



T.C.

**Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi Genel Cerrahi Anabilimdalı**

**Akut Nekrotizan Pankreatit'in Tanısında İskemi
Modifiye Albüminin Yeri**

Dr. Ali Bal

Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi

Konya-2013



T.C.

**Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi Genel Cerrahi Anabilimdalı**

**Akut Nekrotizan Pankreatit'in Tanısında İskemi
Modifiye Albüminin Yeri**

Dr. Ali Bal

Danışman: Doç. Dr. Murat Çakır

Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi

Konya-2013

KISALTMALAR

AP: Akut Pankreatit

İMA: İskemi Modifiye Albumin

MODS: Çoklu organ yetmezlik sendromu

SIRS: Sistemin inflamatuvar cevap sendromu

DIC: Disemine intravasküler koagulasyon

APS: Akut fizyolojik skorlama

APACHE-II Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi

GDOK: Glikodeoksikolik asit

BPK: Biliopankreatik kanal

BT: Bilgisayarlı tomografi

IL: İnterlökin

TNF- α Tümör nekroze faktör alfa

PMN: Polimorfonükleer lökosit

NO: Nitrik oksid

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe	
2.2. Fizyoloji	
3. DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELLERİ	5
3.1. Biliopankreatik injeksiyon modeli	
4. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN(İMA).....	7
5.MATERYAL ve METOD	9
6.BULGULAR.....	14
7.TARTIŞMA.....	16
8. ÖZET.....	21
9. KAYNAKLAR.....	23

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Akut pankreatit (AP), pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etiyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi (Otodigesyon) ve buna karşı bakteriyel olmayan inflamasyonun gelişmesi ile karakterizedir. Hafif ödematöz formdan ağır nekrotizan paterne kadar değişik şiddette seyredabilen klinik bir tablodur (1). Teknolojideki tüm gelişmelere rağmen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (2).

Tanımlanmasının üzerinden bir asırdan daha fazla süre geçmiş olmasına ve bu süre içinde yapılmış olan oldukça fazla klinik ve deneysel çalışmalara rağmen, akut pankreatitin patogenezi, etiyolojik faktörler ile patogenezi arasındaki direk ilişki ve tedavisi konusunda hala kesin görüşler yoktur (2-4). İnflamasyon ve sitokinlerin, hastalığın patogeneziindeki rolleri ortaya konulduktan sonra, özellikle son 20 yılda, çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır. Alkol, safra taşları, ilaçlar, enfeksiyon gibi patogeneziindeki birçok faktörün, asiner hücreleri aynı etkilediği ve proteolitik enzimleri aktive ettiği düşünülmektedir (5-7). Pankreatik inflamasyon sırasında hasara uğramış hücreler ve sistemik immün hücreler tarafından bir takım sitokinler salgılanır. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , PAF vb. başlıca bilinen sitokinlerdir (8). Bu sitokinler; kapiller permeabiliteyi, lökosit adheransını ve ektravazasyonunu arttırarak akut pankreatitin ağırlaşmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına neden olur (9).

Akut pankreatitte patolojik bulgular, hafif intersitisyel ödemden, ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar geniş bir spektrum sergileyebilir. Aynı şekilde, klinik bulgular müphem bir karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik bozukluklar ve sepsise kadar varabilen değişik derecelerde ortaya çıkabilir (10).

Akut pankreatitte ortalama mortalite %2-10'dur (11). Akut pankreatitli vakaların %80'i hafif şiddette ve kendini sınırlayıcı olup, spontan olarak hızla iyileşme gösterirler (12,13). Ağır AP, tüm vakaların %15-20'sini oluşturur. Son yıllarda, ağır akut pankreatitteki mortalite oranı %30-80'lerden %15-20'lere kadar düşmekle beraber, hala mortalitesi yüksek bir hastalık olmaya devam etmektedir (14,15). Ağır akut pankreatit 2 safhalı sistemik bir hastalıktır. İlk safhada, atağın birinci haftasında yaygın pankreas inflamasyonu ve/veya nekroz oluşmakta; önce sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), ardından da çoklu organ yetmezlik sendromu (MODS) ile sonuçlanabilmektedir. Ölümlerin %50'si atağın ilk haftasında olmakta ve çoğunlukla MODS'dan kaynaklanmaktadır (16). Eğer ilk safha bireyin doğal savunma mekanizmasıyla veya terapötik müdahale ile geriye döndürülemezse, atağın

