücre iskeleti sentezinin oluşturulması veya sürdürülmesi, kondrosit su

dengesi, lateral ventrikül gelişimi, simbiyot(ortak yaşam) içeren vakuolün konakçı tarafından bakımı ve çok hücreli organizmal su dengesi bulunmaktadır(60).

Birçok veri, AQP'lerin böbrek, tükürük bezi, akciğer, deri, ter bezleri ve bağırsak gibi çeşitli dokuların salgılama ve emici aktiviteleri ile ilgili birçok fizyolojik sürecin homeostazının sürdürülmesinde rol oynadığını göstermektedir. Dahası, bu proteinler yaşamları için temel ön koşul olarak tüm organizmada sabit bir su homeostazının korunmasına katılırlar. Daha yakın zamanlarda ortaya çıkan kanıtlar, hücre yapışması, sinyal verme, hacim düzenleme ve protein ifadesi dahil olmak üzere diğer hücresel işlemlerin AQP'ler tarafından kontrol edildiğini doğrulamıştır(60).

Pek çok makale, AQP'lerin enflamatuvar süreçlerin gelişiminde olası rolünü vurgulamıştır ve bunların birçoğunun doğal ve edinsel bağışıklık hücrelerinde ifade edildiğini de dikkate almıştır. Özellikle, AQP'ler fagositik işlevlerde ve ayrıca bağışıklık hücreleriyle ilgili belirli süreçlerde (yani aktivasyon ve göç) rol oynarlar. Özellikle, iltihaplanmaya dahil olan hücreler ozmotik mikro ortamda değişikliklere uğrayarak hücrenin su geçirgenliğinde ve boyutunda bir artışa ve dolayısıyla hücre iskelet yapısında değişikliklere neden olabilir. Bazı durumlarda, zayıf bakteriyel uyaranlar doku bozukluğuna neden olabilir, ancak aynı zamanda daha yoğun bir yanıt ve kronik bir iltihaplanma ile sonuçlanan hasara neden olabilir(60).

Aquaporin-1'in Astrositom, Mesane ürotelyal karsinom, meme adenokarsinomu, kolanjiyokarsinom, koroid plexus karsinomu, kolorektal kanser, baş boyun kanserleri, Hemanjiyoblastom, böbrek ve akciğer kanseri, multipl miyelom, bazı jinekolojik tümörler, malign mezotelyoma, prostat kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir (61).

AQP1 yetersizliğinde böbreklerle çıkarılan idrar konsantrasyonunda değişiklikler gözlenir. AQP1 yetersizliği olmayan kişilerde 1 gün su eksikliği olmasından sonra dahi idrar konsantrasyonu 450 mosmol ün üstünde iken AQP1 yetersizliği olan kişilerde Antidiüretik hormon ve %3'lük NaCl verildiğinde dahi bu rakam 450 mosmol'ün üstüne yükselememektedir (61).

2.7.10. T-AOC ve TOS (Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidatif Stres)

Oksidatif stres, vücudun antioksidan ve süpürücü aktiviteleri zararlı bir uyarıcı tarafından üretilen aktif oksidanlarla baş edemediğinde oluşan oksidatif hasara yanıt olarak ortaya çıkar. Oksidatif stres, makromoleküler oksidatif hasarı içerir, doku protein denatürasyonunu, DNA

hasarını ve lipid peroksidasyonunu indükler ve vücudun normal metabolik aktivitesine müdahale ederek hastalıkların ortaya çıkmasına ve/veya gelişmesine yol açar. Oksidatif stresin pnömoni, pankreatit, diyabetik nefropati, kardiyovasküler hastalık, nörolojik hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda rol oynadığı kanıtlanmıştır. Reaktif oksijen türleri (ROS), aktif oksitlerin çoğunu oluşturur ve toplam oksitlerin% 95'inden fazlasını oluşturur. ROS, DNA hasarı ve genetik mutasyonların indüksiyonu, apoptozun inhibisyonu ve malign hücrelerin proliferasyonu, invazyonu ve metastazının teşvik edilmesi yoluyla malign tümörlerin oluşumu ve gelişmesinde rol oynar. Örneğin ROS, matris metaloproteinazların, adezyon moleküllerinin ve epidermal büyüme faktörü ve reseptörünün ekspresyonunu aktive edebilir veya artırabilir ve CRC(kolorektal kanser)'li hastalarda tümör hücresi metastazını teşvik edebilir. Timidin fosforilazın etkisi altında, ROS ayrıca tümör hücresi proliferasyonunu ve invazyonunu uyarır (72, 73).

Serbest radikallerin organizmadan oluşumu ve uzaklaştırılması mükemmel bir dengede gerçekleşir ve bu hassas atmosfer, oksidatif denge stabilize olduğu sürece serbest radikallerden etkilenmez. Bu dengeyi stabilize etmeye çalışan adımlardan birinin başarısızlığı, organizmada hücre hasarına yol açabilen oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres, ateroskleroz, diyabet ve kanser gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde rol oynar. Plazmadaki ve vücut sıvısındaki tüm antioksidanların toplam etkileri toplam antioksidan durumu (T-AOC) ile ölçülür ve oksidanların toplam etkileri toplam oksidan durumu (TOS) ile ölçülür. Tütün, çok sayıda serbest radikal içerir. Tütün, içinde bulunan serbest radikaller nedeniyle oksidatif dengeyi bozmada çok önemli bir rol oynar(73).

Antioksidanlar, memeli sistemindeki oto-oksidasyon(Oleik, linoleik ve linolenik gibi doymamış yağ asitlerinin yapısında bulunan hidrojenin ayrılmasıyla oluşan serbest radikalın, oksijenle birleşip peroksitli radikali meydana getirerek başlattığı ve devamında oksidasyonun sürekli kılındığı olay, radikal zincir reaksiyonu) süreçleri veya enzimatik reaksiyonlar tarafından üretilen serbest radikallere veya reaktif oksijen / nitrojen türlerine (ROS / RNS) karşı koymak için ilk savunma hattıdır. Plazma veya vücut dokularında toplam antioksidan durum (T-AOC), toplam oksidan durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) ölçümü, vücutta bulunan tüm antioksidanların ve oksidanların birikmiş etkisini sağlar. Vücut sıvısının T-AOC ve TOS'u, bilinen ve bilinmeyen antioksidanların kapasitesini ve bunların ortak etkileşimlerini belirler ve bunların değerlendirilmesi, antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki hassas dengeye bir fikir verir. Çeşitli çalışmalar, insan ve hayvanlarda stres kaynaklı çeşitli bozukluklara yol açan fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerdeki

değişikliklerden sorumlu olan T-AOC ve TOS seviyeleri arasında bir dengesizlik olduğunu göstermektedir (74).

Önceki çalışmalar, oksidatif stresin meme, tiroid, servikal ve prostat kanserlerinin oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, son 20 yılda, ileriye dönük çalışmalar oksidatif stresin biyobelirteçleri ile CRC oluşumu ve gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır(75). Bu çalışmalarda yalnızca bir veya birkaç oksidan / antioksidan ayrı ayrı ölçülmüş olup, serum toplam oksidan / antioksidan durumu ile CRC arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar azdır. Mevcut teknolojiler her bir oksidan / antioksidanın serum seviyelerinin ayrı ayrı ölçülmesine izin verse de, bunlar zaman alıcıdır ve yoğun emek gerektirir ve aşağıdaki iki nedenden dolayı doğru olmayabilir; (1) hala bilinmeyen oksidanlar / antioksidanlar olabilir. (2) aynı sistemdeki farklı tipteki oksidan / antioksidanlar birbiriyle etkileşime girebilir ve ilave veya sinerjistik bir etkiye neden olabilir. Serumda yalnızca bir veya birkaç ayrı oksidan / antioksidanı ölçmek, oksidatif stres ile CRC arasında kesin bir ilişki kurmak için yetersizdir (76).

Bu nedenle, toplam oksidan durumu (TOS) genellikle vücudun genel oksidasyon durumunu tahmin etmek için kullanılır. Benzer şekilde, toplam antioksidan durumu (T-AOC) vücudun genel antioksidan durumunu ölçmek için kullanılır. TOS'un T-AOC 'a oranı olan oksidatif stres indeksi (OSI) ,T-AOC ve TOS'un kapsamlı bir ölçümü olduğu için vücuttaki oksidatif stresin daha kesin bir indeksi olabilir. TOS, T-AOC ve OSI, vücuttaki genel oksidatif stres durumunu değerlendirmek için kullanılan oksidatif stres parametreleridir(76).

2.7.11. Bakır (Cu)

Normal insan vücudundaki Cu içeriği yaklaşık 100-150 mg'dır. Bunların yaklaşık% 50-70'i kas ve kemiklerde,% 20'si karaciğerde ve% 5-10'u kanda bulunur. Bakır insan vücudunda çok az miktar bulunur ve tam kan bakır içeriği yaklaşık 100 µg'dır. Portal dolaşım tarafından üretilen Cu, esas olarak karaciğer tarafından emilir. Bakır karaciğere girdiğinde, bakıra ihtiyaç duyan protein bakırı emer ve ardından kan dolaşımına salgılanır. Plazma bakır taşınmasında, yani bakır proteininin taşınmasında özel bir rol olduğu bildirilmiştir. Bakır esas olarak safra yoluyla atılır, bu nedenle karaciğerdeki bakır miktarını kontrol etmek çok önemlidir(77).

Cu, insan vücudu için organların ve metabolik süreçlerin günlük stabilitesini korumak için gereklidir. Bakır ayrıca bağ dokusu, sinir örtüleri ve kemik büyümesinin önemli bir

unsurudur. Bakır, sitokrom C oksidaz, süperoksit dismutaz, dahili plazma bakır mavisi proteini, dopamin ve β -hidroksilaz gibi çok çeşitli protein ve enzimlerin sentetik bir elementidir. Bakır ayrıca kırmızı kan hücrelerinin bir elementidir ve demirin emilmesi ve kullanılması, glikoz metabolizması ve proteinlerin ve enzimlerin sentezi ve salınmasında rol oynar(78).

Cu ayrıca hücelere zarar veren "serbest radikalleri" nötralize etmeye yardımcı olur. Bilim insanları, bakırın hayvan kırmızı kan hücrelerinde önemli bir rol oynadığını ilk kez kanıtladı. Araştırmalar, bakır eksikliği olan sütle beslenen sıçanların yeterince kırmızı kan hücresi üretemediğini göstermiştir (79).

Cu, kardiyovasküler sistemde önemli bir rol oynar ve endotel hücre büyümesini teşvik etmede, arteriyel düz kasın aşırı proliferasyonunu inhibe etmede ve trombozu azaltmada etkili özelliklere sahiptir. Bu nedenle, kan damarı stentinin vasküler endotel hücrelerinin iyileşme sürecini hızlandırması ve Cu iyon salınımı ile yeni tromboz insidansını azaltması mümkündür(79).

Aşırı Cu, suda yaşayan organizmalarda oksidatif hasara neden olabilir, reaktif oksijen stres (ROS) oluşumunu tetikleyebilir ve bunun sonucunda biyolojik moleküllere zarar verebilir. Bu süreçlerde antioksidan savunma sistemi aşırı ROS ile baş etmede önemli rol oynar. Antioksidan enzimler SOD ve katalaz (CAT), hücreleri metal kaynaklı oksidatif hasardan koruyabilir. Hücresel antioksidan yanıtın ana düzenleyicisi olarak, NFE2 ile ilişkili nükleer faktör 2 (Nrf2), antioksidan yanıt elementi sinyal yolu yoluyla antioksidan enzim gen ifadelerini modüle edebilir. Enflamatuar yanıt, oksidatif stresle yakından bağlantılı olan durumlarla başa çıkmak için başka bir yol olarak bilinir. ROS, konakçı doğal bağışıklık sisteminde doğrudan veya sinyal molekülleri olarak hareket eder ve konakçı antimikrobiyal savunmada hayati bir rol oynar. Bağışıklık sisteminden, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflammatuar sitokinler, doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarında fonksiyonel olarak aktif sitokinlerdir. Uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS), erken doğuştan gelen bağışıklık yanıtları sırasında yaygın olarak enflamatuar belirteç olarak kullanılır. Enflamatuar yanıtın anahtar bir modülatörü olarak nükleer transkripsiyon faktörü κ B (NF- κ B), proinflammatuar sitokinleri ve iNOS gen ekspresyonlarını modüle edebilir. Metalotiyoninler(MT'ler), metal bağlayıcı protein tiyollerine sahiptir ve hücre içi metalleri detoksifiye edebilir. Ek olarak, MT'ler aşırı ROS'u nötralize edebilir veya ortadan kaldırabilir MTs genleri, metale duyarlı element bağlayıcı transkripsiyon faktörü-1 (MTF-1) tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir(80).

Cu dengesindeki kusurlar insanda çeşitli hastalıklara yol açar. Wilson hastalığı, hepatik ve nöronal Cu birikimine yol açan ATP7B'deki mutasyonlardan kaynaklanır. Wilson hastalığı sıklıkla karaciğer yetmezliğine neden olur. Bu hastalıkta düşük Cu diyetleri, şelasyon tedavisi veya aşırı durumlarda karaciğer nakli ile yönetilen hareket bozuklukları, nöbetler ve depresyon dahil nörolojik kusurlara yol açar. Cu, Lewy cisimciklerinin oluşumunda a-sinüklein proteininin birikmesi ile ilişkili olduğundan, Cu ve Parkinson hastalığı arasında potansiyel bir bağlantı vardır. Benzer şekilde, Cu'nun mutant Huntington hastalığı poliglutamin tekrar proteinlerinin toplanmasının yanı sıra Alzheimer hastalarının beyinlerinde amiloid-beta peptidin nörotoksik oligomerizasyonunu desteklediği gösterilmiştir.

ATP7A genindeki mutasyonların neden olduğu Menkes hastalığı, diyetsetel Cu'nun bağırsak enterositlerinden dolaşıma taşınmasındaki başarısızlığa ikincil olarak periferik Cu eksikliğine neden olur. X kromozomuna bağılı resesif bir özellik olarak Menkes hastaları tipik olarak nöbet ve derin nörolojik kusurlar, anormal vücut sıcaklığı, bağı dokusu bozuklukları, immün hücre disfonksiyonu ve tipik olarak üç yaşından önce ölüme yol açan diğet semptomlarla başvuran erkek bebeklerdir. Bazı vakalar intravenöz Cu uygulamasıyla kısmen iyileştirilebilirken, kan-beyin bariyerini aşan Cu iletimindeki blokaj, bu ölümcül nörodejeneratif hastalığın büyük ölçüde parenteral Cu takviyesine yanıt vermemesine neden olur(81) .

2.7.12. Çinko (Zn)

İnsan vücudu 2–3 gram (2000–3000 miligram) Zn içerir ve yaklaşık% 90'ı kaslarda ve kemiklerde bulunur. Yakındaki organlar arasında prostat, karaciğer, gastrointestinal sistem, böbrek, deri, akciğer, adrenaller, beyin, kalp, gözler ve pankreas, tahmin edilebilir konsantrasyonlarda Zn içerir. Zn eksikliğine yönelik kan testleri yanııştır. Çünkü Zn'nin çoğı hücrelerin içinde depolanmıştır ve kanda serbest değildir. Zn'nin erkek sağılığı için önemli olmasının birkaç nedeni vardır. Bağıışıklık fonksiyonuna yardımcı olmak, sağılıklı hücre büyümesini sağılamak, prostat sağılığının korunmasında rol oynamak, cinsel sağılık ve testosteron hormon seviyelerinin korunmasında görev almaktır. Zn'nin üreme işlevlerinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (82).

Zn, bağıışıklık sisteminde önemli rol oynar. Hücrelerin doğıal bağıışıklık hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve NK hücreleri, normal büyüme için Zn'ye ihtiyaç duymaktadır ve işlevindeki eksiklik, T ve B hücrelerinin gelişimini ve işlevini, fagositozu, hücre içi öldürmeyi ve sitokin üretimini olumsuz etkiler. Zn, doğıal bağıışıklık ve uyumluluğun neredeyse tüm yönlerinde

bir role sahiptir, bu nedenle Zn eksikliği, bağışıklık sisteminin ve üreme sisteminin etkinliğini azaltabilir. Zn, vücudun birçok organında DNA replikasyonu, RNA transkripsiyonu, proliferasyonu ve bağışıklık hücrelerinin farklılaşması ve aktivasyonu gibi çeşitli mekanizmalarda etkilidir (83,84).

Zn hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler üzerinde bakterisidal etkiye sahiptir ve ayrıca yüksek sıcaklığa ve yüksek basınca dayanıklı sporlara karşı etkilidir. Prostatik Zn antibakteriyel aktiviteye sahip olabilir. Çünkü *trichomonas vaginalis*, sağlıklı erkeklerin prostatik sıvısında oluşan Zn konsantrasyonlarında kolayca öldürülür. Ayrıca Zn, sperm zarı stabilitesini koruyan ve testisi dejeneratif değişikliklere karşı koruyan antibakteriyel aktiviteye ve antilipid peroksidasyon özelliklerine sahiptir(85).

Birçok çalışma, Zn'nin antioksidatif aktivitelere sahip olduğunu ve ROS'u temizlemede ana rolü olduğunu göstermiştir. ROS (örn.: Süperoksit [O_2^-] anyon, hidrojen peroksit [H_2O_2], peroksil [ROO^-] kökü ve çok reaktif hidroksil [OH^-] kökü kısa bir yarılanma ömrü olduğu için hücresel işlevleri olumsuz etkiler. Yüksek ROS seviyeleri, lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonu yoluyla hücrelerin fonksiyonlarını bozar. Çalışmalar, Zn'nin antioksidatif aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla ROS'a bağlı oksidatif hasar, Zn eksikliğinde artabilir. Zn, hücre fonksiyonu için antioksidatif aktiviteye sahip Cu / Zn süperoksit dismutazın gerekli bir bileşenidir. Birkaç çalışma, Zn konsantrasyonunun azalmasının, oksidatif hasarın önlenmesinde Zn'nin ana rolünün altını çizen DNA, proteinler ve lipidlerin oksidasyonunda artışa yol açabileceği hipotezini öne sürdü. Zn'nin, DNAaz aktivitesini inhibe ederek hücre canlılığını sürdürmek için antioksidan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir(85).

Çinko, enfeksiyona yanıtlar sırasında bağışıklık aktivasyonunun koordinasyonunu kolaylaştırmak için gereklidir. Son çalışmalar çinko eksikliğinin sepsiste organ hasarını, sistemik inflamasyonu ve mortaliteyi artırdığını bildirmiştir. Değişen çinko seviyeleri, bağışıklık sisteminin işlevlerini bozabilir. Çinko, polimorfonükleer (PMN) lökositlerde doğrudan kemotaktik aktiviteyi sağladığından, nötrofillerin çoğalmasını etkiler. Çinko eksikliği vakalarında granülosit sayısının azaldığı gösterilmiştir. Doğal öldürücü hücre aktivitesi, oksidatif patlama oluşumu ve nötrofil ve makrofajların fagositozu, azalmış çinko seviyeleri nedeniyle bozulur. Çinko ayrıca bağışıklık sistemi içinde modülatör olan çeşitli sitokinlerin seviyelerini de etkiler. Çalışmalar, periferik kan mononükleer hücrelerinde çinkonun, IL-1, IL-6, TNF - α , IL-2 reseptörü ve interferon-gama (IFN- γ) ile ilişkisini göstermiştir. Çinkonun bulaşıcı ishaldeki yararlı etkileri, hem çinkonun bağışıklığı düzenleyici etkileri hem de iyon salgılanmasındaki azalma ile açıklanabilir. Yakın zamanda yapılan

bir çalışma, çinkonun kolera toksini (CT) ile indüklenen iyon sekresyonunda ve cAMP konsantrasyonunda önemli bir azalmaya neden olduğunu gösterdi. Ancak, E.coli ısıya dayanıklı (ST) kaynaklı iyon sekresyonu ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonu etkilenmemiştir (86).

Çinko, insan vücudundaki tüm yüksek oranda çoğalan hücrelerin temel bir eser elementidir. Tüm organizmaların gelişimi ve büyümesi için gereklidir. Çinko, enfeksiyöz ajanlara karşı direncin organize edilmesinde kritik bir rol oynar ve bağırsak epitelinin yenilenmesini, su ve elektrolit dengesini, ishal hastalığının süresini, ciddiyetini ve riskini azaltır. Bağışıklık sisteminde patojenlerin daha iyi temizlenmesine izin verir. Hücresel düzeyde, çinko parmak motifleri, vücuttaki iyon kanalları için spesifik gen ifadesini içeren çeşitli işlevleri içeren çeşitli roller oynar. Konak savunmasına katkıda bulunarak hücre zarı bariyerinin işlevini ve yapısını korur. Zararlı ajanlara ve patojenlere sürekli maruz kalma nedeniyle bağırsaklarda özellikle önemlidir. Çinko eksikliği, bozulmuş bağışıklık fonksiyonu, iştahsızlık ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Daha şiddetli vakalar ishal, cinsel olgunlaşmada gecikme, saç dökülmesi, göz ve deri lezyonları, iktidarsızlık ve hipogonadizmin yanı sıra kilo kaybına, tat anormalliklerine, yaraların geç iyileşmesine ve zihinsel uyusukluğa neden olur (86).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastaların Toplanması

Çalışmamıza Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye bölümünden 1 Mart 2019-1 Mart 2020 tarihleri arasında Akut Pankreatit teşhisi konulmuş hastalar katıldı. Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 01.03.2019 tarihli ve 19092 protokol numarası ile desteklenmiştir. Araştırma tek birimden ve ileriye dönük olarak planlandı. Akut Pankreatit teşhisi karın bölgesinde ağrı olan hastalarda daha önceden anlatılan tanı kriterlerine göre konuldu.

Çalışmamızdaki hasta grubunun yaş ortalaması $55,00 \pm 22,37$ (min:28, max:90), amilaz ortalama değeri $811,23 \pm 742,64$ U/L (min:25, max:294), lipaz ortalama değeri $1404,69 \pm 1900,99$ (min:11, max:6000), U/L dir.