ikinci haftasında ikinci safha başlar. Bu aşama sepsis, MODS ve ölümlle sonuçlanabilen infekte pankreas nekrozu ve sıvı kolleksiyon oluşumu ile karakterizedir. Pankreas nekrozuna atağın 1. haftasında cerrahi olarak müdahale edilirse, kontaminasyon oranı %24, ikinci haftada %46, üçüncü haftada bu oran %71'lere kadar çıkmaktadır (17,18).

Patolojik bulgular, hafif intersitisyel ödemden, ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar geniş bir spektrum sergileyebilir. Aynı şekilde, klinik bulgular müphem bir karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik bozukluklar ve sepsise kadar varabilen değişik derecelerde ortaya çıkabilir (10).

Akut pankreatite bağlı ölümlerin büyük kısmı septik komplikasyonlara bağlıdır (19). Ayırıcı tanıda safra yolu hastalıklarının akut komplikasyonları, intestinal obstruksiyon veya iskemi, içi boş organ perforasyonu ve peptik ülser hastalığı unutulmamalıdır (2,20).

Akut pankreatit teşhisinde altın standart geliştirilememiştir ve acil bir durumda tanı oldukça güçleşebilir. Amilaz ve lipaz ölçümü tanıda en başta gelen metoddur ancak bu enzimlerin spesifite ve sensitivitesi düşüktür (21). Bilgisayarlı tomografi (BT) akut pankreatitin tanısında ve ciddiyetinin saptanmasında kullanılan en güvenilir metoddur. Ancak maliyeti, sınırlı sağlanabilirliği ve kontrast materyalinin yan etkileri nedeniyle BT her zaman uygulanamaz (22,23).

Bu çalışmamızda iskemi modifiye albuminin akut pankreatit tanısında yeni bir marker olarak kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1.Tarihçe: Tarihte ilk kez Herophilus M.Ö.300'lerde pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir (10). 1856 yılında Ancelet, akut pankreatit, pankreatik gangren ve pankreatik absenin patolojik tanımlamasını yapmıştır (24).

Pankreatik kanala safra ve yağ asitleri enjekte edilerek deneysel pankreatit oluşturulması ilk kez 1856'da Claude Bernard tarafından gerçekleştirilmiştir (5,25).

1980'lerin ortalarında dinamik bilgisayarlı tomografi ve C reaktif protein ile nekrotizan pankreatitin cerrahi eksplorasyon olmadan tanımlanması gerçekleşti. Bu dönemde Beger ve arkadaşları tarafından yeni bir cerrahi yaklaşım geliştirildi. Beger geniş rezeksiyondan ziyade nekrotik dokuların debritleme yöntemini tarif etti (26).

2.2.Fizyoloji: Pankreas ekzokrin ve endokrin salgı yapan bir bezdir (27).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüs tür ve günde ortalama 1500-2000ml berrak, izotonik ve alkali ekzokrin salgısı vardır (28,29). Pankreasın diğer bölümü Langerhans adacıkları adı verilen endokrin hücre gruplarından oluşur ve bu hücrelerden vücudun glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan insülin ve glukagon salgılanır (28).