Çalışmamızdaki kontrol grubunun yaş ortalaması $46,43 \pm 13,51$ (min:19, max:80), amilaz ortalama değeri $77,70 \pm 32,53$ U/L (min:28, max:191), lipaz ortalama değeri $87,60 \pm 37,27$ U/L (min:9, max:175), dir.

Amilaz referans aralığı	25-125 U/L dir.
Lipaz referans aralığı	8-78 U/L dir.

Çalışmamızda hastaların numuneleri hastaneye geldikleri ilk 48 saat süresinde alındı. Hastalardan 1'er tane sarı kapaklı biyokimya tüpünden numune toplandı. Toplanan numune örnekleri 4000 devirde santrifüj edildikten sonra -80 °C'lik buzdolabında muhafaza edildi.

Çalışmaya 18 yaşından büyük hastalar, ilk 2 gün içerisinde karın ağrısı ile hastaneye gelen hastalar ve ek hastalığı olmayan hastalar dahil edildi.

Kontrol grubuna 18 yaşından büyük ve ek hastalığı olmayan, akut-kronik pankreatit öyküsü olmayan kişiler dahil edildi.

Alınan numuneler soğuk zincire uyularak biyokimya laboratuvarına getirildi. Kanlar sarı kapaklı tüplerde 4000 devirde 600 sn süreyle santrifüj edildikten sonra çıkan numuneler pipet

aracılığıyla ependorf tüplerine aktarıldı. Hasta ve kontrol grubundan alınan örnekler hastaadlarına göre tüplere sıra numarasına göre konuldu ve örnekler buzdolabında saklandı.

3.2. Çalışma Prensibi

3.2.1. IL-1,IL-6,IL-10,IL-21,TNF-a,Aquaporin-1,T-AOC, TOS, Hepcidin Çalışma Prensibi

Çalışmamızda IL-1,IL-6,IL-10,IL-21,TNF-a, Aquaporin-1, T-AOC, TOS, Hepcidin ELİSA prensibiyle çalışıldı.

ELISA (enzime bağlı immünosorbent testi), peptitler, proteinler, antikorlar ve hormonlar gibi çözünür maddeleri tespit etmek ve ölçmek için tasarlanmış plaka tabanlı bir analiz tekniğidir. Enzim immunoassay (EIA) gibi diğer isimler de aynı teknolojiyi tanımlamak için kullanılır. Bir ELISA'da, antijen (hedef makromolekül) katı bir yüzey (mikroplaka) üzerinde hareketsiz hale getirilir ve daha sonra bir raportör enzime bağlı bir antikorla komplekslenir. Saptama, ölçülebilir bir ürün üretmek için uygun substrat ile inkübasyon yoluyla raportör enzimin aktivitesinin ölçülmesiyle gerçekleştirilir. Bir ELISA'nın en önemli unsuru, oldukça spesifik bir antikor-antijen etkileşimidir.

Enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA), karmaşık bir karışımdaki belirli bir proteini saptamak ve ölçmek için güçlü bir yöntemdir. Başlangıçta Engvall ve Perlmann (1971) tarafından açıklanan yöntem, spesifik antikorlar kullanılarak mikroplaka kuyularında immobilize edilmiş protein örneklerinin analizini sağlar. ELISA'lar tipik olarak, antikorları ve proteinleri pasif olarak bağlayan 96 oyuklu veya 384 oyuklu polistiren plakalarda gerçekleştirilir. ELISA'ların tasarlanmasını ve gerçekleştirilmesini kolaylaştıran, reaktiflerin bu şekilde bağlanması ve immobilizasyonudur. ELISA reaktanlarının mikroplaka yüzeyine hareketsiz hale getirilmesi, tahlil sırasında bağlı olmayan malzemeden ayrılmayı kolaylaştırır. Bu yüksek afiniteli antikorları kullanma ve spesifik olmayan bağlı materyalleri yıkama yeteneği, ELISA'yı ham bir preparat içindeki spesifik analitleri ölçmek için güçlü bir araç haline getirir.

ELISA'nın birçok çeşidi farklı durumlarda geliştirilmiş ve kullanılmış olsa da, hepsi aynı temel unsurlara bağlıdır:

1. **Kaplama / yakalama** - antijenlerin polistiren mikrolaka kuyularının yüzeyine doğrudan veya dolaylı olarak immobilizasyonu.
2. **Plaka bloke etme** - mikrolaka kuyularının tüm doymamış yüzey bağlama bölgelerini kaplamak için ilgisiz protein veya diğer moleküllerin eklenmesi.
3. Antijenlere afiniteyle bağlanan antijene özgü antikorlarla problama / **saptama** - inkübasyon.
4. **Sinyal ölçümü** - spesifik antikor üzerindeki doğrudan veya ikincil etiket yoluyla üretilen sinyalin saptanması.

En yaygın kullanılan enzim etiketleri yaban turpu (horseradish) peroksidaz (HRP) ve alkalın fosfatazdır (AP). Diğer enzimler de kullanılmıştır; bunlar arasında p-galaktosidaz, asetilkolinesteraz ve katalaz bulunur. Bir HRP veya AP konjugatı ile ELISA gerçekleştirmek için ticari olarak geniş bir substrat seçimi mevcuttur. Substrat seçimi, gerekli test duyarlılığına ve sinyal algılama için mevcut enstrümantasyona (spektrofotometre, florometre veya luminometre) bağlıdır.

ELISA'lar için kullanılan birkaç format vardır. Bunlar, doğrudan, dolaylı veya sandviç yakalama ve algılama yöntemlerine girer. Anahtar adım, ilgili antijenin hareketsizleştirilmesidir; bu, ya tahlil plakasına doğrudan adsorpsiyonla ya da plakaya bağlanmış bir yakalama antikoru yoluyla dolaylı olarak gerçekleştirilir. Antijen daha sonra doğrudan (etiketli birincil antikor) veya dolaylı olarak (etiketli ikincil antikor gibi) tespit edilir. En yaygın olarak kullanılan ELISA test formatı, dolaylı olarak hareketsizleştirilen ve dolaylı olarak hedef antijenin varlığını tespit eden sandviç ELISA testidir. Bu tür yakalama tahliline "sandviç" tahlil adı verilir çünkü ölçülecek analit, her biri antijenin farklı bir epitopunu tespit eden iki birincil antikor arasına bağlanır.

Bizim çalışmamızdaki ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibine göre çalışmaktadır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, insan sitokinlerine özgü bir antikor ile önceden kaplanmışır. Mikro ELISA plaka oyuklarına standartlar veya numuneler eklenir ve spesifik antikor ile birleştirilir. Daha sonra, insan sitokinleri ve Avidin-Yaban Turpu Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru, her bir mikro plakaya art arda eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Substrat solüsyonu her kuyuya eklenir. Yalnızca insan sitokinleri, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünecektir. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirilir ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD

değeri, İnsan sitokinlerikonsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki insan sitokinleri konsantrasyonunu hesaplayabilirsiniz.

3.2.2. NO, Demir,Çinko ve Bakır Çalışma Prensibi

Çalışmamızda NO,demir,çinko ve bakır spektrofotometrik çalışma prensibine göre çalışıldı. Bir spektrofotometre, iki enstrümandan oluşur: seçilen herhangi bir rengin (dalga boyu) ışığını üretmek için bir spektrometre ve ışığın yoğunluğunu ölçmek için bir fotometre kullanılır. Aletler, küvetteki sıvının spektrometre ışını ile fotometre arasına yerleştirilebileceği şekilde düzenlenmiştir. Tüpten geçen ışık miktarı fotometre ile ölçülür. Fotometre, normalde galvanometre olan bir görüntüleme cihazına bir voltaj sinyali gönderir. Sıvı tarafından emilen ışık miktarı değiştikçe sinyal değişir.

Renk gelişimi, çözelti içindeki bir maddenin konsantrasyonu ile bağlantılıysa, bu konsantrasyon, uygun dalga boyunda ışığın absorpsiyon derecesini belirleyerek ölçülebilir. Örneğin, hemoglobin kırmızı görünür çünkü hemoglobin mavi ve yeşil ışık ışınlarını kırmızından çok daha etkili bir şekilde emer. Mavi veya yeşil ışığın soğurma derecesi, hemoglobin konsantrasyonu ile orantılıdır.

Absorbans, renkli bileşiğin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Çoğu spektrofotometre, hem logaritmik ölçek olan OD (absorbans) birimlerinde hem de aritmetik ölçek olan% geçirgenlik cinsinden okuyan bir ölçeğe sahiptir. Yukarıdaki ilişkilerde önerildiği gibi absorbans ölçeği, kolorimetrik deneyler için en yararlı olanıdır.

Spektrofotometre, öğretim laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Spesifik talimatlar diğer modellere göre farklılık gösterecektir, ancak prensipler aynı kalmıştır.

1. Alet en az 15 dakika sıcak olmalıdır. Kullanmadan önce güç anahtarı, sıfırlama kontrolü olarak iki katına çıkar.
2. İstenilen dalga boyunu ayarlamak için dalgaboyu düğmesi kullanılır. Ultraviyole veya kızılötesi aralıklardaki aşırı dalga boyları, özel filtreler, ışık kaynakları ve/veya numune tutucular (küvetler) gerektirir.

3. Örnek kapağı kapalıyken, sayaç iğnesini% geçirgenlik ölçeğinde "0" a ayarlamak için sıfır kontrolü kullanılır (cihazda örnek yokken ışık yolu engellenir, böylece fotometre hiç ışık okumaz).
4. Referans solüsyonu içeren tüp laboratuvar beziyle silinir ve numune tutucuya yerleştirilir. Kapak kapatılır ve sayaç iğnesini absorbens ölçeğinde "0" a ayarlamak için ışık kontrol düğmesi kullanılır.
5. Referans tüpü çıkarılır, ilk numune veya standart tüpü silinir, takılır ve kapak kapatılır. Geçirgenlik değil absorbens okunur ve kaydedilir.
6. Örnek tüp çıkarılır, sıfır yeniden ayarlanır ve gerekirse sonraki örneği kontrol etmeden önce yeniden kalibre edilir.

3.2.2.1. NO Çalışma Prensibi

Örneklerde bulunan NO, hızla nitrat ve nitrite ayrışır. Griess reaktifi kullanılarak nitritin spektrofotometrik kantitasyonu duyarlıdır, ancak nitratı ölçmez. Nitratın nitrite indirgenmesi, NADH'ye bağlı enzim nitrat redüktaz kullanılarak gerçekleştirilir, ardından Griess reaktifi ile toplam nitritin 545nm'de spektrofotometrik analiz ölçümü yapılır.

3.2.2.2. Demir Çalışma Prensibi

Çalışmamızda demir Atellica cihazında çalışılmıştır. Örneklerde bulunan demir, taşıyıcı proteini transferrinden bir asit aracılığıyla ayrılır ve aynı zamanda ferröz durumuna dönüşür. Bundan sonra ferro demir ve hassas bir demir indikatörü olan ferrozin ile birleşerek 571/658 nm'de absorbe eden renkli bir kromofor salgılayarak spektrofotometrik olarak ölçülür.

3.2.2.3. Çinko Çalışma Prensibi

Örneklerde bulunan çinko, alkali koşullar altında 5-Br-PAPS'nin kırmızı-turuncu rengini açık pembeye değiştirir. 548 nm'de absorbens değişikliği, numunedeki toplam çinko seviyesi ile orantılıdır. Tahlil, deiyonize su içinde çözülmüş çinko sülfat ile kalibre edilebilir.

3.2.2.4. Bakır Çalışma Prensibi

Örneklerde bulunan bakır, asidik koşullar altında DiBr-PAESA'nın kırmızı-turuncu rengini mora dönüştürür. 572 nm'de absorbands değışikliğı, numunedeki toplam bakır konsantrasyonu ile orantılıdır. Tahlil, deiyonize su içinde çözülmüş bakır sülfat ile kalibre edilebilir.

3.2.3. CRP Çalışma Prensibi

Çalışmamızda CRP Atellica cihazında çalışılmıştır. CRP İmmünotürbidimetrik çalışma yöntemiyle çalışılır.

İmmünotürbidimetri (IT) ve ilgili immünonefelometri metodu da agaroz jelden ziyade çözelti içinde antijen-antikor komplekslerinin oluşumundan faydalanır. Antijen ve antikor doğru dengesi ile, antijen-antikor komplekslerinin oluşumu, bir takip edilebilir spektrofotometre olarak topaklanma meydana gelir ve absorbands artar. Reaksiyon birkaç dakika kadar kısa sürdüğü için, bu, analizin otomasyonu için tercih edilen yöntemdir, ancak yalnızca 0,5 ila 1,0 mg/dl'nin (5 ila 10mg/litre)üzerindeki protein konsantrasyonları için uygundur. Bu yöntem, insan klinik biyokimyasında yaygın olarak kullanılmaktadır. CRP gibi proteinin belirlenmesi için, ancak uygun reaktiflerin mevcudiyeti, veterinerlik tıbbındaki uygulamaları geciktirmiştir.

Türbidimetri (immünotürbidimetri) ölçümleri, genellikle gelen ışıkla etkileşime girme yetenekleriyle immün kompleks çöktürmelerini ölçmek için kullanılır. Türbidimetrik ölçümler için dedektör, gelen ışık kaynağına göre 180 derecelik düz bir açıyla yönlendirilir. Bu deneysel tasarımla, ışık yoğunluğundaki azalma ölçülür ve çözeltiden detektöre geçen ışık miktarı, numunedeki protein antijen konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Kantifikasyon, numuneden gelen sinyalin standart bir eğrininki ile karşılaştırılmasıyla gerçekleştirilir.

Örneklerde bulunan CRP immünotürbidimetrik olarak ölçüldü. CRP reaktifi, anti-CRP antikoruyla kaplı tek tip polistiren lateks partiküllerinin süspansiyonundan oluşur. CRP içeren serum veya plazma lateks reaktifiyle karıştırıldığında birleşme gerçekleşir ve sonuç olarak bulanıklıkta artış gösterir. Bu bulanıklık 571 nm'de ölçülür. Serum veya plazmadaki CRP konsantrasyonu, kalibratörlerle oluşturulan bir kalibrasyon eğrisinden belirlenir.

4. BULGULAR

4.1. İstatistiksel Metodoloji

Verilerin hasta ve kontrol gruplarında normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk ile test edilmiştir. Parametrelerde normal dağılım gösteren özellikleri karşılaştırmak için Student t kullanılırken, normal dağılım göstermeyen gruplar Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki için Sperman korelasyon katsayısı incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS Windows sürüm 24.0 paket programı kullanıldı ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Parametreler Öğrenci t. Normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Tablo-4: Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı istatistikleri(TNF- α ,IL-1,IL-6,IL- 10,IL-21, CRP, NO)

Parametreler	Kontrol Grup (n=30)			Hasta Grup (n=43)			P değeri
	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	
TNF- α	12,98	60,85	35,15 $\pm$ 10,04	48,07	172,33	86,59 $\pm$ 32,45	p<0,01
IL-1	4,09	35,17	21,43 $\pm$ 7,27	20,44	84,16	37,73 $\pm$ 14,09	p<0,01
IL-6	24,53	91,16	50,58 $\pm$ 20,82	80,11	174,95	131,51 $\pm$ 21,43	p<0,01
IL-10	45,72	115,72	87,07 $\pm$ 14,15	91,83	679,06	189,66 $\pm$ 103,44	p<0,01
IL-21	10,26	17,30	64,37 $\pm$ 22,63	0,26	940,63	190,13 $\pm$ 152,96	p<0,01
CRP	0,05	20,17	0,61 $\pm$ 0,56	0,10	60,84	3,16 $\pm$ 1,91	p<0,01
NO	23,16	34,27	28,79 $\pm$ 2,71	39,12	75,27	58,32 $\pm$ 9,83	p<0,01

TNF- α kontrol grubunda minimum değeri 12,98 maximum değeri 60,85 $\bar{X} \pm SD$ değeri 35,15 $\pm$ 10,04 tür. TNF- α hasta grubunda minimum değeri 48,07 maximum değeri 172,33 $\bar{X} \pm SD$ değeri 86,59 $\pm$ 32,45 tir.p değeri ise <0,01dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

IL-1 kontrol grubunda minimum değeri 4,09 maximum değeri 35,17 $\bar{X} \pm SD$ değeri 21,43 $\pm$ 7,27 dir. IL-1 hasta grubunda minimum değeri 20,44 maximum değeri 84,16 $\bar{X} \pm SD$ değeri 37,73 $\pm$ 14,09 dir.p değeri ise <0,01dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

IL-6 kontrol grubunda minimum değeri 24,53 maximum değeri 91,16 $\bar{X} \pm SD$ değeri 50,58 $\pm$ 20,82 dir. IL-6 hasta grubunda minimum değeri 80,11 maximum değeri 174,95 $\bar{X} \pm SD$ değeri 131,51 $\pm$ 21,43 tür.p değeri ise <0,01 dir. P< 0,05 olduğu için sonuç anlamlıdır.

IL-10 kontrol grubunda minimum değeri 45,72 maximum değeri 115,72 $\bar{X} \pm SD$ değeri 87,07 $\pm$ 14,15 dir. IL-10 hasta grubunda minimum değeri 91,83 maximum değeri 679,06 $\bar{X} \pm SD$ değeri 189,66 $\pm$ 103,44 tür.p değeri ise <0,01dir. P< 0,05 olduğu için sonuç anlamlıdır.

IL-21 kontrol grubunda minimum değeri 10,26 maximum değeri 17,30 $\bar{X} \pm SD$ değeri 64,37 $\pm$ 22,63 tür. IL-21 hasta grubunda minimum değeri 0,26 maximum değeri 940,63 $\bar{X} \pm SD$ değeri 190,13 $\pm$ 152,96 tür.p değeri ise <0,01dir. P< 0,05 olduğu için sonuç anlamlıdır.

CRP kontrol grubunda minimum değeri 0,05 maximum değeri 20,17 $\bar{X} \pm SD$ değeri 0,61 $\pm$ 0,56 dir. CRP hasta grubunda minimum değeri 0,10 maximum değeri 60,84 $\bar{X} \pm SD$ değeri 3,16 $\pm$ 1,91dir.p değeri ise<0,01dir. P< 0,05 olduğu için sonuç anlamlıdır.

NO kontrol grubunda minimum değeri 23,16 maximum değeri 34,27 $\bar{X} \pm SD$ değeri 28,79 $\pm$ 2,71 dir. NO hasta grubunda minimum değeri 39,12 maximum değeri 75,27 $\bar{X} \pm SD$ değeri 58,32 $\pm$ 9,83 tür.p değeri ise <0,01dir. P< 0,05 olduğu için sonuç anlamlıdır.

Tablo-5: Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı istatistikleri(Aquaporin-1, Hepcidin, TAS, TOS, OSI, Fe, Zn,Cu)

Parametreler	Kontrol Grup (n=30)			Hasta Grup (n=43)			P değeri
	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	
AQP-1	10,58	10,52	5,51 $\pm$ 2,80	1,26	47,64	31,18 $\pm$ 10,76	p<0,01
HEP-C	14,85	42,63	32,65 $\pm$ 7,50	55,22	250,78	107,12 $\pm$ 36,15	p<0,01
TAS	10,06	10,74	1,46 $\pm$ 0,18	0,72	10,45	1,14 $\pm$ 0,14	p<0,01
TOS	90,11	22,15	11,49 $\pm$ 2,47	70,6	25,6	16,77 $\pm$ 4,02	p<0,01
OSI	0,55	10,56	0,79 $\pm$ 0,21	0,67	20,33	1,49 $\pm$ 0,41	p<0,01
Fe	32	184	79,10 $\pm$ 32,52	30	66	33,79 $\pm$ 16,32	p<0,01
Zn	60,4	116,2	88,57 $\pm$ 14,66	51,4	18,9	73,75 $\pm$ 15, 36	p<0,01
Cu	63	130,9	88,77 $\pm$ 22, 07	81,5	245,1	127,31 $\pm$ 28, 32	p<0,01

Aquaporin-1 kontrol grubunda minimum değeri 10,58 maximum değeri 10,52 $\bar{X} \pm SD$ değeri 5,51 $\pm 2,80$ dir. Aquaporin-1 hasta grubunda minimum değeri 1,26 maximum değeri 47,64 $\bar{X} \pm SD$ değeri 31,18 $\pm 10,76$ dir.p değeri ise $<0,01$ dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

Hepcidin kontrol grubunda minimum değeri 14,85 maximum değeri 42,63 $\bar{X} \pm SD$ değeri 32,65 $\pm 7,50$ dir. Hepcidin hasta grubunda minimum değeri 55,22 maximum değeri 250,78 $\bar{X} \pm SD$ değeri 107,12 $\pm 36,15$ dir.p değeri ise $<0,01$ dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

TAS kontrol grubunda minimum değeri 10,06 maximum değeri 10,74 $\bar{X} \pm SD$ değeri 1,46 $\pm 0,18$ dir. TAS hasta grubunda minimum değeri 0,72 maximum değeri 10,45 $\bar{X} \pm SD$ değeri 107,12 $\pm 36,15$ dir.p değeri ise $<0,01$ dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

TOS kontrol grubunda minimum değeri 90,11 maximum değeri 22,15 $\bar{X} \pm SD$ değeri 11,49 $\pm 2,47$ dir. TOS hasta grubunda minimum değeri 70,6 maximum değeri 25,6 $\bar{X} \pm SD$ değeri 16,77 $\pm 4,02$ dir.p değeri ise $<0,01$ dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

OSI kontrol grubunda minimum değeri 0,55 maximum değeri 10,56 $\bar{X} \pm SD$ değeri 0,79 $\pm 0,21$ dir. OSI hasta grubunda minimum değeri 0,67 maximum değeri 20,33 $\bar{X} \pm SD$ değeri 1,49 $\pm 0,41$ dir.p değeri ise $p < 0,01$ dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

Demir kontrol grubunda minimum değeri 32 maximum değeri 184 $\bar{X} \pm SD$ değeri 79,10 $\pm 32,52$ dir. Demirhasta grubunda minimum değeri 30 maximum değeri 66 $\bar{X} \pm SD$ değeri 33,79 $\pm 16,32$ dir.p değeri ise $<0,01$ dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

Çinko kontrol grubunda minimum değeri 60,4 maximum değeri 116,2 $\bar{X} \pm SD$ değeri 88,57 $\pm 32,52$ dir. Çinkohasta grubunda minimum değeri 51,4 maximum değeri 18,9 $\bar{X} \pm SD$ değeri 73,75 $\pm 15,36$ dir.p değeri ise $<0,01$ dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

Bakır kontrol grubunda minimum değeri 63 maximum değeri 130,9 $\bar{X} \pm SD$ değeri 88,77 $\pm 22,07$ dir. Bakır hasta grubunda minimum değeri 81,5 maximum değeri 245,1 $\bar{X} \pm SD$ değeri 127,31 $\pm 28,32$ dir.p değeri ise $p < 0,01$ dir. $P < 0,05$ olduğu için sonuç anlamlıdır.