Pankreasın sindirim sıvısı incebarsağın üst bölümündeki kimusun uyarısıyla salgılanır. Kimusta bulunan besin maddelerinin tipi bir dereceye kadar bu salgının niteliklerini de belirler. Salgılanan proteolitik enzimler tripsin, kimotripsin, karboksipeptidaz ve elastazdır. Bu enzimler inaktif tripsinojen, kemotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve proelastaz olarak salgılanırlar. Enzimler barsağa dökülene kadar inaktif haldedir ve bunu sağlayan, tripsin inhibitörüdür. Proteolitik enzimleri salgılayan hücreler tripsin inhibitörünü de beraber salgılar. Herhangi bir nedenle pankreas zedelenirse bezden ve kanallardan dışarı çıkan tripsin aktive edilebilir ve kısa sürede pankreas dokusu tamamen tahrip edilir (28).

Tripsinojenin tripsin haline dönüşmesinde duodenum mukoza hücrelerinden salgılanan enterokinaz rol oynar. Bu enzim tripsinojeni aktif tripsine dönüştürür. Tripsin de kemotripsinojeni aktif kemotripsine dönüştürür (28).

Pankreas salgısının düzenlenmesi hem sinirsel hem de hormonal yol ile olur. Mide sekresyonunun sefalik ve gastrik fazı ortaya çıktığı sırada vagus yolu ile pankreas uyarılır. Hormonal yol ise besinlerin ince barsağa geçişi ile oluşan intestinal duvar gerilmesi ile salgılanan sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile başlar (30).

Akut pankreatitte daha etkin mekanizmanın aktive olmuş pankreatit enzimlerden çok aktif hale geçmiş polimorfo nüveli lökositlerden salınan oksidan moleküler olduğu düşünülmektedir (34).

Lökositlerden ortaya çıkan medyatörler ve sitokinler tahrip edicidir. Akut pankreatitte rol oynadığı düşünülen sitokinler interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF) alfadır. Ayrıca IL-2, IL-6, IL-10, NO(nitrik oksid) ve serbest radikaller; akut pankreatitin ilerlemesinde rol alırlar. Akut pankreatitte görülen ateş, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok gibi lokal ve sistemik bir çok bulgudan da sitokinler sorumludurlar (28,29).

3)DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELLERİ:

Akut pankreatitin farklı özelliklerini araştırmak için farklı modeller kullanılabilir. Hangi model kullanılırsa kullanılsın etyoloji, morfoloji, fonksiyonlar, komplikasyonlar, mortalite ve tedaviye yanıtlar açısından insan pankreatitine benzer özellikte olmalıdır. Mevcut modeller şöyle sıralanabilir:

- 1- Diyet ile oluşturulan modeller (kolinden fakir, metyoninden zengin diyet gibi)
- 2- Sekresyon uyarıcı ile oluşturulan modeller (Serülein, alkol, akrep zehiri injeksiyonu)
- 3- Duktus ligasyon modelleri
- 4- Kapalı duodenal ans modeli
- 5- Vasküler modeller (mikrosferler)
- 6- İmmunolojik modeller
- 7- Toksinlerle oluşturulan modeller
- 8- Moleküler biyolojik modeller
- 9- Duktus enjeksiyon modelleri (Glikodeoksikolik asit, Na-Taurokolat, safra)
- 10- Boston modeli (Düşük doz glikodeoksikolik asit+ intravenöz serulein injeksiyonu)

Model seçimi etyoloji, morfoloji ve hayvan türü dikkate alınarak yapılmalıdır. Genel olarak diyet veya sekresyon uyarıcı ile oluşturulmuş pankreatit, akut alkolik pankreatite benzerken, duktus ligasyon veya injeksiyon modellerinin safra taşı pankreatitine benzer tablo oluşturduğu kabul edilir. Öte yandan serulein stimülasyonu ve duktus ligasyon modellerinin bazıları ödematöz pankreatit için iyi bir model olurken, kolinden yoksun diyet ve duktal injeksiyon nekrotizan pankreatit için uygundur (31,32).

3.1. Biliopankreatik kanal injeksiyon modeli:

Hayvanlarda pankreatik kanala birçok farklı madde infüze edilerek akut pankreatit oluşturulabilir.

Bunlar:

- 1-Uyarıcı ve toksik maddeler: safra asitleri{taurokolat veya glikodeoksikolik Asit (GDOC) }, etil alkol
- 2-Prooksidan maddeler: perasetat, terbütıl hidroperoksid

Duodenotomiyi takiben, pankreas kanalına safra tuzlarının retrograd injeksiyonu ağır akut pankreatit oluşmasına sebep olur. Bu modelde pankreas kanalı duodenum duvarı üzerinden kanüle edilir, safra kanalı karaciğer hilusuna yakın yerden geçici olarak kapatılır ve pankreas kanalına yabancı madde retrograd olarak yavaşca verilir. Hastalığın şiddeti,

kullanılan safra tuzlarının konsantrasyonu veya uygulanan basınç değişiklikleriyle ayarlanabilir. GDOC'in düşük konsantrasyonda infüze verilmesi bilier ödematöz akut pankreatit oluştururken, yüksek konsantrasyonda verilmesi nekrotizan akut pankreatit oluşturur. Na-taurokolatın %3-%6 oranlarında verilmesi ağır akut pankreatit oluşturmak için yeterlidir. Akut pankreatit 2-24 saat içinde gelişir ve ödem, nekroz ve hemoraji ile karakterizedir. Hayvanlarda pankreatik kanala safra tuzlarının retrograd injeksiyonu, ağır akut pankreatit oluşturması açısından kolay, efektif ve tekrarlanabilir bir modeldir. Bu model aynı zamanda psödokist, pankreatik abse ve yağ doku nekrozu oluşturma çalışmalarında da kullanılabilir (32,33).

4)İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN:

İskemi modifiye albumin (İMA) ilk olarak 1990 yılında David Barr ve arkadaşları tarafından hipoksik kalp dokusunun değerlendirilmesi amacı ile yapılan çalışmalarda dolaşımdaki albuminin değişiminin gösterilmesi ile ortaya çıkmıştır. Miyokard iskemisi sırasında insan serum albumininin N-terminal bölgesinin kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tesbitine dayanmaktadır (34,35).

Albuminin N terminal bölgesi kobalt, bakır, nikel gibi ağır metallerin bağlanma yeridir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler sonucu serbest radikallerin ve laktik asidozun artması gibi nedenlerle albuminin N-terminal bölgesinin bozulmasına neden olarak albuminin metal bağlama kapasitesi azalır ve bir varyant metabolik protein oluşur. Bu değişim ölçülebilir ve İMA olarak bilinir (34-36).

Albumin-kobalt bağlanma testi *in vitro* ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albumine ve daha az olmak üzere İMA'ya N-terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albumine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı İMA değerini yansıtır (35).

Sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edilir. Önerildiği gibi 0.400 ABSU üzerindeki değerlerin düşük kobalt bağlanmasını, dolayısıyla da iskemi gösterdiği kabul edilirken; 0.400 ABSU altındaki değerler ise iskemi olmadığı şeklinde değerlendirilir (35).

David bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada, Perkutan Transluminal koroner anjioplasti(PTCA) ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonu nun birkaç dakikada artmaya başladığı, girişimsel olarak tekrar kan akımı sağlandığında yaklaşık 6 saatte bazal değerlerine indiği gösterilmiştir (35).

Koroner iskemi sırasında albuminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsada David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N-terminal bölgesindeki N-Aspartat-Alanin-Histidin-Lizin dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir (37,38).

İMA sadece akut koroner sendrom için spesifik değildir. Kanserin ileri evrelerinde, ileri karaciğer yermezliğinde, akut inmelerde, son dönem böbrek yetmezliğinde, iskemik kasta, ve gebelik gibi durumlarda yükseldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (39). Çok

düşük albumin seviyeleri ve laktik asidozun ortak varlığı ölçümleri etkileyebilir. İMA nın iskemideki negatif prediktif değerinin yüksek olması kabul gücünü artırmaktadır (35,40).