4.2. Bulguların Yorumlanması

H₀: Veriler normal dağılıma eşittir.

$P > 0,05$ olduğu zaman H₀ hipotezi kabul edilir. Yani veriler normal dağılım göstermektedir.

$P < 0,05$ olduğu için H₀ hipotezi reddedilir. Yani veriler normal dağılım göstermemektedir.

Tablo 4 ve 5'deki veriler ele alınan değişkenlerin her iki grubu (kontrol ve hasta) için de normallik varsayımını sağlamamaktadır. Bundan dolayı parametrik olmayan bir test(nonparametrik) olan Mann Whitney U testi, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için uygundur. Parametreler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

4.3. Non Parametrik Korelasyonlar

Tablo-6: Kontrol Grubu Parametrelerinin Korelasyon Tablosu

		TNF-alpha	IL-10	IL-1	IL-6	IL-21	AQUAPORIN-1	HEP-C	TAS	TOS	OSI	Fe	Zn	Cu	CRP	NO
TNF-alpha	K.katsayısı	1,000	,067	,060	-,220	,042	,091	,160	-,292	,088	,296	-,057	,002	,006	,217	,394*
	P değeri		,727	,753	,243	,824	,631	,399	,117	,643	,112	,763	,993	,973	,250	,031
IL-10	K.katsayısı	,067	1,000	-,476**	-,141	,064	,299	-,322	,206	-,180	-,239	-,031	-,123	,047	,281	-,044
	P değeri	,727		,008	,457	,737	,109	,082	,274	,340	,204	,871	,518	,806	,132	,817
IL-1	K.katsayısı	,060	-,476**	1,000	,283	,003	-,036	,322	-,185	,191	,191	,186	,034	-,033	-,167	,037
	P değeri	,753		,008	,129	,986	,851	,082	,328	,311	,312	,324	,859	,863	,378	,845
IL-6	K.katsayısı	-,220	-,141	,283	1,000	-,233	-,368*	,145	,181	,106	-,023	-,092	-,082	,226	,141	-,242
	P değeri	,243	,457	,129		,216	,045	,445	,338	,576	,903	,627	,665	,229	,458	,197
IL-21	K.katsayısı	,042	,064	,003	-,233	1,000	,233	-,071	-,297	-,006	,270	,064	-,035	-,388*	,024	,347
	P değeri	,824	,737	,986	,216		,214	,708	,111	,973	,149	,736	,854	,034	,899	,061
AQUAPORIN-1	K.katsayısı	,091	,299	-,036	-,368*	,233	1,000	-,153	-,147	,010	,071	,235	,045	-,103	,195	,356
	P değeri	,631	,109	,851	,045	,214		,420	,439	,960	,709	,211	,813	,588	,301	,053
HEP-C	K.katsayısı	,160	-,322	,322	,145	-,071	-,153	1,000	-,133	,012	,143	,359	-,135	-,019	,170	,107
	P değeri	,399	,082	,082	,445	,708	,420		,485	,952	,452	,051	,478	,921	,370	,573
TAS	K.katsayısı	-,292	,206	-,185	,181	-,297	-,147	-,133	1,000	-,017		-,646**	-,200	-,086	,237	-,043
	P değeri	,117	,274	,328	,338	,111	,439	,485		,928	,000	,290	,650	,208	,822	,160
TOS	K.katsayısı	,088	-,180	,191	,106	-,006	,010	,012	-,017	1,000	,723**	,124	-,036	-,147	,077	,108
	P değeri	,643	,340	,311	,576	,973	,960	,952	,928		,000	,513	,852	,439	,685	,569
OSI	K.katsayısı	,296	-,239	,191	-,023	,270	,071	,143	-,646**	,723**	1,000	,222	-,039	-,222	,106	,255
	P değeri	,112	,204	,312	,903	,149	,709	,452	,000	,000		,237	,836	,238	,576	,173
Fe	K.katsayısı	-,057	-,031	,186	-,092	,064	,235	,359	-,200	,124	,222	1,000	-,152	-,063	,009	,161
	P değeri	,763	,871	,324	,627	,736	,211	,051	,290	,513	,237		,422	,741	,962	,396
Zn	K.katsayısı	,002	-,123	,034	-,082	-,035	,045	-,135	-,086	-,036	-,039	-,152	1,000	,127	-,092	-,117
	P değeri	,993	,518	,859	,665	,854	,813	,478	,650	,852	,836	,422		,502	,630	,539
Cu	K.katsayısı	,006	,047	-,033	,226	-,388*	-,103	-,019	,237	-,147	-,222	-,063	,127	1,000	,218	-,102
	P değeri	,973	,806	,863	,229	,034	,588	,921	,208	,439	,238	,741	,502		,248	,593
CRP	K.katsayısı	,217	,281	-,167	,141	,024	,195	,170	-,043	,077	,106	,009	-,092	,218	1,000	,056
	P değeri	,250	,132	,378	,458	,899	,301	,370	,822	,685	,576	,962	,630	,248		,770
NO	K.katsayısı	,394*	-,044	,037	-,242	,347	,356	,107	-,263	,108	,255	,161	-,117	-,102	,056	1,000
	P değeri	,031	,817	,845	,197	,061	,053	,573	,160	,569	,173	,396	,539	,593	,770	

*, Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır

**, Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır

4.3.1. Kontrol Grubu Parametrelerinin Korelasyon Tablosunun Değerlendirilmesi

TNF Aile NO arasındaki $p<0,05$ ($r=0,394$) istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **TNF A**arttığında **NO** artacağını ya da **NO** arttığında **TNF A**artacağını göstermektedir.

IL-10 ile **IL-1** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,476$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **IL-10** arttığında **IL-1** azalacağını ya da **IL-1** arttığında **IL-10** azalacağını göstermektedir.

IL-6 ile **Aquaporin- 1** arasındaki $p<0,05$ ($r=0,368$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **IL- 6** arttığında **Aquaporin-1** azalacağını ya da **Aquaporin-1** arttığında **IL-6** azalacağını göstermektedir.

IL-21 ile **Cu** arasındaki $p<0,05$ ($r=0,388$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **IL-21** arttığında **Cu** azalacağını ya da **Cu** arttığında **IL-21** azalacağını göstermektedir.

TAS ile **Fe** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,646$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **TAS** arttığında **Fe** azalacağını ya da **Fe** arttığında **TAS** azalacağını göstermektedir.

TOS ile **Fe** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,723$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **TOS** arttığında **Fe** artacağını ya da **Fe** arttığında **TOS** artacağını göstermektedir.

Tablo-7: Hasta Grubu Parametrelerinin Korelasyon tablosu

		TNF-alpha	IL-10	IL-1	IL-6	IL-21	AQUAPORIN-1	HEP-C	TAS	TOS	OSI	Fe	Zn	Cu	CRP	NO
TNF-alpha	K.Katsayısı	1,000	,504**	,219	-,144	,363*	-,081	,537**	,037	-,082	-,175	,012	-,074	-,044	,209	,259
	P değeri	-	,001	,159	,358	,017	,606	,000	,815	,601	,261	,937	,637	,781	,178	,094
IL-10	K.katsayısı	,504**	1,000	,149	-,158	,427**	-,087	,393**	,011	-,209	-,185	,006	-,030	-,104	,152	-,075
	P değeri	,001	-	,339	,310	,004	,578	,009	,943	,179	,235	,970	,851	,508	,332	,632
IL-1	K.katsayısı	,219	,149	1,000	,083	,121	,164	,230	,010	-,164	-,203	,305*	-,118	-,071	,223	,101
	P değeri	,159	,339	-	,598	,439	,294	,138	,951	,294	,191	,047	,451	,650	,150	,519
IL-6	K.katsayısı	-,144	-,158	,083	1,000	-,368*	,296	-,310*	-,072	,003	,056	-,092	-,130	,068	-,048	-,089
	P değeri	,358	,310	,598	-	,015	,054	,043	,645	,986	,723	,556	,406	,666	,759	,570
IL-21	K.katsayısı	,363*	,427**	,121	-,368*	1,000	-,258	,210	,118	-,012	-,126	-,092	,087	-,243	,035	,088
	P değeri	,017	,004	,439	,015	-	,095	,177	,452	,939	,421	,558	,581	,116	,822	,573
AQUAPORIN-1	K.katsayısı	-,081	-,087	,164	,296	-,258	1,000	-,283	,283	-,128	-,232	,413**	-,302*	,257	-,001	-,062
	P değeri	,606	,578	,294	,054	,095	-	,066	,066	,415	,134	,006	,049	,096	,996	,692
HEP-C	K.katsayısı	,537**	,393**	,230	-,310*	,210	-,283	1,000	-,206	-,126	-,103	-,013	,105	-,159	,208	-,033
	P değeri	,000	,009	,138	,043	,177	,066	-	,186	,422	,511	,935	,504	,308	,180	,835
TAS	K.katsayısı	,037	,011	,010	-,072	,118	,283	-,206	1,000	-,008	-,437**	-,168	,107	,033	-,064	,157
	P değeri	,815	,943	,951	,645	,452	,066	,186	-	,962	,003	,281	,495	,835	,683	,315
TOS	K.katsayısı	-,082	-,209	-,164	,003	-,012	-,128	-,126	-,008	1,000	,855**	-,247	-,069	,032	,216	,203
	P değeri	,601	,179	,294	,986	,939	,415	,422	,962	-	,000	,111	,659	,841	,164	,191
OSI	K.katsayısı	-,175	-,185	-,203	,056	-,126	-,232	-,103	-,437**	,855**	1,000	-,135	-,047	,019	,143	,066
	P değeri	,261	,235	,191	,723	,421	,134	,511	,003	,000	-	,387	,766	,904	,360	,673
Fe	K.katsayısı	,012	,006	,305*	-,092	-,092	,413**	-,013	-,168	-,247	-,135	1,000	-,317*	-,001	,188	,299
	P değeri	,937	,970	,047	,556	,558	,006	,935	,281	,111	,387	-	,038	,995	,228	,051
Zn	K.katsayısı	-,074	-,030	-,118	-,130	,087	-,302*	,105	,107	-,069	-,047	-,317*	1,000	-,101	-,560**	-,217
	P değeri	,637	,851	,451	,406	,581	,049	,504	,495	,659	,766	,038	-	,521	,000	,162
Cu	K.katsayısı	-,044	-,104	-,071	,068	-,243	,257	-,159	,033	,032	,019	-,001	-,101	1,000	-,014	-,049
	P değeri	,781	,508	,650	,666	,116	,096	,308	,835	,841	,904	,995	,521	-	,929	,755
CRP	K.katsayısı	,209	,152	,223	-,048	,035	-,001	,208	-,064	,216	,143	,188	-,560**	-,014	1,000	,436**
	P değeri	,178	,332	,150	,759	,822	,996	,180	,683	,164	,360	,228	,000	,929	-	,003
NO	K.katsayısı	,259	-,075	,101	-,089	,088	-,062	-,033	,157	,203	,066	,299	-,217	-,049	,436**	1,000
	P değeri	,094	,632	,519	,570	,573	,692	,835	,315	,191	,673	,051	,162	,755	,003	-

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır

**. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır

4.3.2. Hasta Grubu Parametrelerinin Korelasyon Tablosunun Değerlendirilmesi

TNF A ile **IL-10** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,504$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **TNF A** arttığında **IL-10** artacağını ya da **IL-10** arttığında **TNF A** artacağını göstermektedir.

TNF A ile **IL-21** arasındaki $p<0,05$ ($r=0,363$) istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **TNF A** arttığında **IL-21** artacağını ya da **IL-21** arttığında **TNF A** artacağını göstermektedir.

TNF A ile **Hepcidin** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,537$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **TNF A** arttığında **Hepcidin** artacağını ya da **Hepcidin** arttığında **TNF A** artacağını göstermektedir.

IL-10 ile **IL-21** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,427$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **IL-10** arttığında **IL-21** artacağını ya da **IL-21** arttığında **IL-10** artacağını göstermektedir.

IL-10 ile **Hepcidin** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,393$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **IL-10** arttığında **Hepcidin** artacağını ya da **Hepcidin** arttığında **IL-10** artacağını göstermektedir.

IL-1 ile **Fe** arasındaki $p<0,05$ ($r=0,305$) istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **IL-1** arttığında **Fe** artacağını ya da **Fe** arttığında **IL-1** artacağını göstermektedir.

IL-6 ile **IL-21** arasındaki $p<0,05$ ($r=0,328$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **IL-6** arttığında **IL-21** azalacağını ya da **IL-21** arttığında **IL-6** azalacağını göstermektedir.

IL-6 ile **Hepcidin** arasındaki $p<0,05$ ($r=0,310$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **IL-6** arttığında **Hepcidin** azalacağını ya da **Hepcidin** arttığında **IL-6** azalacağını göstermektedir.

Aquaporin-1 ile **Fe** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,413$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **Aquaporin-1** arttığında **Fe** artacağını ya da **Fe** arttığında **Aquaporin-1** artacağını göstermektedir.

Aquaporin-1 ile **Zn** arasındaki $p<0,05$ ($r=0,302$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **Aquaporin-1** arttığında **Zn** azalacağını ya da **Zn** arttığında **Aquaporin-1** azalacağını göstermektedir.

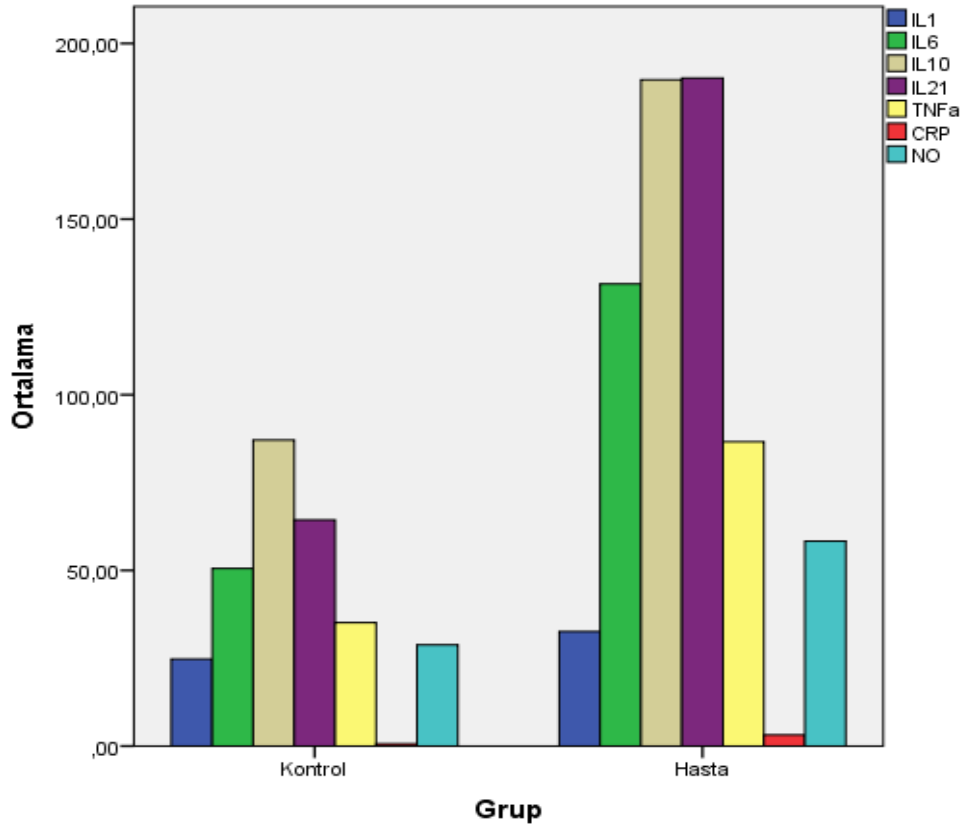
TAS ile **OSI** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,476$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **TAS** arttığında **OSI** azalacağını ya da **OSI** arttığında **TAS** azalacağını göstermektedir.

TOS ile **OSI** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,437$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde yüksek dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **TOS** arttığında **OSI** artacağını ya da **OSI** arttığında **TOS** artacağını göstermektedir.

Fe ile **Zn** arasındaki $p<0,05$ ($r=0,387$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **Fe** arttığında **Zn** azalacağını ya da **Zn** arttığında **Fe** azalacağını göstermektedir.

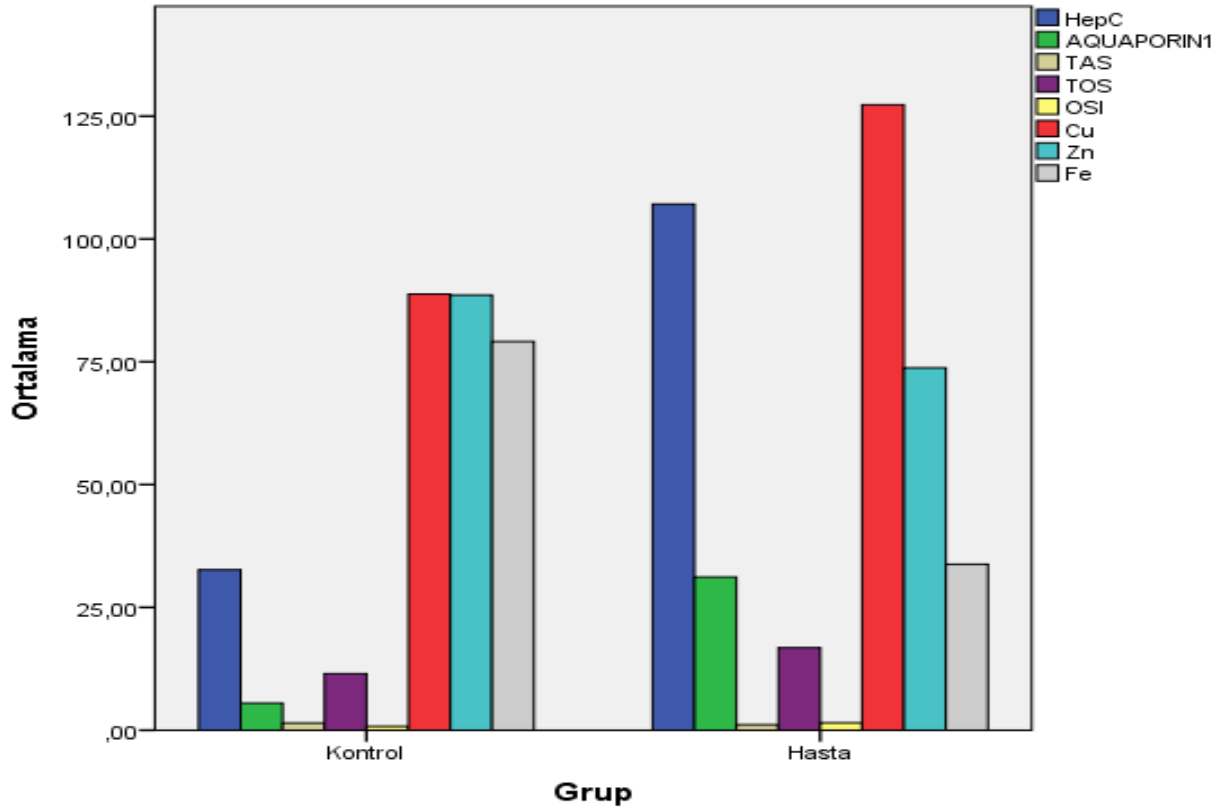
Zn ile **CRP** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,560$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **Zn** arttığında **CRP** azalacağını ya da **CRP** arttığında **Zn** azalacağını göstermektedir.

CRP ile **NO** arasındaki $p<0,01$ ($r=0,436$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir ilişki durumu ortaya çıkmaktadır. Yani **CRP** arttığında **NO** artacağını ya da **NO** arttığında **CRP** artacağını göstermektedir.



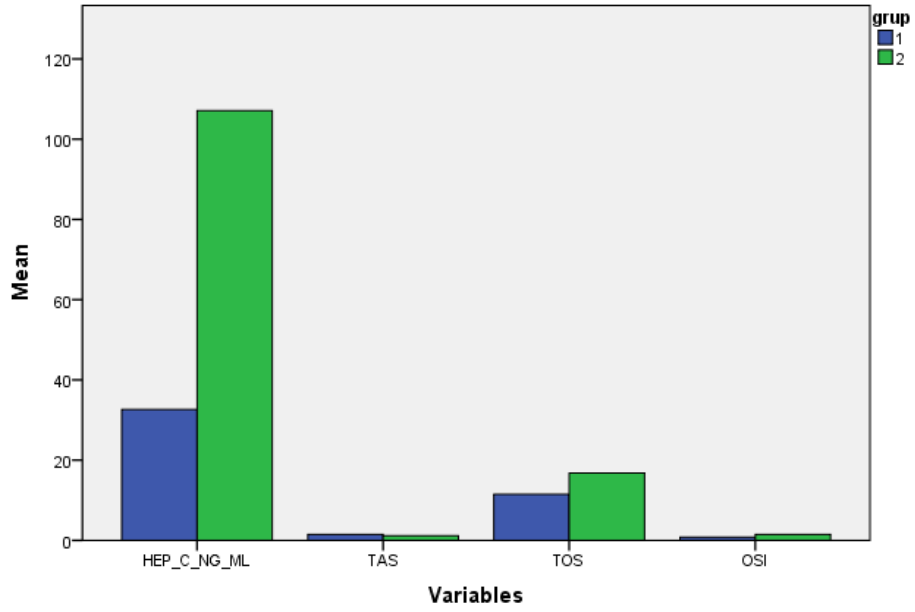
Grafik-1: IL-1,IL-6,IL-10,IL-21, TNF- α ,CRP, NO Grafiği

Grafikte hasta grubunda en çok yükselen parametre IL-21dir.Onu takiben IL-10 sonra sırasıyla IL-6, TNF- α ,NO,IL-1 ve en az CRP yükselmiştir.Kontrol grubunda ise en çok IL-10 yükselmiştir.Sonra sırasıyla IL-21,IL-6, TNF- α ,NO,IL-1 seyretmiştir.Kontrol grubunda en az yükselen CRP dir.Bütün parametreler hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir.



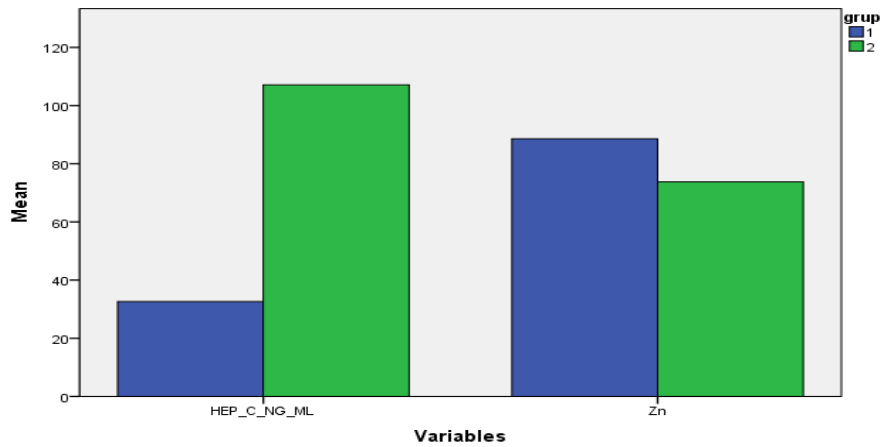
Grafik-2: Hepcidin, Aquaporin-1,TAS, TOS, OSI, Bakır, Çinko, Demir Grafiği

Hasta grubunda en çok bakır yükselmiştir. Onu takiben sırasıyla Hepcidin, çinko, demir, Aquaporin-1, TOS ve OSI dir. En az yükselen parametre ise TAS tır. Kontrol grubunda ise en çok bakır yükselmiştir. Onu takiben sırasıyla çinko, demir, hepcidin, TOS, Aquaporin-1 ve TAS tır. En az yükselen parametre ise OSI dir. Çinko, demir, TAS hasta grubunda kontrol grubuna göre azalmışken diğer parametreler ise artmıştır.



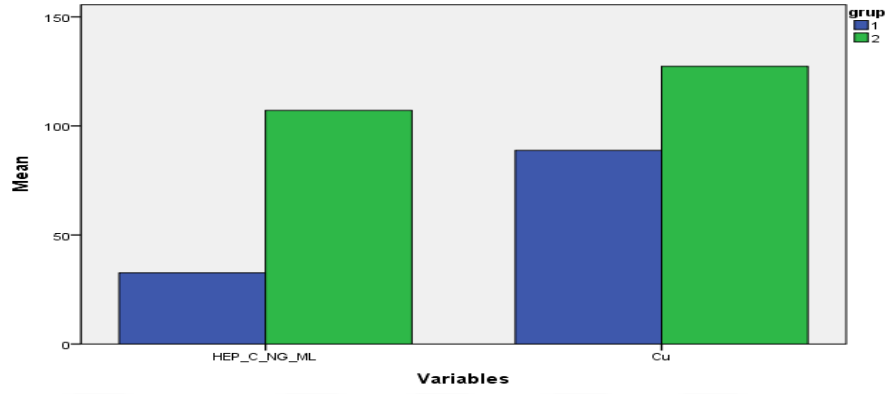
Grafik-3: Hecidin ile TAS, TOS, OSI Grafiği

Hecidin hasta ve kontrol grubunda TAS, TOS ve OSI ye göre daha çok yükselmiştir. Hasta grubunda en çok Hecidin yükselmişken onu sırasıyla TOS ve OSI seyretmiştir. En az yükselen parametre ise TAS tır. Kontrol grubunda en çok Hecidin yükselmişken onu sırasıyla TOS ve TAS seyretmiştir. En az yükselen parametre ise OSI dır.



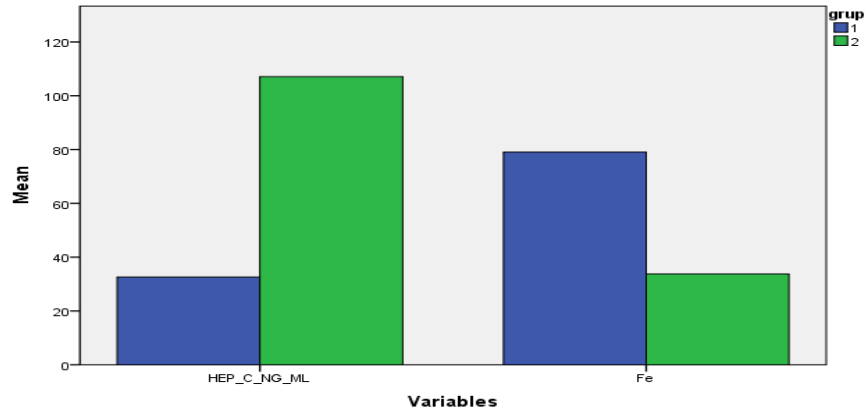
Grafik-4: Hecidin ile Zn Grafiği

Hepcidin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyredirken, çinko hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük seyretmiştir. Çinko kontrol grubunda Hepcidine göre yüksek seyredirken hasta grubunda ise düşük seyretmiştir.



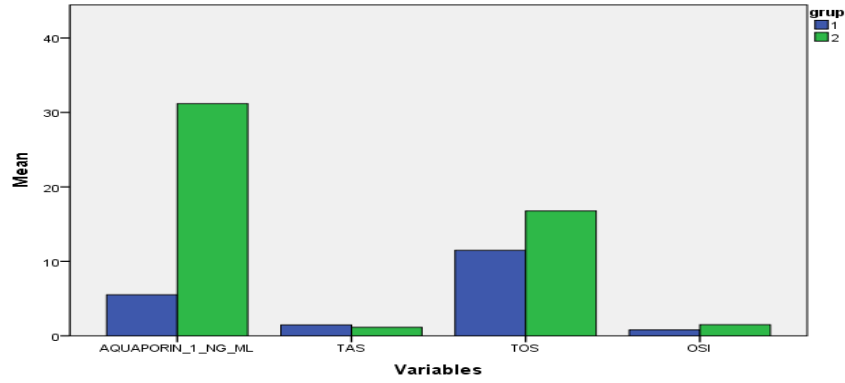
Grafik-5: Hepcidin ile Cu grafiği

Hepcidin ve bakır hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir. Bakır hasta ve kontrol grubunda Hepcidine göre yüksek seyretmiştir.



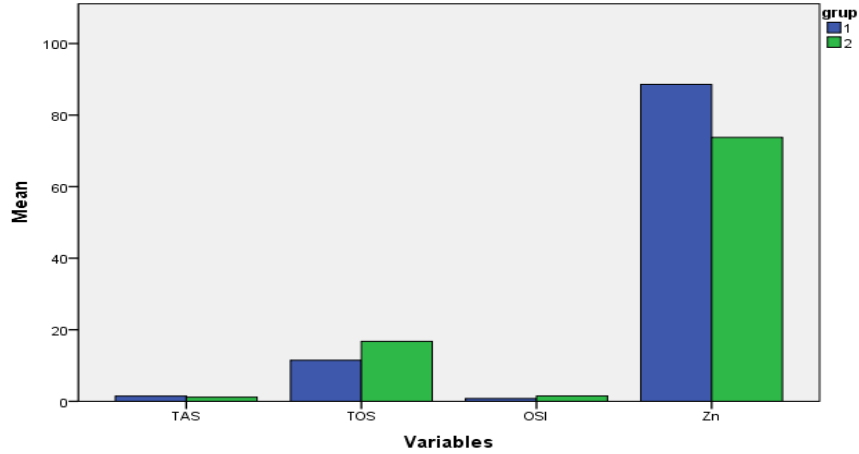
Grafik-6: Hepcidin ile Fe grafiği

Hepcidin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyredirken, demir hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük seyretmiştir. Hepcidin hasta grubunda demire göre yüksek seyredirken kontrol grubunda ise düşük seyretmiştir.



Grafik-7: Aquaporin-1 İle TAS, TOS, OSI Grafiği

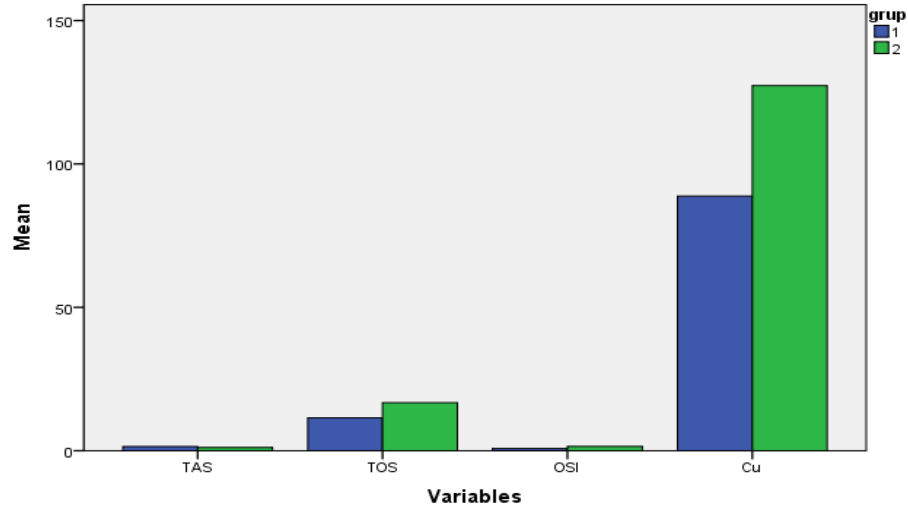
Aquaporin-1 hasta grubunda TAS, TOS ve OSI ye göre yüksek seyrederken kontrol grubunda ise TOS a göre daha düşük TAS ve OSI ye göre yüksek seyretmiştir. Hasta grubunda en çok Aquaporin-1 yüksek seyretmişken, onu sırasıyla TOS ve OSI takip etmiştir. En az yükselen parametre ise TAS tır. Kontrol grubunda ise en çok TOS yükselmişken, onu sırasıyla Aquaporin-1 ve TAS takip etmiştir. En az yükselen parametre ise OSI dir. Aquaporin, TOS ve OSI hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyrederken TAS ise kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek seyretmiştir.



Grafik-8: Zn ile TAS, TOS, OSI Grafiği

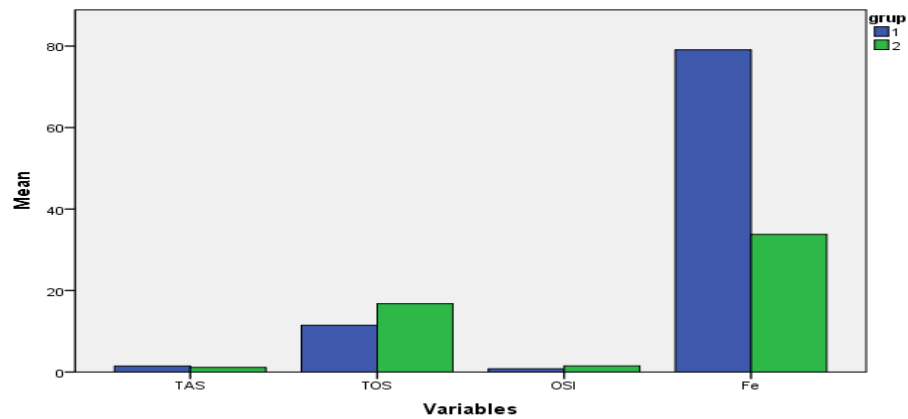
Çinko hasta ve kontrol grubunda TAS, TOS ve OSI ye göre yüksek seyretmiştir. Çinko ve TAS hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük seyredirken TOS ve OSI yüksek seyretmiştir. Hasta grubunda en yüksek çinko seyredirken onu sırasıyla TOS ve OSI seyretmiştir. En az

yükselen parametre ise TAS tır. Kontrol grubunda ise en yüksek çinko seyredirken onu sırasıyla TOS ve TAS seyretmiştir. En az yükselen parametre ise OSI dir.



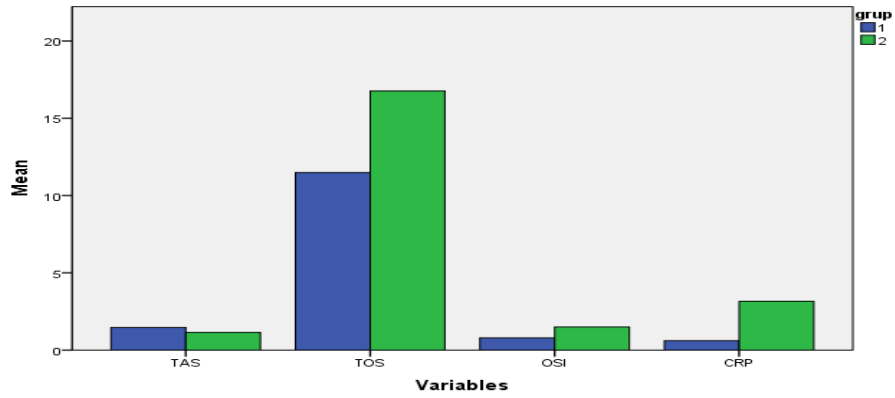
Grafik-9: Cu ile TAS, TOS, OSI Grafiği

Bakır hasta ve kontrol grubunda TAS, TOS ve OSI ye göre yüksek seyretmiştir. Bakır, TOS ve OSI hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyredirken TAS hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük seyretmiştir. Hasta grubunda en yüksek bakır seyredirken onu sırasıyla TOS ve OSI seyretmiştir. En az yükselen parametre ise TAS tır. Kontrol grubunda ise en yüksek bakır seyredirken onu sırasıyla TOS ve TAS seyretmiştir. En az yükselen parametre ise OSI dir.



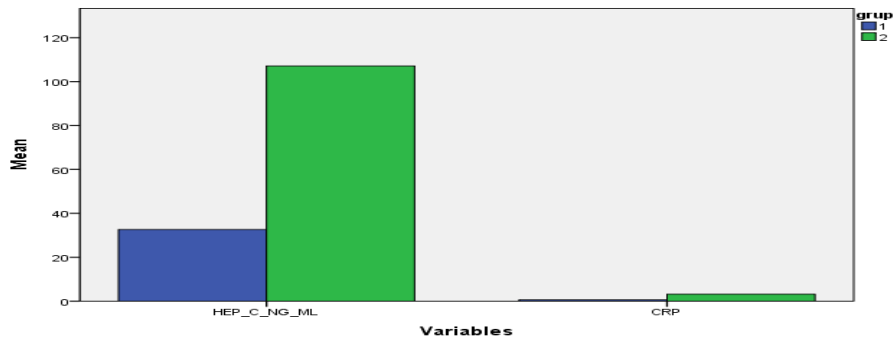
Grafik-10: Fe ile TAS, TOS, OSI Grafiği

Demir hasta ve kontrol grubunda TAS, TOS ve OSI ye göre yüksek seyretmiştir. Demir ve TAS hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük seyrederken TOS ve OSI yüksek seyretmiştir. Hasta grubunda en yüksek demir seyrederken onu sırasıyla TOS ve OSI seyretmiştir. En az yükselen parametre ise TAS tır. Kontrol grubunda ise en yüksek demir seyrederken onu sırasıyla TOS ve TAS seyretmiştir. En az yükselen parametre ise OSI dir.



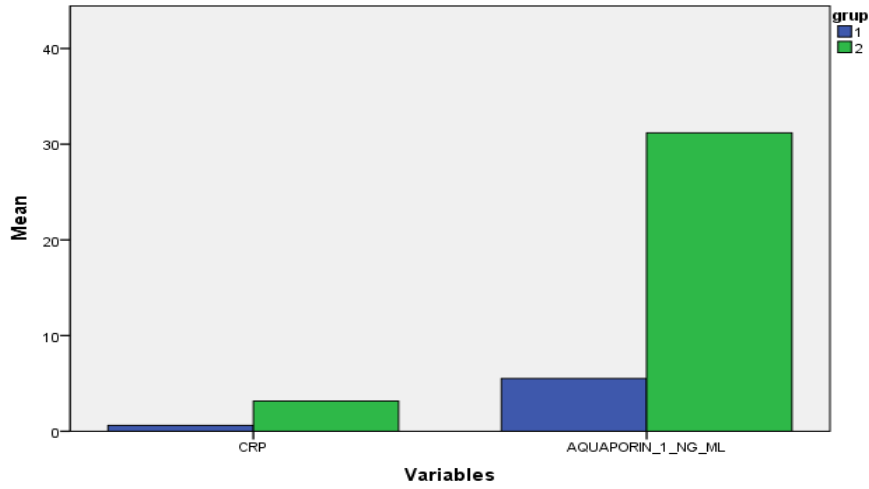
Grafik-11: CRP ile TAS, TOS,OSİ Grafiği

CRP hasta grubunda TOS a göre düşük seyrederken OSI ve TAS a göre yüksek seyretmiştir. CRP kontrol grubunda diğer parametrelere göre düşük seyretmiştir. CRP, TOS ve OSI hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyrederken TAS hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük seyretmiştir. Hasta grubunda en yüksek TOS seyrederken CRP ve OSI seyretmiştir. En az yükselen parametre ise TAS'tır. Kontrol grubunda ise en yüksek TOS seyrederken onu sırasıyla TAS ve OSI seyretmiştir. En az yükselen parametre ise CRP dir.



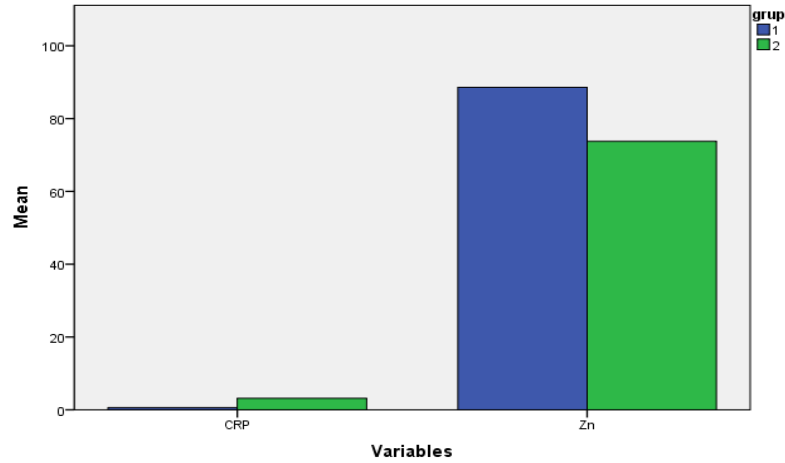
Grafik-12: Hepcidin ile CRP Grafiği

Hepcidin hasta ve kontrol grubunda CRP ye göre yüksek seyretmiştir. CRP ve Hepcidin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir.



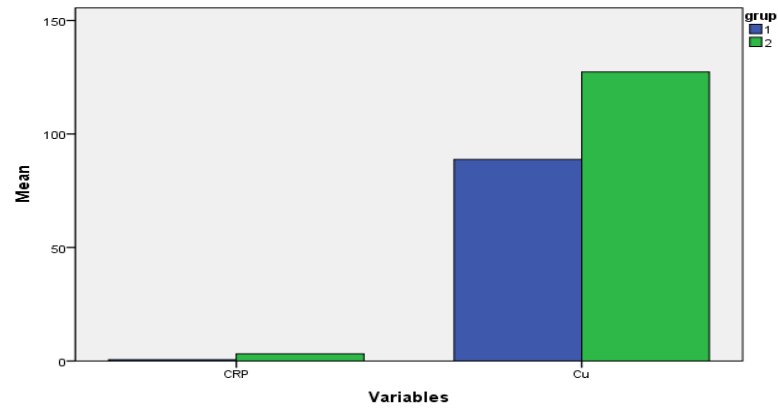
Grafik-13: CRP ile Aquaporin-1 Grafiği

Aquaporin-1 hasta ve kontrol grubunda CRP ye göre yüksek seyretmiştir. Aquaporin-1 ve CRP hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir.



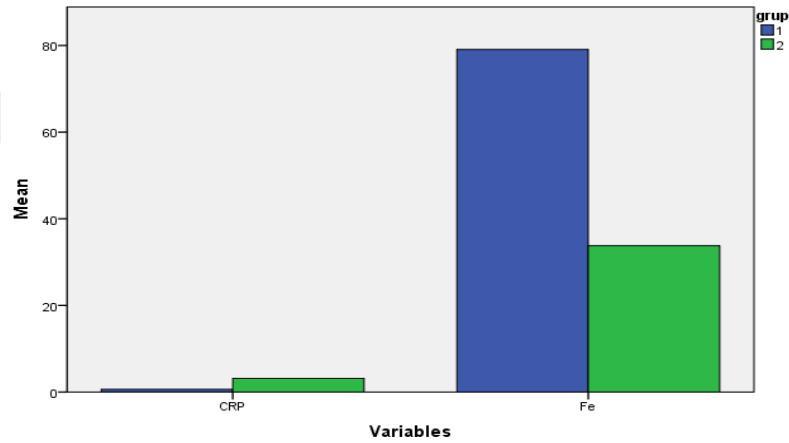
Grafik-14: CRP ile Zn Grafiği

Çinko hasta ve kontrol grubunda CRP ye göre yüksek seyretmiştir. Çinko hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunurken CRP hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.



Grafik-15: CRP ile Cu Grafiği

Bakır hasta ve kontrol grubunda CRP ye göre yüksek seyretmiştir. Bakır ve CRP hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir.