5)MATERYAL VE METOD:

Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda etik kurul onayı ile gerçekleştirildi (Karar No:2013-080).

Denekler: Çalışmada ağırlıkları 200–250 gram arasında değişen 4–6 haftalık 20 adet dişi Wistar-Albino sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, standart laboratuvar koşullarında tutuldu ve deney yapılana kadar kısıtsız sıçan yemi ve su ile beslendi. Çalışma başlamadan hemen önce bütün sıçanlar dijital terazide tartıldı ve net ağırlıkları belirlendi.

Çalışma protokolü: Sıçanlar 2 gruba ayrıldı.

1. Grup: Laparotomi yapıldı ve hiçbir işlem uygulanmadı.
2. Grup: Laparotomi ile nekrotizan pankreatit oluşturuldu.

Cerrahi işlemler: Ratlar deneyden 8 saat önce aç bırakıldı ancak su alımları kısıtlanmadı. İşlem öncesi ratlara anestezik olarak ketamin (Ketalar, Pfizer ilaçları Ltd. şirketi, İstanbul, Türkiye) 40 mg/kg ve ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg periton içine uygulandı. Ratların karın bölgesindeki tüyler tıraş edildi. Karın cildi Betadine® solüsyonu ile antisepsi uygulanarak operatif işlemler steril şartlarda yapıldı (Şekil-1).



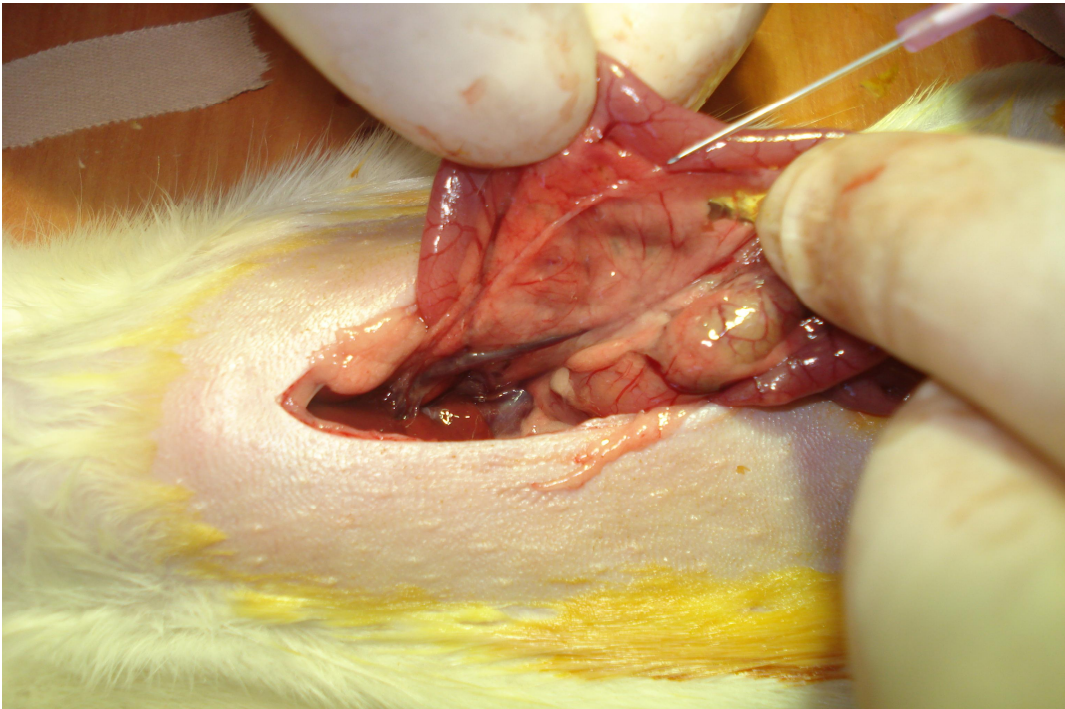
Şekil-1: Steril şartlarda hazırlanmış sıçan

Tüm gruplardaki ratlara yaklaşık 4cm uzunluğunda karın orta hat kesisi yapılarak batına girildi (Şekil-2).