Grafik-16: CRP ile Fe grafiği

Demir hasta ve kontrol grubunda CRP ye göre yüksek seyretmiştir. Demir hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunurken CRP hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

AP'deki başlangıç olayı, asiner hücre hasarına ve zimojen granüllerin salgılanmasının bozulmasına bağlı olduğu gibi, hücre dışı nöral ve vasküler mekanizmaların yanı sıra hücre içi mekanizmaları da (hücre içi enzim aktivasyonu, kalsiyum birikimi ve ısı şoku protein aktivasyonu gibi) içerir. Artan kalsiyum geçişleri, zimojen ve lizozom granüllerinin birlikte lokalizasyonunu ve nihayetinde tripsinojenin tripsine erken dönüşümünü güçlendirir. Asiner hücre hasarı yoluyla AP'ye neden olabilecek ilaçlar arasında azatioprin, kortikosteroidler ve tiyazid diüretikler bulunur. Etanole bağlı pankreatitin farklı patofizyolojik mekanizmaları vardır. Etanol, asiner hücre için doğrudan toksiktir, iltihaplanma ve zar tahribatına yol açar. Etanolün, retrograd akışı ve pankreas içi enzimatik aktivasyonu destekleyen pankreas kanal basıncını arttırdığına dair kanıtlar da vardır. Erken agresif sıvı resüsitasyonunun önemi ile desteklenen AP gelişiminde iskemi-reperfüzyon hasarının rol oynaması muhtemeldir. Mikrovasküler değişiklikler, pankreas vasküler geçirgenliğinde artış, ödem, kanama ve pankreas nekrozuna neden olabilir. Bu hipotezler, AP'deki inflamatuvar tepkinin her ikisi de önemli aktivatörleri olan TNF- α ve interlökin-6 gibi yeni moleküler terapötik hedeflerin saptanmasına yol açmıştır (90).

IL-1 hemen hemen tüm hücreleri ve organları etkiler ve otoinflamatuvar, otoimmün, enfeksiyöz ve dejeneratif hastalıklar için önemli bir sitokindir. IL-1 bir lökositik pirojen, bir ateş aracı, bir lökositik endojen aracı, akut faz tepkisinin velenfositin çeşitli bileşenlerinin bir indükleyicisini içeren çok çeşitli biyolojik etkilere sahiptir. Goodchild ve arkadaşları IL-1 indüksiyonunu, akut pankreatitte bildirmiştir ve çok sayıda çalışma pankreas patogenezinde IL-1 ve IL-1 reseptörü (IL-1R) nün rol oynadığını göstermiştir (90). İlginç bir şekilde, IL-1R geni eksikliği olan farelerin veya IL-1 reseptör antagonisti (rhIL-1Ra) ile tedavinin farelerde kronik pankreatitte işe yaradığı gösterilmiştir. IL-1 dönüştürücü enzim (ICE), IL-1 β 'nin pro-IL-1 β 'den salgılanmasından sorumludur ve deneysel pankreatite sebep olur. Bir ICE inaktivatörü (VE-13045) ile ön tedavi ile önemli ölçüde zayıflatılarak pankreatitin şiddetinin azalmasına neden olmuştur ve ölüm oranlarını düşürmüştür. Bu bulgular, ICE-knock-out fareler veya intraperitoneal (ip) ICE-inhibitör enjeksiyonu kullanılarak daha da desteklenmiştir. İlaveten, IL-1 in pankreatit patogenezinde de bir rol oynadığına inanılmaktadır. IL-1 β serum seviyesinin yükselmesi, akut pankreatit gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Yakın zamanda Xu ve arkadaşları IL-1 β 'nın tripsin aktivasyonunu indükleyebildiğini ve pankreas asiner hücrelerinin hücre sel canlılığını azalttığını

ortaya çıkarmıştır. Bu etkiler, hücre içi kalsiyum değişiklikleri yoluyla bozulmuş otofajiye bağlıdır. Ca^{2+} + sinyali, pankreatit tedavisi için umut verici bir terapötik hedef olabilir (90).

Manohar ve arkadaşları iltihaplı pankreas dokusundan sitokinler IL-1'in salınımı, uzak organ disfonksiyonunun gelişmesiyle ilişkilendirmiştir. Ayrıca, deneysel AP, IL-1 β 'nin artmış pankreas ekspresyonunu göstermiştir ve IL-1 dönüştürücü enzim ICE'nin inaktivasyonunun, daha hafif pankreatite ve deneysel pankreatitte iyileşmiş hayatta kalmaya neden olduğunu bulmuştur. Bu gözlemleri destekleyerek, IL-1'in en yüksek sistemik konsantrasyonlara kıyasla lokal olarak yaklaşık 100 kat arttığı bulunmuştur. Serum IL-1 konsantrasyonu, şiddetli ve öldürücü AP'de ve ayrıca pulmoner ve böbrek yetmezliği ile komplike olan vakalarda önemli ölçüde yükselmiştir. Yukarıda bahsedilen deneysel çalışmalar ışığında, çalışmamız uzak organ komplikasyonlarının gelişiminde lokal proinflamatuvar sitokin salınımı için daha fazla destek sağlamaktadır (91).

Bizim çalışmamızda da IL-1 seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo-4'te $p < 0,05$ bulunmuştur. Grafik-1'de gösterilmiştir). IL-1 hem lokal hem de sistemik tepkileri uyaran bir proinflamatuvar sitokindir. IL-1, endotelial hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükleyerek ve stromal hücreler tarafından kemokin salımı yoluyla enflamatuvar hücrelerin enflamasyon bölgesinde toplanmasını destekler (68). Sitokin, fosfolipaz A2, siklo-oksijenaz 2 ve indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentaz gibi çeşitli enzimlerin üretimini indükleyerek, lokal ve sistemik tepkilere katkıda bulunan enflamatuvar araçlar prostaglandin E2 ve NO salınımına yol açar. (68) IL-1'in sistemik etkileri hipotansiyon, ateş, nötrofili, trombositoz ve akut faz proteinlerinin üretimini içerir. Bu etkilerinden dolayı AP hastalarında IL-1 hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. (69) Hücre içi kalsiyum seviyelerini etkilediği ve bunun neticesinde hücresel seviyede bozukluklara yol açtığı için AP için önemli bir sitokindir. Deneysel çalışmalarda da önemi gösterilmiştir (91). Bununla birlikte hastalığın ciddiyeinde de rol alabileceği düşünülebilir. IL-1'e yönelik tedavi protokolleri hastalığın ciddiyetinde azalmalara yol açabileceği düşünülebilir.

IL-6, inflamasyon ve immün yanıtlarda rol alan çok önemli bir proinflamatuvar sitokindir. Akut ve kronik pankreatitin yanı sıra pankreas kanserinin gelişiminde IL-6'nın önemli bir rolü gösterilmiştir (91). IL-6, gp130 proteini aracılığıyla etkisine aracılık eder ve Janus kinaz/sinyal dönüştürücüleri ve aktivatörlerinin (JAK/STAT) sinyal yolağının aktivasyonuna yol açar. Bildirilen veriler, pankreatitli hastaların sağlıklı bireylere kıyasla yüksek IL-6 serum seviyeleri gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Manohar ve arkadaşları laboratuvar ortamında, birkaç enflamatuvar aracı (TNF- α ,

IL-17, IL-1beta) ve büyüme faktörlerinin (fibroblast büyüme faktörü) varlığında insan pankreatik periasiner miyofibroblast hücrelerinden IL-6 salgısının arttığını göstermiştir. Bu veriler ayrıca IL-6'nın akut pankreatit patogenezindeki önemli rolünü desteklemektedir. İlginç bir şekilde, IL-6'nın anti-IL-6 antikor tedavisi ile nötralizasyonu, pankreas asiner hücrelerinde STAT-3 aktivasyonunun baskılanmasını ortaya çıkarmış ve sonuç olarak akut pankreatitin şiddetini azaltmıştır. Pankreatitte IL-6'nın anormal ekspresyonu ve deregülasyonu, IL-6'nın pankreatit için değerli bir erken belirteç olarak hizmet ettiğini göstermiştir (91).

Akut faz tepkisinde IL-6 için patofizyolojik bir rol, çeşitli diğer hücreler üzerindeki geniş proinflamatuvar etkiden ve akut faz proteinlerinin hepatik üretiminin indüksiyonundan gelir. Mederos ve arkadaşları deneysel olarak, IL-6'nın uzak organ komplikasyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve IL-6, yetişkin solunum zorluğu sendromu ile bağlantılı olarak artmıştır. İzole periferik kan monositlerinde, artmış IL-6 salınımı, sistemik komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, IL-6, pulmoner yetmezliğin duyarlı ve spesifik bir belirteçidir ve pik serum konsantrasyonları, şiddetli ve ölümcül AP'nin yanı sıra akciğer ve böbrek yetmezliğinde artmıştır (92).

Bizim çalışmamızda da IL-6'nın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir (Tablo-4'te $p < 0,05$ bulunmuştur. Grafik-1'de gösterilmiştir). IL-6, inflamasyonun ilk aşamasında lokal bir lezyonda sentezlendikten sonra, kan dolaşımı yoluyla karaciğere hareket eder, ardından C-reaktif protein (CRP) gibi geniş bir akut faz proteinlerinin salgılanmasını sağlar. Öte yandan IL-6, fibronektin, albümin ve transferrin üretimini azaltır. IL-6 ayrıca taşıyıcılarının kontrolü yoluyla serum demir ve çinko seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar. Serum demirine gelince, IL-6, demir taşıyıcı ferroportin 1'in bağırsak üzerindeki etkisini bloke eden ve böylece serum demir seviyelerini düşüren hepsidin üretimini indükler. Bu, IL-6-hepsidin ekseninin, kronik inflamasyonla ilişkili hipoferremiden ve anemiden sorumlu olduğu anlamına gelir. IL-6 ayrıca hepatositler üzerinde çinko sentezini artırır. ZIP14 ekspresyonunu artırır ve bu nedenle inflamasyonda görülen hipozinkemiye indükler. IL-6 kemik iliğine ulaştığında, megakaryosit olgunlaşmasını teşvik eder, böylece trombositlerin salınmasına yol açar. Akut faz protein seviyelerindeki ve kırmızı kan hücresi ve trombosit sayılarındaki bu değişiklikler, rutin klinik laboratuvar incelemelerinde inflamatuvar şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılır. Bu da bu sitokinin akut pankreatitin şiddetini belirlemede rol oynayabileceğini ve bu sitokine yönelik tedavilerin başarılı olma olasılığını yükseltmiştir. Ayrıca IL-6'ya yönelik tedaviler organ hasarının önlenmesinde kullanılabileceği düşünülebilir.

IL-10, özellikle anti-enflamatuar özellikleri ve immün sistemin yeniden kurulmasındaki rolü nedeniyle, bağışıklık sisteminin temel bir düzenleyicisidir. IL-10, büyük immün düzenleyici ve antiinflamatuar yetenekleri nedeniyle kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Zhou ve arkadaşları, IL-10'un enflamatuar yanıtı hafiflettiğini ve akut pankreatitte TNF- α sekresyonunu azalttığını göstermiştir. IL-10'un, pankreas patolojik skorunun yanı sıra serum amilaz ve TNF- α sekresyonunu azaltarak AP'deki inflamasyonun şiddetini hafiflettiği doğrulanmıştır. TNF- α 'nın akut pankreatitte kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırdığı bildirildiğinden, TNF- α sekresyonunda IL-10 ile indüklenen azalma kan beyin bariyerinin stabilize edilmesinde yardımcı olabilir (93).

Claudin-5, sıkı bağlantı proteinlerinin önemli bir bileşenidir ve esas olarak beyindeki endotel hücrelerinde ifade edilir. Claudin-5, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini ve bütünlüğünü kontrol eder ve ekspresyon seviyesi diğer klaudinlerin 100 katından fazladır. Clark ve arkadaşları, AP de klaudin-5 ekspresyonunun azaldığını ve birleşme yapısının bozulduğunu göstermiştir (94). Bu arada, IL-10'un, TNF'nin neden olduğu Claudin-5'i artırdığı ve sıkı bağlantıların korunmasına etki ettiği gösterilmiştir. Mekanizmalar belirsizliğini koruyor, ancak olası açıklamalar şunları içeriyor. IL-10, TNF- α seviyelerini düşürerek ve Claudin-5 seviyelerini artırarak AP nin ciddiyetini azaltması beklenebilir (94).

Bizim çalışmamızda da IL-10 seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo-4'te $p < 0,05$ bulunmuştur. Grafik-1'de gösterilmiştir). İnterlökin-10 çeşitli fenotipik etkilere sahip bir sitokindir. IL-10'un otokrin ve parakrin mekanizmaları yoluyla inflamasyonun kontrolünü ve çözülmesini etkileyen güçlü bir negatif geri besleme düzenleyicisi olduğu görüldüğünden, başlıca eylemleri öncelikle anti-enflamatuar, inhibe edici veya kendi kendini düzenleyen olarak kabul edilir. Bu immünosupresif etki geniştir ve hem hücresel hem de humoral seviyelerde meydana gelir, ancak IL-10'un potansiyel olarak zarar verici enflamatuar tepkileri sınırladığı iki baskın yol vardır: (1) dendritik hücreler tarafından antijen sunumunu inhibe etmek ve (2) makrofaj aktivasyonunu ve infiltrasyonu inhibe etmek. Hücresel düzeyde, IL-10'un, haberci RNA (mRNA) stabilize edici protein HuR'yi (insan antijeni R) baskılayan, enflamatuar sitokin mRNA'nın spesifik dengesizleşmesini teşvik eden bir posttranskripsiyonel düzenleyici ajan olarak görev yaptığına inanılmaktadır. Ek olarak, IL-10'un, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 (STAT3) -bağımlı sinyalizasyon aktivatörü aracılığıyla p38 MAPK (mitojenle aktive edilmiş protein kinaz) yolu gibi apoptotik sinyal yollarını inhibe ettiği ve dolayısıyla doku ölümünü ve organ işlev bozukluğunu sınırladığı düşünülmektedir. Bu etkilerinden dolayı IL-10 hastalığın teşhis ve tedavisinde önemli rol oynayabilir.

IL-21, esas olarak T hücreleri ve doğal öldürücü T (NKT) hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. (62) IL-21, hem doğuştan gelen hem de uyarlanabilir bağışıklık tepkilerini düzenler ve sadece anti-tümör ve antiviral tepkilerde anahtar rollere sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda otoimmün hastalıkların ve enflamatuar bozuklukların gelişimini teşvik eden enflamatuar tepkiler üzerinde büyük etkiler uygular. TFH hücreleri, foliküler B yardımcı T hücreleri olarak da bilinir ve periferik ikincil lenfoid organlarda bulunur. Bu hücreler, B hücresi folikülünü barındıran reseptör kemokin reseptörü tip 5'in ekspresyonu ile karakterize edilir. (63) TFH hücrelerinin ana işlevi, germinal merkezleri CD40 ligand ekspresyonu ve IL-21 sekresyonu yoluyla desteklemek ve sürdürmektir. IL-21, enflamasyon, otoimmünite ve enfeksiyon ile ilgilidir. IL-21, hafif AP hastalarına kıyasla ciddi AP hastalarında yükselir, ancak eğilim istatistiksel olarak anlamlı değildir. Dahası, Thomson ve arkadaşları AP'nin geç fazında, ciddi AP'li septik hastalarda ve pankreas nekrozu olan hastalarda IL-21 seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir, bu da nekroz ve sepsisli AP'de IL-21'in potansiyel bir rolünü düşündürür. (95) Bu nedenle, TFH hücreleri AP'nin ilerlemesine dahil olabilir. Bununla birlikte, IL-21 yalnızca TFH hücreleri tarafından salgılanmaz, aynı zamanda Th17 hücreleri, TFH hücreleri ve Th2 hücreleri tarafından da ifade edilir. Şu anda, TFH'nin kesin rolü AP'de hala iyi bilinmemektedir (95).

İnterlökin-21, Th17 yanıtının bir sitokin ürünüdür ve Th17 hücre farklılaşmasını güçlendirir. Çeşitli maligniteler, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve enflamatuar durumlar IL-21 ile ilişkilendirilmiştir. İmmün baskılanma, düzenleyici T (T reg) hücrelerinin inhibisyonunun yanı sıra çeşitli hücre soylarında IL-10 üretimini indükleyerek IL-21'i azaltmıştır. Interleukin-21, B hücrelerinin farklılaşması ve proliferasyonu ve dolayısıyla antikörlerin oluşumu ve olgunlaşması için kritiktir. Miao ve arkadaşları IL-21 ile ilişkili polimorfizmleri olan AP hastalarında artmış septik risk ile ilişkilendirmiştir (96).

Bizim çalışmamızda da AP hastalarında IL-21 seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmüştür (Tablo-4'te $p < 0,05$ bulunmuştur. Grafik-1'de gösterilmiştir). IL-21 CD132'ye bağımlı sitokin olan esas olarak aktive edilmiş T lenfositler, özellikle iltihaplı Th 17 alt kümesi tarafından üretilir ve doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık arasındaki geçişte anahtar bir faktör olduğuna inanılmaktadır. Son birkaç yılda, bu sitokinin T, B ve NK hücrelerinin yanı sıra miyeloid kökenli hücrelerin işlevlerini modüle ettiği gösterilmiştir.(63) Ek olarak, IL-21'in güçlü bir antitümör ajan olduğu gösterildi ve bu da onu terapötik araçların geliştirilmesi için umut verici bir aday haline getirdi. IL-21 ayrıca romatoid artrit ve enflamatuar bağırsak hastalığı gibi farklı otoimmün ve enflamatuar hastalıklarla

ilişkilendirilmiştir. (64) IL-10 seviyelerinin yükselmesi bizim çalışmamızda IL-21'le beraber yükselmiştir. Dolayısıyla IL-10'un seviyesinin yükselmesi IL-21'i düşürememiştir. Bununla beraber yardımcı T lenfositleri düşürecek tedaviler IL-21'i düşürebileceği öngörülebilir. Aynı zamanda yüksek IL-21 seviyeleri ile AP hastalarında artmış septik şok riski düşünülebilir.

TNF- α , proksimal, erken başlangıçlı bir proinflamatuvar sitokindir. Aynı zamanda çok çeşitli diğer proinflamatuvar araçların sentezini de tetikler. Çeşitli ajanlar pankreas asiner hücrelerine zarar verebilir. Pankreatinin salınımı ve mononükleer makrofajların aktivasyonu ile, nötrofilik lökositlerin fazlası, enflamatuvar "kademeli etkilere" neden olacak bir ağ oluşturan çok sayıda inflamatuvar mediyatör üretebilir veya salıverebilir. Bu, çoklu organ hasarına neden olur. Lokal kontrolün kaybı, enflamatuvar hücrelerin ve mediyatörlerin aşırı kontrolsüz aktivasyonu ile sonuçlanır. Proinflamatuvar sitokinler, portal ven ve lenf sıvısı drenajı yoluyla dolaşıma salınır. Kylänpää ve arkadaşları TNF- α nın AP de, birden fazla organın hücrelerine doğrudan zarar verdiğini ve iskemi, kanama, nekroz, iltihaplanma ve ödemlere neden olduğunu göstermiştir. AP'deki sistemik inflamasyon, hızla güçlenen telafi edici antiinflamatuvar yanıt sendromu ile eşzamanlı olarak ilişkilidir. İyi bir prognoz belirtisi olan sistemik enflamatuvar reaksiyonu kontrol etmek için antiinflamatuvar yanıt yeterli olabilir, ancak çok nadirdir. Çoğu zaman, telafi edici anti-enflamatuvar yanıt sendromu aşırı olabilir ve bu da konağı ikincil enfeksiyonlara duyarlı hale getiren immün yetmezlik veya baskılamaya yol açar. AP'de, hastalığın daha sonraki bir aşamasında, yani bağışıklık felci aşamasında, artan sayıda enfeksiyon gözlenmiştir (97).

TNF- α inflamasyonun merkezi bir düzenleyicisi olarak işlev görür. Esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından salgılanır, ancak aynı zamanda bir enflamasyondan sonra pankreas asiner hücreleri tarafından da salınır. Manohar ve arkadaşları, TNF- α 'nın pankreatit patogenezinde önemli bir rol oynadığını ve hastalık patogenezinin inflamatuvar yanıtlara katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. TNF- α nükleer faktör-kappa B'nin (NF κ B) aktivasyonuna yol açar; ilginç bir şekilde, NF κ B aktivitesinin inhibisyonu, deneysel pankreatit sırasında inflamatuvar yanıtı azaltır. Serum TNF- α seviyelerinin hastalık şiddetinin iyi bir göstergesi olduğu düşünülmemiştir çünkü karaciğer genel dolaşıma girmeden önce TNF- α 'yı hızla temizleyebilir; bu nedenle, akut pankreatit hastalarının serumunda TNF- α 'yı saptamak genellikle zordur. Akut pankreatitte TNF- α düzeylerinin hastalığın kronik formuna kıyasla daha yüksek olduğunu, ancak konsantrasyonunun hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir Bunun aksine, Gasiorowska ve arkadaşları, kronik pankreatitli hastalarda TNF- α seviyelerinin de arttığını ve ilerlemiş kronik pankreatitte TNF- α konsantrasyonunun koordineli olarak arttığını göstermiştir. Ayrıca, TNF- α etkisine iki yüzey

reseptörü, TNF- α reseptörü 1 (TNFR1) veya p55 ve TNFR2 veya p75 aracılığıyla aracılık eder ve her iki reseptör de pankreasta eksprese edilir. İlginç bir şekilde, TNFR1'in genetik olarak silinmesi TNF- α 'nın aktivitesini önler ve serulein ile indüklenen pankreatitte semptom şiddeti ve mortalite üzerinde faydalı etkiler ortaya çıkarmıştır (91,98).

Bizim çalışmamızda da AP hastalarında TNF- α seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselmiştir (Tablo-4'te $p<0,05$ bulunmuştur. Grafik-1'de gösterilmiştir).TNF- α inflamasyonda rol oynayan temel sitokinlerden biridir. Proinflamatuvar sitokinlerin anahtar düzenleyicisi olan TNF- α 'nın AP patogenezinde çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları, bu proteinin inhibisyonunun doku hasarını, ciddiyetini ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir; bu da hastalığın şiddetli formunda gözlemlenen son organ fonksiyon bozukluğunun en azından kısmen TNF- α tarafından aracılık edildiğini göstermektedir. Klinik çalışmalar, TNF- α seviyelerinin SIRS ve MODS dahil olmak üzere daha şiddetli bir AP seyri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. TNF- α 'nın ayrıca sepsis ve çoklu travmada SIRS'nin patogenezinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. TNF- α seviyelerini düşürecek antikor tedavileri hastalığın ciddiyetini düşürmesi öngörülebilecek bir durum olabilir. Aynı zamanda AP ye bağlı gelişebilecek kanama, nekroz ve ölüm oranları düşürülebilir. NF κ B aktivitesinin düşürülmesine yönelik tedaviler de TNF- α seviyesini düşürtüp hastalığın şiddetini azaltmada etkili bir yöntem olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi IL-10 seviyelerini artırıcı tedaviler de TNF- α blokajı yapıp olumlu neticeler vermesi öngörülebilir.

CRP, hepatik kökenli pentraksin protein ailesine aittir ve herhangi bir enflamatuvar reaksiyonun ana bileşeni olarak hizmet eder. Ek olarak CRP, enfeksiyona, akut inflamasyona ve doku hasarına yanıt verirken plazma konsantrasyonunda hızlı bir artış gösteren bir akut faz proteinidir (89). Spesifik olarak, CRP, IL-6 ve tümör nekroz faktörü α dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salgılanır. Hasarlı ve yabancı hücrelerin fagositozunu kolaylaştırarak doğal bağışıklıkta rol oynar. CRP, pankreatit için prognostik önemi olan bir faktör ve AP yönetimi için şiddet skorunda rol oynayan bir faktör olarak vurgulanmıştır. (99). Wang ve arkadaşları CRP seviyelerinin AP'nin ilerlemesi ile ilişkili olduğu ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkili mortalite ile ilgili öngörü değerine sahip olduğu belirtilmiştir. AP için daha iyi öngörü değeri olan yeni biyobelirteçler aramaya odaklanmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen, hiçbir CRP'den daha üstün bir belirteç tanımlanmamıştır (99).

AP de çoklu biyokimyasal belirteçler arasında CRP muhtemelen en yararlı olanıdır ve yaygın olarak bulunur ancak 72 saatten sonra seviyesi çok anlamlı değildir. Semptomların başlamasından 48 saat sonra maximum seviyeye çıkar. Cho ve arkadaşları CRP'nin klinik uygulamada basitliğine ve kolay bulunabilirliğine rağmen, birçok çalışma AP'nin erken evresinde bu biyokimyasal parametrenin klinik kullanımında bir sınırlama olduğunu açıklamıştır, çünkü CRP tek başına şiddetli AP vakalarını daha erken bir aşamada tespit etmekte başarısız olabilir (100).

Bizim çalışmamızda da CRP seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselmiştir (Tablo-4'te $p<0,05$ bulunmuştur. Grafik-1,12,13,14,15,16'da gösterilmiştir).CRP seviyeleri AP hastalığının tanısında altın standarttır. C-reaktif protein seviyelerinin yaralanma, enfeksiyon ve iltihaplanmaya yanıt olarak çarpıcı biçimde arttığı bilinmektedir CRP, bir enflamatuvar olayı takip eden akut faz tepkisinin ana proteinidir ve esas olarak IL-6'ya bağlı hepatik biyosentez tarafından sentezlenir. CRP'nin inflamasyondaki ana rolü, patojenlerin opsonizasyonuna yol açan kompleman yolundaki C1q molekülünün aktivasyonu etrafında odaklanma eğilimindedir. CRP, kompleman yolunu aktive ederek konak savunmasının sıvı faz yolaklarını başlatabilmesine rağmen, IgG'nin Fc reseptörlerine bağlanmanın yanı sıra komplemeni aktive ederek hücre aracılı yolları da başlatabilir. CRP, Fc reseptörlerine bağlanır ve sonuçta ortaya çıkan etkileşim proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar. Antijenik epitoplara tanır. AP nin erken saatlerinde hastalığın teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır. IL-6,TNF- α gibi sitokinlere cevap olarak vücutta artmaktadır. Hastalığın şiddetini değerlendirmede diğer sitokinlerle beraber değerlendirilmesi mantıklı bir durum olabilir. Diğer sitokinleri düşürecek tedavi modaliteleri CRP seviyelerinin düşmesinde etkili olabilir

NO süperoksitlerle birlikte yıkıcı bir rol oynar. Bu nedenle, NOS'un artması, pankreas dokusu hasarının başlangıcında ve pankreatitte pankreas mikrosirkülasyonunun bozulmasında rol oynamaktadır. Bununla birlikte, eksojen NO vericileri, akut pankreatitte ödem oluşumu üzerinde yararlı bir etki ortaya koyar ve mortalite, inflamasyon ve nekroz ile ilişkili olan ektopik tripsinojen aktivasyonuna karşı daha da önemli bir koruma sağlar. Buchwalow ve arkadaşları indüklenabilir NOS eksikliği olan farelerde serulein toksisitesine bağlı AP'yi, NO donör tedavisi ile ortadan kaldırmıştır. Bu da NO'nun akut pankreatitte koruyucu bir rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Gliseril trinitrat gibi NO salgılayan ilaçlar, iskemik kalp hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır ve şu anda endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiyi takiben akut pankreatit veya pankreatit tedavisinde de faydalı olduğu kanıtlanmıştır. NO'nun endotel aktivasyonunu sınırlama ve lökosit adezyonunu inhibe etme yeteneği, akut pankreatitte antiinflamatuvar özelliklerine katkıda

bulunmuştur. NO sentaz inhibitörlerinin in vivo pankreas sekresyonunu inhibe ettiği ve serulein ile indüklenen pankreatiti şiddetlendirdiği bildirilmiştir. Ayrıca, NO sentaz inhibitörlerinin kaerulein ile indüklenen akut pankreatitin seyrinde pankreas asiner hücrelerindeki ultrastrüktürel dejeneratif değişiklikleri artırdıkları görülmüştür ve böylece bu hastalıkta endojen NO'nun koruyucu rolünü göstermişlerdir (101).

NO, bir NO sentezi ailesi tarafından L-arginin'den üretilen oldukça reaktif bir serbest radikaldir. Ayrıca salınan NO, süperoksit ile reaksiyona girerek hücrel hasarda önemli bir rol oynayan güçlü bir oksidan ajan olan peroksinitrit oluşumuna neden olur. Al-Malki ve arkadaşları, arginin ile tedavi edilen AP hastalarında SOD aktivitesinin azalması ve L-lizin tedavisi ile tersine çevrildiğini gözlemlemiştir.(102) Peroksinitritin proteinlerle bağlanması, tirozinin nitrasyonunun, peroksinitritin neden olduğu oksidatif doku hasarı için spesifik bir belirteç olan nitrotirozin oluşturmaya yol açtı. Bu nedenle NO konsantrasyonundaki artışın pankreas ve diğer organların lezyonu ile ilişkili olduğu açıktır (102).

Bizim çalışmamızda da NO seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğunu gözlemledik(Tablo-4'te $p<0,05$ bulunmuştur.Grafik-1'de gösterilmiştir). NO insan inflamatuvar reaksiyonları sırasında yüksek seviyelerde üretilir. İnflamasyon sırasında oluşan IFN- γ , TNF- α , lökotrienler ve çoğu prostaglandin gibi mediyatörlerin çoğunluğu proinflamatuvar olmasına rağmen, siklopentanon prostaglandinler gibi diğerleri antiinflamatuvardır (88). Bu nedenle, iltihaplanma sırasında oluşan herhangi bir sitokin inflamasyon için suçlanamaz. NO'nun, enflamatuvar sürecin farklı aşamalarında farklı hücre tipleri üzerinde toksik, düzenleyici, apoptotik ve anti-apoptotik etkilerin bir kombinasyonunu uygulamasından dolayı, tablo daha da karmaşık hale gelebilir. NO, vazodilatasyonu ve nötrofillerin toplanmasını indükleyerek düşük konsantrasyonlarda proinflamatuvar, yüksek konsantrasyonlarda ise adezyon moleküllerini aşağı regüle eder, aktivasyonu baskılar ve inflamasyonun apoptozunu indükler hücreler. Pankreas hücrelerinde hasar seviyesiyle NO artışı paralellik göstermesi tanı için önemli bir belirteç olabilir. Ayrıca lizin ve arginin gibi aminoasitler NO seviyelerini etkileyerek tedavi için etkili olabilirler. Buchwalow ve arkadaşları NO seviyelerinin artmasının hastalıktan koruyucu olduğunu gösterirken Al-Malki ve arkadaşları da bunun tam tersini göstermiştir (101,102). Bunun için NO seviyelerini etkileyecek tedavi modalitelerinin artırılması bu tezatlığı ortadan kaldıracabileceği öngörülebilir.

Hepatik peptid hormonu hepsidin, demir emiliminin ve doku dağılımının temel düzenleyicisidir. (44). Patolojik olarak artan hepsidin konsantrasyonları, iltihaplanma, kronik böbrek hastalığı ve bazı kanserler ile bağlantılı anemiler dahil olmak üzere demir kısıtlayıcı anemilere neden olur veya katkıda bulunur (45).Demir seviyeleri, karaciğer peptid hormonu hepsidin tarafından kontrol edilir. Vücuttaki demir artışı, dolaşımda salınan ve enterosit, makrofajlar ve hepatositler üzerinde yüksek oranda eksprese edilen bir transmembran demir ihracatçı protein olan ferroportin reseptörü üzerinde etkili olan hepsidin üretimine neden olur. Hepsidin, demir üretimini bloke ederek ve demir üreticisi ferroportini bozarak emici duodenal hücrelerden ve demir geri dönüşüm makrofajlarından plazmaya demir girişini azaltır. Kimita ve arkadaşları tek veya tekrarlayan AP atakları olan hastalarda (gastrointestinal bozukluğu olmayan) kontrollerle dolaşımdaki demir belirteçlerinin seviyelerini karşılaştırdılar. İlişki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, AP hastalarında artmış serum demiri bulmuşlardır. (103).Daha sonra şiddetli AP öyküsü olan bireylerde serum demiri, transferrin saturasyonu ve doymamış demir bağlama kapasitesini incelediler. Chand ve arkadaşları, AP'li hastalarda (bir sekretin testi ile tespit edilmiştir), kontrollere kıyasla azalmış serum demir seviyeleri bulmuşlardır, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (104). Ayrıca, transferrin saturasyonu seviyeleri ve doymamış demir bağlama kapasitesi AP ve kontrol gruplarında benzerdi. Başka bir çalışmada, yoğun bakıma kabul edilmesi gereken AP hastaları ile sağlıklı kontroller (yaş ve cinsiyet için eşleştirilmiş) arasında serum demiri ve ferritin karşılaştırıldı. Sağlıklı kontrollere kıyasla tüm hastalar, hastaneye yatışta her iki analitten anlamlı derecede daha yüksek seviyelere sahiptir (103,104).

Bizim çalışmamızda da hepsidin seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek çıkmıştır(Tablo-5'de $p<0,05$ bulunmuştur. Grafik-2,3,4,5,6,12'de gösterilmiştir). Demir, redoks aktif bir geçiş metalidir. Birçok biyolojik maddeye bir elektron alır veya verir. Böylece hücre içinde çeşitli redoks reaksiyonlarını katalize eder. Demir, yaşam için gerekli olan çok sayıda demir ve hem içeren proteinin aktivitesi için gereklidir, oysa "serbest" (katalitik olarak aktif) demir, lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar veren oldukça toksik ROS oluşumunu katalize eder. Bu hasarın demir katalizli hidroksil radikali ($\bullet\text{OH}$) oluşumundan kaynaklandığı düşünülmektedir.(121)

Hepsidin, demir metabolizmasının birincil düzenleyicisidir. Hepsidin, demire bağlanarak hücre içi bozunmasına neden olur. Bu demirin kaybı, demirin hücre içi tutulmasına neden olabilir. Karaciğerden hepsidin salgılanması, demirin aşırı yüklenmesine veya uygulanmasına ve ayrıca inflamasyona karşı bir reaksiyon olup, demir çıkış mekanizmasını bloke ederek hücrel demir

konsantrasyonunu etkiler (121). Demir, hepsidin homeostazını düzenler. Plazma ve demir deposundaki demir seviyelerindeki artışlar, diyetten demir emilimini ve daha fazla depolanmasını engelleyen hepsidin üretimini uyarır. Demir eksikliği durumunda hepsidin üretimi baskılanır; demir ve hepsidin arasındaki geri besleme döngüsü, plazmada uygun fizyolojik demir konsantrasyonunu sağlamalıdır. Hepsidin üretimi ayrıca, temel aktivitesi yüksek demir tüketimi ile karakterize edilen eritropoietik süreç tarafından düzenlenir. Bu durumda hepsidin baskılanması, depolanan demirin hepatositler ve makrofajlar tarafından salınmasına neden olurken, demirin bağırsaktan emilimi artar. Bu durum, hemoglobin sentez aktivitesinden demir takviyesini içerir. İltihaplanma ve / veya enfeksiyon sırasında hepsidin yükselir. Bu, hipoferremi ile birlikte demir düzensizliğine ve inflamatuvar hastalıkla ilişkili anemiye neden olabilir. Hipoferremi aynı zamanda mikroorganizmalar için demir mevcudiyetini sınırlamak için stratejik bir ana savunmayı temsil edebilir. Demir, birçok biyolojik işlem için gereklidir ancak aşırısı da toksiktir; böylece vücut demir dengesi karmaşık düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla korunur. Düzenlenmiş bir demir boşaltım mekanizmasının olmaması, vücut demir dengesinin diyetten emilim düzeyinde kontrol edildiği anlamına gelir. Demir emilimi hepatik peptit hormonu hepsidin tarafından düzenlenir. Hepsidin ayrıca demiri geri dönüştüren veya depolayan hücrelerden demir salınımını kontrol eder, böylece plazma demir konsantrasyonlarını düzenler. Hepsidin etkilerini reseptörü hücrel demir ihracatçısı ferroportin aracılığıyla gösterir. Hepsidin ve dolayısıyla sistemik demir homeostazının önemli düzenleyicileri arasında plazma demir konsantrasyonları, vücut demir depoları, enfeksiyon ve inflamasyon ve eritropoezi bulunur. Hepsidin düzenlenmesindeki bozukluklar, birçok demir bozukluğunun patogeneze katkıda bulunur: Hepsidin eksikliği, kalıtsal hemokromatoz ve transfüze edilmemiş β -talasemide aşırı demir yüklenmesine neden olurken, aşırı hepsidin üretimi, kronik böbrek hastalığı, kronik inflamatuvar hastalıklar, bazı kanserler ve kalıtsal demir-refrakter demir eksikliği anemisi olan hastalarda görülen demir kısıtlı anemilerle ilişkilidir (126). Dolayısıyla hepsidin demir emilimini bozduğu için demir seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Kimita ve arkadaşları ise artmış demir seviyeleri bulmuştur ancak anlamlı fark bulamamışlardır (103). Chand ve arkadaşları başka bir çalışmada ise demir seviyelerini düşük bulmuştur ancak anlamlı fark bulamamışlardır (104). AP'li hastalarda demir ve hepsidine yönelik daha fazla çalışma yapılması konunun anlaşılması için daha iyi bir yol gösterici olabilir.

Aquaporin 1 (AQP1), biyolojik membranda hızlı bir şekilde pasif su taşınmasından sorumlu bir glikoproteindir. AQP'ler pankreatit, kistik fibroz ve kanser dahil birçok pankreas hastalığına karışmıştır. Enflamatuvar sendromlar olarak kabul edilen akut veya kronik pankreatitte hastalar, karın ağrısı, yüksek serum sindirim enzimleri seviyeleri ve anormal abdominal

görüntüleme ile karakterize edilen ani hastalık başlangıcından muzdariptir. Delporte ve arkadaşları Akut pankreatitin bir sıçan modelinde ve ekzokrin pankreas yetersizliği sergileyen fare modelinde, AQP1 seviyelerinin azaldığını göstermiştir.(105) Çeşitli çalışmalara rağmen, AQP1'in pankreatitte rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Pankreatit, AQP'lerin değişmiş ekspresyonunu gösteren akciğer ve kolon dahil olmak üzere çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Bir otoimmün pankreatit fare modelinde, kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) düzeltici genin, AQP5 ekspresyonunu ve pankreas sıvısı sekresyonunu kurtardığını ve doku inflamasyonunu ortadan kaldırdığını belirtmek gerekir. CFTR düzeltici ve güçlendiricinin, pankreatitin hayvan modellerinde AQP1 ekspresyonunu düzelterek düzeltmeyeceğini değerlendirmek faydalı olacaktır. Gelecekte, CFTR düzelticileriyle tedavi, pankreatiti tedavi etmek için ek bir terapötik araç sunabilir. Pankreatit gibi pankreas bozuklukları için gen tedavisi bağlamında, AQP1 veya AQP5'i kodlayan adenoviral vektörler ek araçları temsil edebilir (105).

AQP1'in kaybı, pankreasa zarar vermez ve AQP5'in telafi edici etkisi olduğu varsayılarak farelerde pankreatite neden olmaz; bununla birlikte, daha şiddetli bir hastalık ilerlemesine neden olur. Pallagi ve arkadaşları AQP1'in pankreatitin patofizyolojisindeki rolünü gündeme getirmiştir. AQP1 ekspresyonunun, serulein kaynaklı bir pankreatit modelinde hem duktal hem de asiner hücrelerde azaldığını bulmuşlardır; bu, düşük AQP1 seviyelerinin ekzokrin yetmezliğine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, AP hastaların duktal ve asiner hücrelerinde AQP1 ekspresyonunun azaldığı gözlemimizle uyumludur. Ekzokrin pankreasta AQP1'in önemi, bu su kanalının asiner hücrelerin zimojen granüllerinde bol miktarda eksprese edilmesi ve zimojen şişmesinde ve muhtemelen sekresyonda önemli bir rol oynamasıyla da doğrulanmıştır (106).

Bizim çalışmamızda da AQP1 seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak serumda anlamlı bir şekilde artmıştır (Tablo-5'de $p<0,05$ bulunmuştur. Grafik-2,7,13'de gösterilmiştir). AQP1 enflamasyona karışan hücrelerde su sıvısı homeostazını düzenleyen kritik proteinler olarak ortaya çıkmaktadır. AQP1, çeşitli dokulardaki ozmotik olarak su akışını ve bazen gliserol dahil küçük çözünen maddelerin taşınmasını düzenleyen her yerde bulunan bir membran kanalları ailesini temsil eder. Kapsamlı veriler, su kanalı proteinleri olarak çalışan AQP1'in yalnızca hücre göçünü değil, aynı zamanda enflamatuvar yanıt için gerekli olan ortak olayları da düzenlediğini göstermektedir. AQP1 hem insan hem de hayvan hastalıklarındaki düzensizliklerinin gösterdiği gibi çeşitli enflamatuvar süreçlere katılımı, bakteriyel enfeksiyon dahil olmak üzere farklı zararlı uyaranlara karşı koruma ve yanıtta yeni rollerini tanımlar.(60) Bu katkı, konak-patojen iletişiminin ikilemini açıklığa kavuşturmak için yeni bir anahtar oluşturabilir ve yeni farmakolojik

tedavilerin hedefi olarak belirli AQP1 modülasyonunun araştırılmasına ilişkin yeni senaryolar açar. Hayvan modellerinde pankreas duktus ve asinüslerinde azalma gösterilmiştir. Muhtemelen AP seyrinde duktus ve asinüslerde bulunan AQP1 hücrelerin akut inflamasyon sonucu hasarlanması üzerine kana geçmiştir. Bundan dolayı AP'li hastalarda AQP1 seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca AQP1 pankreasa su geçişinde de rol oynadığı düşünülebilir. Çünkü AP'li hastalarda sıvı tedavisi en önemli rol oynamaktadır. AQP1 in pankrestaki seviyelerini artırıcı tedaviler mutemelen sıvı geçişini kolaylaştıracağı ve hastalığın seyrini düzeltereği öngörülebilir.

Çinko bağışıklık sisteminde önemli rol oynar. Hücrelerin doğal bağışıklık hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve NK hücreleri, normal büyüme için çinkoya ihtiyaç duymaktadır ve işlevindeki eksiklik, T ve B hücrelerinin gelişimini ve işlevini, fagositozu, hücre içi öldürmeyi ve sitokin üretimini olumsuz etkiler. Çinko, enfeksiyona yanıtlar sırasında bağışıklık aktivasyonunun koordinasyonunu kolaylaştırmak için gereklidir. Son çalışmalar çinko eksikliğinin sepsiste organ hasarını, sistemik inflamasyonu ve mortaliteyi artırdığını bildirmiştir. Muneoka ve arkadaşları çinkonun, akut ve kronik pankreatit gelişiminde rol oynayabilecek bir dizi efektör mekanizmaya sahip olduğunu göstermiştir. Metal bağlayıcı proteinlerle ilişkisi bağlamında genel bir hücre koruyucu role sahiptir. Artmış çinko seviyeleri, metalotioneinlerin seviyelerini artırır. Çinkonun metalotiyoninlerle kombinasyonu antioksidan koruma sağlar. Ek olarak, çinko, diğer antioksidan proteinleri aktive eder ve bir dizi enflamatuvar tepkiyi azaltır. Çinko ayrıca kalsiyum sinyalini düzenleyen ve insülin salgılanmasını etkileyebilen hücre yüzeyi reseptörü GPR39'u da aktive edebilir. GPR39, ghrelin/nörotensin reseptör alt ailesi ile ilişkili bir omurgalı G protein-bağlı reseptördür. Reseptör, pankreas, bağırsak/gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek ve beynin bazı bölgelerinde dahil olmak üzere bir dizi dokuda eksprese edilir. GPR39 birçok başka dokuda da bulunduğundan, aktivasyonu diğer önemli hücrel tepkileri etkileyebilir. Bu, makrofajların antiinflatuvar yanıtlarını artırır (107).

Wang ve arkadaşları, çinko eksikliğinin akut pankreatit gelişme riskini artırabileceğini veya hastalık geliştikten sonra şiddeti artırabileceğini öngörmüşlerdir. Akut pankreatiti başlatmak için en yaygın mekanizma, muhtemelen pankreas asiner hücrelerinde sinyalin bozulmasıyla ortaya çıkar. Çinkonun GPR39 ile ilişkisi, çinkonun kalsiyum bozulmasında akut pankreatite yol açabilecek bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Akut pankreatitin şiddetine enflamatuvar hücreler aracılık ettiği için, çinko eksikliği ayrıca enflamatuvar yanıtı uyararak hastalığı daha da kötüleştirebilir. Ek olarak, akut pankreatitin şiddetinde apoptotik ve apoptotik olmayan hücre ölümü

arasındaki ilişki, çinkonun apoptoz ve apoptotik olmayan hücre ölümündeki rolünden etkilenebilir (108).

Bizim çalışmamızda çinko seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (Tablo-5'te $p<0,05$ bulunmuştur. Grafik-2,4,8,14'de gösterilmiştir). Çinko, mitokondriyal ve ekstra mitokondriyal yollar aracılığıyla ROS üretimini tetikleyebilir. İzole mitokondride yapılan birkaç çalışma, katyonun elektron taşıma zincirinin (ETC) aktivitesine müdahale ederek hücresel solunumu engellediğini göstermektedir; Çinko, sitokrom bc 1'de kompleks III'ü ve α -ketoglutarat dehidrojenazı (KGDHG) inhibe ederek kompleks I'i inhibe eder. Nöronlarda, çinkonun artışları, güçlü mitokondriyal ROS oluşumunu teşvik edebilir ve ilgi çekici bir şekilde, bu çinko ile tetiklenen ROS üretimi, kalsiyum tarafından indüklenenden daha uzun süre devam eder (122).

Oksidatif stres, beyindeki yaşlanmanın birçok tetikleyicisinden biri olarak kabul edilir. Makromoleküllerin oksidatif hasarı yaşla birlikte artar ve hücre ve doku fonksiyonunda ilerleyici bir düşüşe yol açar. Mitokondri, yaşlanmaya bağlı oksidatif stresin hedef aldığı ana sistemlerden biridir. Merkezi sinir sisteminde çinko birçok kanal ve reseptörün düzenlenmesinde rol oynar, İlginç bir şekilde, nöronal çinkonun salgılanması homeostaz, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır, bu da katyonu beyin yaşlanmasında rol oynayan patofizyolojik yolların aktivasyonuna olası bir katkıda bulunur (122).

Çinko oksidatif süreçleri geciktiren önemli bir biyokimyasal rol oynar ve aynı zamanda potansiyel bir antioksidan görevi görür. Anormal bir çinko metabolizmasına serbest radikal üretimindeki artışın bir sonucu olarak şiddetli oksidatif stres eşlik eder. Çinko süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz dahil olmak üzere çeşitli enzimlerin aktivitesinde rol oynar. Süperoksit dismutaz en önemli antioksidanlardan biridir. Glutatyon peroksidazoksidanların detoksifikasyonunda önemli bir rol oynayan ve birçok farklı hücre tipinde kritik derecede önemli bir antioksidan görevi gören bir tiyoldür. Sonuç olarak çinko takviyeleri antioksidan seviyelerini artırarak AP hastalarında prognozu düzeltebileceği ümit edilebilir (123). Çinko antioksidan bir etkinliğe sahip olduğu için AP hastalarında tedavi için düşünülebilir. Çinko eksikliği, pankreas beta hücresi yıkımı, bağırsak geçirgenliğinin bozulması ve bağırsak mikrobiyomunu değiştirerek diabetes mellitus dahil seçici organ işlev bozukluğuna neden olabilir. Çinko, insülinin sentezinde, depolanmasında ve salgılanmasında rol oynadığından, çinko eksikliği tip 2 diyabet riskini artırır.(85) İçme suyundan çinkoya az maruz kalan çocuklar, tip 1 diyabet geliştirme riski daha

yüksektir ve çinko eksikliği, adacık hücrelerinde artan otoimmünite ve sitokin kaynaklı hasar ile ilişkili olabilir. Bundan dolayı çinko tedavisi hem AP’de hem de diyabette önem arzeder.

Cu, insan vücudu için organların ve metabolik süreçlerin günlük stabilitesini korumak için gereklidir. Bakır ayrıca bağ dokusu, sinir örtüleri ve kemik büyümesinin önemli bir unsurudur. Bakır, sitokrom C oksidaz, süperoksit dismutaz, dahili plazma bakır mavisini proteini, dopamin ve β -hidroksilaz gibi çok çeşitli protein ve enzimlerin sentetik bir elementidir. Bakır ayrıca kırmızı kan hücrelerinin bir elementidir. Demirin emilmesi, kullanılması, glikoz metabolizması ve proteinlerin ve enzimlerin sentezi ve salınmasında rol oynar.(86) Tang ve arkadaşları AP de bakır seviyesini düşük bulmuştur. AP ile bakır arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Muhtemelen bakır SOD ın önemli bir bileşeni olduğu için antioksidan seviyesi azaldığı için buna paralel bakır seviyesi de düşük bulunmuştur (109).Lener ve arkadaşları, yüksek Cu seviyelerinin pankreas kanseri ile ilişkili görüldüğünü bulmuşlardır. bu bulgu, yüksek Cu seviyelerinin, pankreas kanserinin gelişme ve/veya ilerleme riskini etkileyen daha yüksek ROS seviyeleri ile sonuçlanabileceğini düşündürmektedir. Bakır, ROS üretimi ile ilişkilidir. Yüksek bakır seviyelerinin pankreas kanseri hastalarda, aynı yaştaki kontrol deneklerine kıyasla tutarlı bir şekilde daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, bakırın duyarlı hastaları hastalığın gelişimine ve/veya ilerlemesine yatkın hale getiren yüksek seviyelerde ROS maruziyeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu kanıt, pankreas hücrelerini DNA'ya zarar veren ajanlara, özellikle ROS'a karşı son derece hassas hale getiren DNA onarımında bir bozulma olduğu görülen pankreas kanserindeki mutasyonel ortamı inceleyen son çalışmalarla bağlantılıdır (125).

Bizim çalışmamızda bakır seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo-5’de $p<0,05$ bulunmuştur. Grafik-2,5,9,15’de gösterilmiştir). Aşırı Cu, suda yaşayan organizmalarda oksidatif hasara neden olabilir, reaktif oksijen stres (ROS) oluşumunu tetikleyebilir ve bunun sonucunda biyolojik moleküllere zarar verebilir. Bu süreçlerde antioksidan savunma sistemi aşırı ROS ile baş etmede önemli rol oynar. (86) Antioksidan enzimler SOD ve katalaz (CAT), hücreleri metal kaynaklı oksidatif hasardan koruyabilir. Hücresel antioksidan yanıtın ana düzenleyicisi olarak, NFE2 ile ilişkili nükleer faktör 2 (Nrf2), antioksidan yanıt elementi sinyal yolu yoluyla antioksidan enzim gen ifadelerini modüle edebilir. Enflamatuvar yanıt, oksidatif stresle yakından bağlantılı olan durumlarla başa çıkmak için başka bir yol olarak bilinir. ROS, konakçı doğal bağışıklık sisteminde doğrudan veya sinyal molekülleri olarak hareket eder ve konakçı antimikrobiyal savunmada hayati bir rol oynar. Bağışıklık sisteminden, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlekin-1 β (IL-1 β) ve interlekin-6 (IL-

6) gibi proinflatuar sitokinler, doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarında fonksiyonel olarak aktif sitokinlerdir.(85) Uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS), erken doğuştan gelen bağışıklık yanıtları sırasında yaygın olarak enflatuar belirteç olarak kullanılır. Enflatuar yanıtın anahtar bir modülatörü olarak nükleer transkripsiyon faktörü κ B (NF- κ B), proinflatuar sitokinleri ve iNOS gen ekspresyonlarını modüle edebilir. (86) Metalotiyoninler(MT'ler), metal bağlayıcı protein tiyollerine sahiptir ve hücre içi metalleri detoksifiye edebilir. Ek olarak, MT'ler aşırı ROS'u nötralize edebilir veya ortadan kaldırabilir MTs genleri, metale duyarlı element bağlayıcı transkripsiyon faktörü-1 (MTF-1) tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir. AP hastalarında süperoksit dismutaz(SOD) enzim aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Bu durum AP hastalarının kanındaki bakır konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. AP hastalarında sağlıklı kişilere göre artmış bakır konsantrasyonu gözlenmiştir. SOD enziminin etkinlik göstermesi için bakır gereklidir. AP hastalarının kanında gözlenen yüksek bakır konsantrasyonu yoğun oksidatif strese rağmen SOD aktivitesinin bozulmasını önleyebilir. Ayrıca AP hastalarında SOD aktivitesinin azalmasına artmış IL-6 konsantrasyonu eşlik etmiştir. Bu da bakır aktivitesinin oksidatif stresi azalttığını gösterir.Ayrıca AP hastalarında artmış CRP ile bakır arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu da bakırın antioksidan rolünü gösterir. Sonuç olarak SOD oksidatif stresi önleyen bir enzimdir. Bakır bu enzimin aktivitesi için gereklidir. AP hastalarında bakır tedavisi oksidatif stresi azaltarak hastalığın seyrinde düzeltme yapabileceği düşünülebilir (124). AP de bakır ile ilgili daha geniş çalışmalar yapılması olası mekanizmaları daha açıklığa kavuşturacaktır.

Oksidatif stres, vücudun antioksidan ve süpürücü aktiviteleri zararlı bir uyarıcı tarafından üretilen aktif oksidanlarla baş edemediğinde oluşan oksidatif hasara yanıt olarak ortaya çıkar (72) Oksidatif stres, makromoleküler oksidatif hasarı içerir, doku protein denatürasyonunu, DNA hasarını ve lipid peroksidasyonunu indükler ve vücudun normal metabolik aktivitesine müdahale ederek hastalıkların ortaya çıkmasına ve/veya gelişmesine yol açar. Oksidatif stresin pnömoni, pankreatit, diyabetik nefropati, kardiyovasküler hastalık, nörolojik hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda rol oynadığı kanıtlanmıştır (73). Robles ve arkadaşları oksidatif stresin, pankreatitin patogeneğinde ve çeşitli komplikasyonlarında kritik rol oynadığını göstermiştir. Oksidatif stres reaktif oksijen türlerinin üretiminde artış (ROS) bozulmuş antioksidan kapasite, oksijen metabolizması sırasında üretilen bir grup yüksek derecede reaktif ara oksijen metabolitlerinden oluşur. ROS, redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi, redoksa duyarlı sinyal iletim yolları ve çeşitli moleküller ile doğrudan etkileşim gibi birçok önemli biyolojik işleve sahiptir. Ek olarak, aktifleştirilmiş lökositler ve makrofajlar tarafından üretilen ROS, istilacı mikroorganizmalara karşı güçlü silahlardır. Normal koşullar altında, ROS, antioksidan savunma

sistemi tarafından güvenli bir şekilde nötralize edilir. Bununla birlikte, ROS üretimi antioksidan savunma sisteminin kapasitesini aştığında, korunmayan ROS, biyomoleküllere saldırarak ve redoksa duyarlı sinyal iletim yollarını ve transkripsiyon faktörlerini modüle ederek hücrel hasara ve işlev bozukluğuna neden olur (110).

Sigara içimi, son zamanlarda pankreatit gelişimi için bir risk faktörü olarak suçlanmıştır. Danimarka'da toplum temelli bir kohort çalışması, sigara içmenin pankreatit gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirledi. Vakaların yaklaşık% 46'sında tek başına sigara içmek pankreatit gelişimine bağlanmıştır (111). Cote ve arkadaşları çeşitli diğer risk faktörlerini kontrol ettikten sonra, sigara içiminin kronik pankreatit ve tekrarlayan AP için doza bağımlı bir risk faktörü olduğu bulmuştur (111). Tütün dumanından çıkan duman ve katran, büyük miktarda ROS içerir. Ayrıca, kemirgen çalışmaları, sigara dumanı özütünün vasküler endotel hücrelerinde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α dahil olmak üzere proinflatuar sitokinlerde önemli bir artışa neden olduğunu göstermiştir (111).

Bizim çalışmamızda da oxidative stres düzeyi(TOS) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Buna karşın antioksidan seviyeleri (T-AOC) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. (Tablo-5'te $p<0,05$ bulunmuştur. Grafik-2,3,7,8,9,10,11'de gösterilmiştir). Son yirmi yılda yapılan kapsamlı araştırmalar, devam eden oksidatif stresin kronik inflamasyona neden olabileceği ve bunun da kanser, diyabet ve kardiyovasküler, nörolojik ve pulmoner hastalıklar dahil çoğu kronik hastalığa aracılık edebileceği mekanizmayı ortaya çıkardı.(74) Oksidatif stres, NF- κ B, p53, HIF-1 α , PPAR , β -catenin / Wnt ve Nrf2 gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive edebilir. Bu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, büyüme faktörleri, inflammatuar sitokinler, kemokinler dahil olmak üzere 500'den fazla farklı genin ekspresyonuna yol açabilir. Oksidatif stres, normal bir hücrenin tümör hücresine dönüşmesine, tümör hücresinin hayatta kalmasına, proliferasyona, kemorezistans, radyorezistans, invazyon, anjiyogenez ve kök hücre sağkalımına yol açan inflammatuar yolları nasıl aktive ettiği bu incelemenin odak noktasıdır. Genel olarak, bugüne kadar yapılan gözlemler, oksidatif stres, kronik inflamasyon ve kanserin yakından bağlantılı olduğunu göstermektedir.(75) Sigara gibi serbest oksijen radikallerini yükselten maddeler oxidative stres düzeyini artırıp AP gelişimine katkıda bulunabilir. Vücutta antioksidan seviyelerini artırıcı çinko gibi tedaviler AP gelişimini önleyici ya da AP sonrası hastalığın ciddiyetini ve ölüm oranlarını azaltmada önemli bir rol üstlenebilir.

TNF- α inflamatuvar bir sitokindir. IL-10 ise anti inflamatuvar bir sitokindir. Bizim çalışmamızda Tablo-7’de gösterildiği gibi TNF- α ile IL-10 arasında $p<0,01$ ($r=0,504$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. Daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ve enflamasyona bağlı değişkenlik göstermiştir (112).

TNF- α ve IL-21 inflamatuvar sitokinlerdir. Bizim çalışmamızda TNF- α ile IL-21 arasında Tablo-7’de gösterildiği gibi $p<0,05$ ($r=0,363$) istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. Daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ve enflamasyona bağlı değişkenlik göstermiştir (113).

Hepsidin karaciğerde sentezlenen inflamasyon durumlarında artan bir akut faz reaktanıdır. Bizim çalışmamızda Tablo-7’de gösterildiği gibi TNF- α ile Hepsidin arasında $p<0,01$ ($r=0,537$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. Daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ve enflamasyona bağlı değişkenlik göstermiştir (114).

Hepsidin inflamasyon durumunda artan bir proteindir. IL-10 ise inflamasyonu baskılamak için salgılanan bir sitokindir. Bizim çalışmamızda Tablo-7’de gösterildiği gibi IL-10 ile Hepsidin arasında $p<0,01$ ($r=0,537$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. Daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ve enflamasyona bağlı değişkenlik göstermiştir (115).

IL-21 inflamatuvar, IL-10 ise anti inflamatuvar bir sitokindir. Bizim çalışmamızda Tablo-7’de gösterildiği gibi IL-10 ile IL-21 arasında $p<0,01$ ($r=0,427$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. Daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ve enflamasyona bağlı değişkenlik göstermiştir (116).

IL-1 inflamasyon durumunda artan bir sitokindir. Demir ise inflamasyon durumunda azalan bir elementtir. Buna karşın bizim çalışmamızda Tablo-7’de gösterildiği gibi IL-1 ile Fearasında $p<0,05$ ($r=0,305$) istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. Demir enflamasyon durumlarında azalması beklenen bir elementtir. Çalışmamızda beklenenin aksine demir artmış ve IL-1 ile pozitif körele bulunmuştur. Bunun nedeni hakkında herhangi bir patofizyolojik açıklama getiremedik

IL-6, B hücrelerinde STAT3'e bağlı plazma hücresi farklılaşmasını sağlamak için insan CD4 + T hücreleri tarafından IL-21 üretimini tetikler. Aynı zamanda her iki sitokin inflammatuar sitokinlerdir. Bizim çalışmamızda Tablo-7'de gösterildiği gibi IL-6 ile IL-21 arasında $p<0,05$ ($r=-0,328$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. AP'de IL-6 ile IL-21 arasında negatif bir korelasyon beklenen bir durum değildir. Bunun nedeni hakkında herhangi bir patofizyolojik açıklama getiremedik.

IL-6 inflammatuar bir sitokindir. Hepsidin inflammatuar bir akut faz reaktanıdır. Bizim çalışmamızda Tablo-7'de gösterildiği gibi IL-6 ile Hepsidin arasında $p<0,05$ ($r=-0,310$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. AP'de IL-6 ile Hepsidin arasında negatif bir korelasyon beklenen bir durum değildir.

Aquaporin-1 su moleküllerinin taşınmasında rol alan hücre zarı proteinidir. AP hastalığında inflammatuar olaylar hücre zarını harapladığından kanda seviyeleri yükselir. Demirin ise inflammatuar olaylarda seviyesi azalır. Bizim çalışmamızda Tablo-7'de gösterildiği gibi Aquaporin-1 ile Fe arasında $p<0,01$ ($r=0,413$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. AP'de Aquaporin-1 ile Fe arasında pozitif bir korelasyon beklenen bir durum değildir. Daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ve enflamasyona bağlı değişkenlik göstermiştir (117).

Çinko antioksidan bir elementtir ve eksikliğinde inflammatuar durumlara eğilim artar. Aquaporin-1 seviyeleri ise inflammatuar durumlarda artar. Bizim çalışmamızda Tablo-7'de gösterildiği gibi Aquaporin-1 ile Zn arasında $p<0,05$ ($r=-0,302$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır.

Çinko inflammatuar durumlarda antioksidan bir element olduğu için seviyeleri yükselebilir. Demir ise inflammatuar durumlarda hepsidin seviyesinin artmasına bağlı olarak azalır. Bizim çalışmamızda Tablo-7'de gösterildiği gibi Fe ile Zn arasında $p<0,05$ ($r=-0,387$) istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. Daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ve enflamasyona bağlı değişkenlik göstermiştir (118).

CRP inflamasyon durumunda artan bir akut faz proteinidir. Çinko eksikliği ise inflammatuar reaksiyonlara sebebiyet verir. Bizim çalışmamızda Tablo-7'de gösterildiği gibi Zn ile CRP arasında $p<0,01$ ($r=0,560$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta negatif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır.

Daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ve enflamasyona bağlı değişkenlik göstermiştir (119).

NO inflamatuvar olaylarda vazodilatasyon etkisiyle organların zarar görmesini engellemek için salgılanan bir moleküldür. CRP ise inflamasyonda rol alan temel proteinlerden biridir. Bizim çalışmamızda Tablo-7’de gösterildiği gibi CRP ile NO arasında $p<0,01$ ($r=0,436$) güçlü istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde orta dereceli bir korelasyon vardır. Daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir ve enflamasyona bağlı değişkenlik göstermiştir (120).



6. SONUÇ

Oksidatif stres, hem akut hem de kronik pankreatitin patogenezinde önemli bir faktör olarak gösterilmiştir. Çok sayıda enzimatik sistemden reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretilmesi, yalnızca çok çeşitli biyomolekülleri doğrudan oksitlemekle kalmaz, aynı zamanda stresle aktive olan birkaç yolu da açar. Daha da önemlisi, oksidatif stres , ROS üreten inflammatuar hücrelerin pankreasta toplanması nedeniyle kendi kendini yükseltir. Toplanan inflammatuar hücreler, bir solunum patlaması yoluyla oksidatif yükü şiddetlendirir ve böylece daha fazla hasara yol açar.

Biyomoleküller üzerindeki doğrudan etkisinin yanı sıra, hem ROS hem de RNS, proinflammatuar genlerin yukarı regülasyonunda hücre içi sinyal görevi görebilir. Gerçekten de, ROS, lökositlerin aktivasyonu, göçü ve yapışması yoluyla ve ayrıca sitokinler, kemokinler ve adezyon molekülleri gibi diğer araçların ekspresyonunu artırarak inflammatuar araçlar olarak hareket eder. Akut pankreatitte kontrolsüz inflammatuar kaskadda ROS ve proinflammatuar sitokinler arasındaki etkileşim hastalığın patofizyolojisinde önemlidir.

Proinflammatuar sitokinler ile birlikte oksidatif stres, mitojenle aktive olan protein (MAP) kinazların aracılık ettiği hücre içi sinyal yollarını aktive edebilmektedir. Bu da pankreas iltihabının gelişimindeki kilit faktörlerden biri olabilir. Etkileşimin kesin mekanizması henüz aydınlatılmamıştır, ancak yakın zamanda önerilen teori, protein fosfatazları, akut pankreatitte redoks duyarlı sinyal transdüksiyonunun ana modülatörü olarak öne sürmektedir. MAP kinaz yolları aracılığıyla redoks sinyalleşmesine ilişkin mevcut görünümü gösterir.

Akut pankreatit (AP) çok faktörlü ve karmaşık bir etiyolojiye sahiptir AP patogenezinde önemli bir faktör safra asitlerinin aşırı üretiminin bir sonucu olarak pankreas asiner hücrelerinde hücre içi kalsiyum sinyalleşmesinin düzensizliği ve bunun sonucunda hücre içi kalsiyum homeostazındaki değişikliğin proteaz aktivasyonuna, mitokondriyal disfonksiyona ve ATP tükenmesine yol açmasıdır. Hücre içi kalsiyum seviyelerinin artması apoptotik yolu tetikleyen mitokondriyal ROS oluşumuna ek olarak nekrotik hücre ölümünü indükler. Sonuç olarak hücre içi kalsiyum seviyelerini artıran etkenler oksidatif stres seviyelerini etkileyerek AP oluşmasına neden olur

Reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve diğer karbon merkezli moleküller, biyolojik sistemlerde normal fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında üretilen kararsız kimyasallardır. ROS, tekli oksijen süperoksit anyonu ve hidroksil radikali gibi serbest radikal ara maddelerinin yanı sıra hidrojen peroksit ve hipokloröz asit gibi radikal olmayan molekülleri içerir. RNS esas olarak nitrik oksit, peroksinitrit ve diğer nitratlardan oluşurken, karbon merkezli moleküller kimyasal yapıları açısından oldukça karmaşıktır ve genellikle ksenobiyotik metabolizmasında üretilir. Normalde ROS ve RNS üretimi ile vücuttaki antioksidanların doku konsantrasyonları arasında hassas bir denge vardır. Bu denge, oksidatif stres indeksi (OSI) tarafından belirlendiği gibi, toplam antioksidan durumunun (T-AOC) toplam oksidan durumuna (TOS) oranı ile ilgilidir. ROS, hem normal olarak mitokondrinin elektron transfer zinciri sistemi yoluyla hem de enerji (ATP) talebini artıran çeşitli koşullarda aşırı sayıda üretilir. İkincisi, diğer faktörlerin yanı sıra biyolojik faktörleri ve ısıya ve belirli kimyasallara ve toksinlere maruz kalmayı içerebilir. ROS, AP patogeneğinde önemli bir rol oynar ve ayrıca ROS üretimi ile AP'nin şiddeti arasında bir korelasyon vardır. ROS ve RNS'nin zararlı etkilerine, lipidler, proteinler ve DNA gibi biyomoleküller üzerindeki doğrudan etkileri ve daha sonra immün yanıtların aktivasyonuna yol açan proinflatuar sinyal kaskadlarının aktivasyonu aracılık eder

Oksidatif stres düzeyleri temel bilim ve klinik araştırmalar açısından büyük bir ilgi alanına girmiştir. Oksidan seviyeleri ile antioksidan seviyeleri arasındaki dengesizlik vücutta inflamasyona yol açar. Oksidatif stres hücre ve doku hasarına ve bunu sonucunda çeşitli organ veya sistemlerde bozukluklara yol açar. Akut Pankreatit de inflamasyon sonucunda oluşan bir hastalık olduğu için oksidan antioksidan dengesini sağlayan tedavi modaliteleri prognozu düzeltebilir. Aynı zamanda Akut Pankreatit hastalarında oksidatif stres düzeyleri tanı ve tedavi için yol gösterici olabilir. AP hastalarında yaptığımız çalışmalar sonucunda oksidatif stres düzeyleri artarken buna karşın antioksidan savunma düzeyleri azalmaktadır. Bunun için oksidatif stres düzeylerini azaltıcı tedaviler veya antioksidan düzeylerini artırıcı tedaviler hastalığın seyrinde iyileşme yapabileceğini ümit edebiliriz.

Hastaların kliniğinin ve prognozunun kötüleşmesine katkıda bulunabileceği öngörülen ve konsantrasyonları tayin edilen pankreastan salınan inflamatuvar sitokinlerin pankreatitin patofizyolojik süreçlerdeki rollerinin aydınlatılması ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi için yeni ipuçları verebilir. ARDS, ABY, şok ve SIRS'a sebep olabilen mediatörlere önceden müdahale için geliştirilecek inovatif yeni stratejiler ve ilaç geliştirilme süreçleri bu mediyatörlerin hastalığın oluşumu ve prognozundaki rollerinin aydınlatılması ile mümkün olacaktır. Başka

Çalışmaların sonuçlarıyla uyuşmayan mediyatörlerin konsantrasyonları inflamatuvar cevapta immun sistemin karmaşıklığı ve hastalara uygulanan tedavilerde devreye giren kompanzasyon mekanizmalarına bağlanabilir. Daha geniş popölasyon ve daha sıkı dışlama kriterleri ile yapılacak yeni çalışmalar ile pankreatitin patofizyolojisindeki açıklanamayan sitokin yantlarını yorumlama açısından faydalı olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Van Grinsven, Janneke, et al. "Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial." *Trials* 20.1 2019: 1-10
2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-72.
3. Roberts S, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans P. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(5):539-48.
4. Shen H-N, Lu C-L, Li C-Y. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012;41(5):696-702.
5. Van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG, et al. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut*. 2018;67(4):697-706.
6. Hall, John E., and Michael E. Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences, 2020;
7. Hudson J. I enjoyed having the nurses to myself. They used to teach me anatomy, the names of bones and organs, and their location, 2013;
8. Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA. Development of the human pancreas and its vasculature—An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2019;221:115-24.
9. Ehrhardt JD, Gomez F. Embryology, Pancreas. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2019;
10. Buchwald P, Wang X, Khan A, Bernal A, Fraker C, Inverardi L, et al. Quantitative assessment of islet cell products: estimating the accuracy of the existing protocol and accounting for islet size distribution. *Cell transplantation*. 2009;18(10-11):1223-35.
11. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(12):1427-8.
12. Yadav D, O'connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(7):1096-103.

13. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis (Retracted article. See 2014; 109: 302-3.
14. American Journal Of Gastroenterology 2013;108(9):1400-15
15. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. Canadian Journal of Surgery. 2016;59(2):128-9.
16. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. World Journal of Clinical Cases. 2019;7(9):1006-7.
17. Nagayama D, Shirai K. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine. 2013;71(9):1602-5.
18. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. American Journal of Gastroenterology. 2009;104(4):984-91.
19. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. Journal of Cystic Fibrosis. 2012;11(5):355-62.
20. LaRusch J, Barmada MM, Solomon S, Whitcomb DC. Whole exome sequencing identifies multiple, complex etiologies in an idiopathic hereditary pancreatitis kindred. JOP: Journal of the pancreas. 2012;13(3):258-9.
21. Spanier MB, Tuynman HA, Van Der Hulst RW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ, Group omotES. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. American Journal of Gastroenterology. 2011;106(12):2183-8.
22. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of infectious etiology of acute pancreatitis. Gastroenterology Research. 2017;10(3):153-4.
23. Ho VP, Patel NJ, Bokhari F, Madbak FG, Hambley JE, Yon JR, et al. Management of adult pancreatic injuries: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2017;82(1):185-99.
24. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. Clinical endoscopy. 2012;45(3):305-6.
25. Wang P, Li Z-S, Liu F, Ren X, Lu N-H, Fan Z-N, et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. American Journal of Gastroenterology. 2009;104(1):31-40.
26. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(6):2115-8.

27. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61.
28. Sharma M, Pathak A, Rameshbabu CS, Rai P, Kirnake V, Shoukat A. Imaging of pancreas divisum by linear-array endoscopic ultrasonography. *Endoscopic ultrasound*. 2016;5(1):21-2.
29. Lu Y, Xu B, Chen L, Bie L-k, Gong B. Endoscopic intervention through endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of symptomatic pancreas divisum: a long-term follow-up study. *Gut and liver*. 2016;10(3):476-7.
30. Das R, Yadav D, Papachristou GI. Endoscopic treatment of recurrent acute pancreatitis and smoldering acute pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2015;25(4):737-48.
31. Adike A, El Kurdi BI, Gaddam S, Kosiorek HE, Fukami N, Faigel DO, et al. Pancreatitis in patients with pancreas divisum. *Pancreas*. 2017;46(10):80-1.
32. Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Gonzalez-Gonzalez LA, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: A common predictor of malignant intestinal subtype. *Surgery*. 2015;158(5):1219-25.
33. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(1):140-8.
34. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
35. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2012;49(1):18-31.
36. Fitzpatrick JE, Prok L. *Dermatologic Manifestations of Gastrointestinal Disease. GI/Liver Secrets*: Elsevier; 2010; 464-9.
37. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(2):435-41.
38. Mc Nally PR. *GI/Liver secrets plus E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2010;
39. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, Van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(4):612-9.

40. IAP WG, Guidelines AAP. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):1-15.
41. Crockett S, Wani S, Gardner T, Falck-Ytter Y, Barkun A, Crockett S. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096-7.
42. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *American journal of gastroenterology*. 2011;106(10):1843-50.
43. Kamal S, Khan MA, Seth A, Cholaneril G, Gupta D, Singh U, et al. Beneficial effects of statins on the rates of hepatic fibrosis, hepatic decompensation, and mortality in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(10):1495-505.
44. Yamashita T, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Sawano H, Goto T, et al. Large volume fluid resuscitation for severe acute pancreatitis is associated with reduced mortality: a multicenter retrospective study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2019;53(5):385-91.
45. Ganz T, Nemeth E. Heparidin and disorders of iron metabolism. *Annual review of medicine*. 2011;62:347-60.
46. Camaschella C, Pagani A, Nai A, Silvestri L. Heparidin and anemia: A tight relationship. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:1294-5.
47. Arezes J, Foy N, McHugh K, Sawant A, Quinkert D, Terraube V, et al. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. *Blood*. 2018;132(14):1473-7.
48. Camaschella C, Pagani A. Advances in understanding iron metabolism and its crosstalk with erythropoiesis. *British journal of haematology*. 2018;182(4):481-94.
49. Wilbers RH, Van Raaij DR, Westerhof LB, Bakker J, Smant G, Schots A. Re-evaluation of IL-10 signaling reveals novel insights on the contribution of the intracellular domain of the IL-10R2 chain. *PLoS One*. 2017;12(10):186-317.
50. Xuan Y, Wang L, Zhi H, Li X, Wei P. Association between 3 IL-10 Gene polymorphisms and cardiovascular disease risk: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Medicine*. 2016;95(6):
51. Fioranelli M, Rocchia MG. Twenty-five years of studies and trials for the therapeutic application of IL-10 immunomodulating properties. From high doses administration to low dose medicine new paradigm. *J Integr Cardiol*. 2014;1(1):2-6.

52. Grundtner P, Gruber S, Murray S, Vermeire S, Rutgeerts P, Decker T, et al. The IL-10R1 S138G loss-of-function allele and ulcerative colitis. *Genes & Immunity*. 2009;10(1):84-92.
53. He Y-W. Review 1:" IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID 19 patients: Results from Meta-analysis and Regression". *Rapid Reviews COVID-19*. 2020;
54. Chu W-M. Tumor necrosis factor. *Cancer letters*. 2013;328(2):222-5.
55. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *Journal of cellular physiology*. 2012;227(1):44-58.
56. Cordero JB, Macagno JP, Stefanatos RK, Strathdee KE, Cagan RL, Vidal M. Oncogenic Ras diverts a host TNF tumor suppressor activity into tumor promoter. *Developmental cell*. 2010;18(6):999-1011.
57. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17(6):395-412.
58. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *International journal of biological sciences*. 2012;8(9):1227-8.
59. Foli A, Palladini G, Caporali R, Verga L, Morbini P, Obici L, et al. The role of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis: results of a prospective study in 62 patients. *Amyloid*. 2011;18(sup1):80-2.
60. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *European journal of immunology*. 2010;40(7):1830-5.
61. Meli R, Pirozzi C, Pelagalli A. New perspectives on the potential role of aquaporins (AQPs) in the physiology of inflammation. *Frontiers in physiology*. 2018;9:101-2.
62. Huret J-L, Ahmad M, Arsaban M, Bernheim A, Cigna J, Desangles F, et al. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology in 2013. *Nucleic acids research*. 2012;41(D1):920-4.
63. Recher M, Berglund LJ, Avery DT, Cowan MJ, Gennery AR, Smart J, et al. IL-21 is the primary common γ chain-binding cytokine required for human B-cell differentiation in vivo. *Blood*. 2011;118(26):6824-35.
64. Leonard WJ, Wan C-K. IL-21 signaling in immunity. *F1000Research*. 2016;5-6.
65. Yuan MJ, Wang T. Advances of the interleukin-21 signaling pathway in immunity and angiogenesis. *Biomedical reports*. 2016;5(1):3-6ç

66. Weir RA, Miller AM, Petrie CJ, Clements S, Steedman T, Dargie HJ, et al. Interleukin-21– A biomarker of importance in predicting myocardial function following acute infarction? *Cytokine*. 2012;60(1):220-5.
67. Saleem S, Mani V, Chadwick M, Creanor S, Ayling R. A prospective study of causes of haemolysis during venepuncture: tourniquet time should be kept to a minimum. *Annals of clinical biochemistry*. 2009;46(3):244-6.
68. Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell*. 2010;140(6):935-50.
69. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(2):89-102.
70. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003-18.
71. Skinner R, Gibson R, Rothwell N, Pinteaux E, Penny J. Transport of interleukin-1 across cerebrovascular endothelial cells. *British journal of pharmacology*. 2009;156(7):1115-23.
72. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, Iannone F, Anelli MG, Andreozzi L, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators of inflammation*. 2015;
73. Inokuma T, Haraguchi M, Fujita F, Tajima Y, Kanematsu T. Oxidative stress and tumor progression in colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2009;56(90):343-7.
74. Inokuma T, Haraguchi M, Fujita F, Torashima Y, Eguchi S, Kanematsu T. Suppression of reactive oxygen species develops lymph node metastasis in colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology* 2012;59(120):2480-3.
75. Verma PK, Raina R, Sultana M, Singh M, Kumar P. Total antioxidant and oxidant status of plasma and renal tissue of cisplatin-induced nephrotoxic rats: protection by floral extracts of *Calendula officinalis* Linn. *Renal failure*. 2016;38(1):142-50.
76. Leufkens AM, Van Duijnhoven FJ, Woudt SH, Siersema PD, Jenab M, Jansen EH, et al. Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort-nested case-control study in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *American journal of epidemiology*. 2012;175(7):653-63.
77. Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, et al. Significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 2017;12(1):170003-4.
78. Zhang E-L, Fu S, Wang R-X, Li H-X, Liu Y, Ma Z-Q, et al. Role of Cu element in biomedical metal alloy design. *Rare Metals*. 2019;38(6):476-94.

79. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Progress in neurobiology*. 2014;116:33-57.
80. Hough RL. Copper and lead. *Trace elements in soils*. 2010:441-2.
81. Zeng L, Ai C, Zhang J, Zheng J. Essential element Cu and non-essential element Hg exposures have different toxicological effects in the liver of large yellow croaker. *Marine pollution bulletin*. 2019;139:6-13.
82. Festa RA, Thiele DJ. Copper: an essential metal in biology. *Curr Biol*. 2011;21(21):877-83.
83. Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *International journal of environmental research and public health*. 2010;7(4):1342-65.
84. Zhao C-Y, Tan S-X, Xiao X-Y, Qiu X-S, Pan J-Q, Tang Z-X. Effects of dietary zinc oxide nanoparticles on growth performance and antioxidative status in broilers. *Biological trace element research*. 2014;160(3):361-7.
85. Parashuramulu S, Nagalakshmi D, Rao DS, Kumar MK, Swain P. Effect of zinc supplementation on antioxidant status and immune response in buffalo calves. *Animal Nutrition and Feed Technology*. 2015;15(2):179-88.
86. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an essential element for male fertility: a review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *Journal of reproduction & infertility*. 2018;19(2):69-70.
87. Hassan A, Sada K-K, Ketheeswaran S, Dubey AK, Bhat MS. Role of Zinc in Mucosal Health and Disease: A Review of Physiological, Biochemical, and Molecular Processes. *Cureus*. 2020;12(5):
88. Bender D, Schwarz G. Nitrite-dependent nitric oxide synthesis by molybdenum enzymes. *FEBS letters*. 2018;592(12):2126-39.
89. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *Vitamins & Hormones*. 96: Elsevier; 2014; 387-406.
90. Ramamoorthy RD, Nallasamy V, Reddy R, Esther N, Maruthappan Y. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2012;4(Suppl 2):422-3.
91. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline gastroenterology*. 2019;10(3):292-9.
92. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2017;8(1):10-1.

93. Mederos, Michael A., Howard A. Reber, and Mark D. Girgis. "Acute Pancreatitis: A Review." *JAMA* 325.4 (2021): 382-90.
94. Zhou X, Liu Z, Jang F, Xiang C, Li Y, He Y. *PLoS One*. 2012; 7: 44121-2.
95. Clark PR, Kim RK, Pober JS, Kluger MS. Tumor necrosis factor disrupts claudin-5 endothelial tight junction barriers in two distinct NF-kappaB-dependent phases. *PLoS One*. 2015;10:120075-6.
96. Thomson, John-Edwin, et al. "Transient expression of interleukin-21 in the second hit of acute pancreatitis may potentiate immune paresis in severe acute pancreatitis." *Pancreas* 2019; 48.1: 107-12.
97. Miao, Tianyu, et al. "Association between polymorphisms in IL21 gene and risk for sepsis." *Biomarkers* 2017; 22.1: 14-8.
98. Kylänpää, Marja-Leena, Heikki Repo, and Pauli Antero Puolakkainen. "Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis." *World journal of gastroenterology: WJG* 2010; 16.23: 2867-8.
99. Gasiorowska, A., et al. "Subclinical inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic pancreatitis and newly diagnosed pancreatic cancer." *Digestive Diseases and Sciences* 61.4 (2016): 1121-9.
100. Wang, Yinjia, and Li Li. "Predictive values of C-reactive protein for the therapeutic effects of ulinastatin combined with somatostatin in severe acute pancreatitis and for the severity of gastrointestinal failure." *Experimental and therapeutic medicine* 2018;16.4: 3165-71.
101. Cho, Joon Hyun, et al. "Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2015;21.8: 2387-8.
102. Buchwalow, Igor, et al. "L-arginine-NO-cGMP signalling pathway in pancreatitis." *Scientific reports* 2013;3.1: 1-5.
103. Al-Malki, Abdulrahman L. "Suppression of acute pancreatitis by L-lysine in mice." *BMC complementary and alternative medicine* 2015; 15.1: 1-6.
104. Kimita, Wandia, and Maxim S. Petrov. "Iron metabolism and the exocrine pancreas." *Clinica Chimica Acta* 2020;
105. Chand, Shayal K., et al. "Interplay between innate immunity and iron metabolism after acute pancreatitis." *Cytokine* 103 (2018): 90-8.
106. Delporte, Christine, Angélic Bryla, and Jason Perret. "Aquaporins in salivary glands: from basic research to clinical applications." *International journal of molecular sciences* 2016;17.2: 166-7.

107. Pallagi, Petra, Péter Hegyi, and Zoltán Rakonczay Jr. "The physiology and pathophysiology of pancreatic ductal secretion: the background for clinicians." *Pancreas* 2015; 44.8: 1211-33.
108. Muneoka, Satoshi, et al. "G protein-coupled receptor 39 plays an anti-inflammatory role by enhancing IL-10 production from macrophages under inflammatory conditions." *European journal of pharmacology* 2018;834: 240-5.
109. Wang, Melinda, et al. "Zinc: Roles in pancreatic physiology and disease." *Pancreatology* Wang, Melinda, et al. "Zinc: Roles in pancreatic physiology and disease." *Pancreatology* 2020;
110. Tang, Qin-qing, et al. "Regulatory effect of octreotide on levels of zinc, copper, chromium, manganese and serum amylase in rats with severe acute pancreatitis." *Trace Elements & Electrolytes* 2013; 30.1:
111. Coté, Gregory A., et al. "Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011; 9.3: 266-73.
112. Irmak, Hasan, et al. "Serum interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, neopterin and plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in the patients with pandemic H1N1 influenza infection." *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2015; 5(3): 119-24.
113. Park, Jin-Sil, et al. "A bispecific soluble receptor fusion protein that targets TNF- α and IL-21 for synergistic therapy in inflammatory arthritis." *The FASEB Journal* 2020; 34(1) 248-62.
114. Salama, Mohamed Fouda, Henry K. Bayele, and Surjit SK Srail. "Tumour necrosis factor alpha downregulates human hemojuvelin expression via a novel response element within its promoter." *Journal of biomedical science* 2012; 19(1): 1-12.
115. Huang, P., et al. "Effects of IL-10 on iron metabolism in LPS-induced inflammatory mice via modulating hepcidin expression." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(15) 3469-75.
116. Spolski, Rosanne, et al. "IL-21 mediates suppressive effects via its induction of IL-10." *The Journal of Immunology* 2009; 182(5) 2859-67.
117. Zhang, Yong, et al. "Black odorous water concentrating by forward osmosis (FO) with aquaporin biomimetic membranes: Pollutants concentrating and membrane fouling characteristics." *Chemical Engineering Journal* 2020; 400: 125938-9.

118. Roohani, Nazanin, et al. "Zinc and its importance for human health: An integrative review." *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2013;18(2): 144-5.
119. Mousavi, Seyed Mohammad, et al. "The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *European journal of pharmacology* 2018; 834: 10-6.
120. Sproston, Nicola R., and Jason J. Ashworth. "Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection." *Frontiers in immunology* 2018;9: 754-5.
121. Nakanishi, Takeshi, et al. "Misdistribution of iron and oxidative stress in chronic kidney disease." *Free Radical Biology and Medicine* 2019; 133: 248-53.
122. Frazzini, V., et al. "Oxidative stress and brain aging: is zinc the link?." *Biogerontology* 2006; 7(5): 307-14.
123. Tang, Qin-qing, Shi-yue Su, and Mao-yong Fang. "Zinc supplement modulates oxidative stress and antioxidant values in rats with severe acute pancreatitis." *Biological trace element research* 2014;159(1): 320-4.
124. Ściskalska, Milena, et al. "Changes in the Activity and Concentration of Superoxide Dismutase Isoenzymes (Cu/Zn SOD, MnSOD) in the Blood of Healthy Subjects and Patients with Acute Pancreatitis." *Antioxidants* 2020;9(10): 948-9.
125. Lener, Marcin R., et al. "Serum concentrations of selenium and copper in patients diagnosed with pancreatic cancer." *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association* 2016;48(3): 1056-7.
126. Sangkhae, Veena, and Elizabeta Nemeth. "Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin." *Advances in nutrition* 2017;8(1): 126-36.