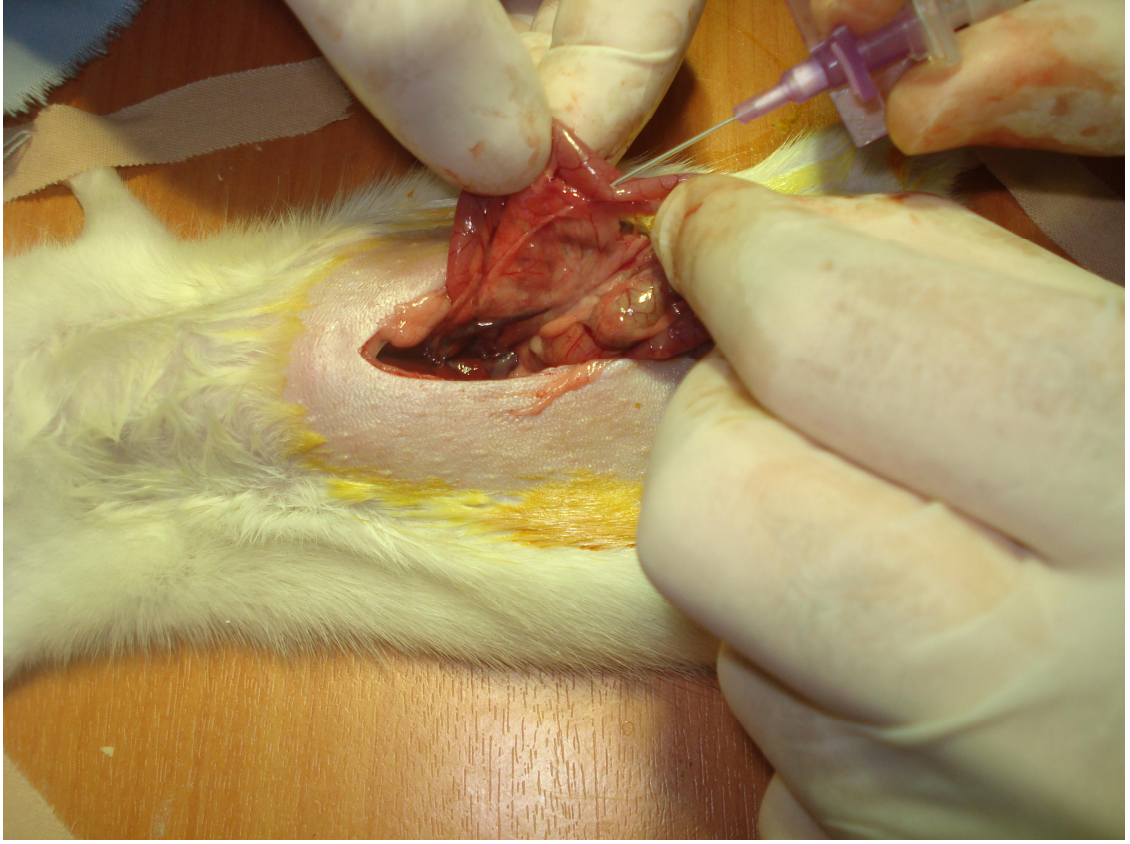
Şekil-2: Sıçanlara yapılan karın kesisi

Nekrotizan pankreatit (NP) oluşturulacak hayvanlarda (Grup 2) bileşik biliopankreatik kanal (BPK) bulundu (Şekil-3).



Şekil-3: Birleşik biliopankreatik kanal

Duodenum duvarı antimezenterik alandan 24-gauge kateter (İntrocan-w, Braun, iç çapı 7 mm) ile delindi, kateter BPK' a doğru ilerletilerek kanülize edildi (Şekil-4,5).

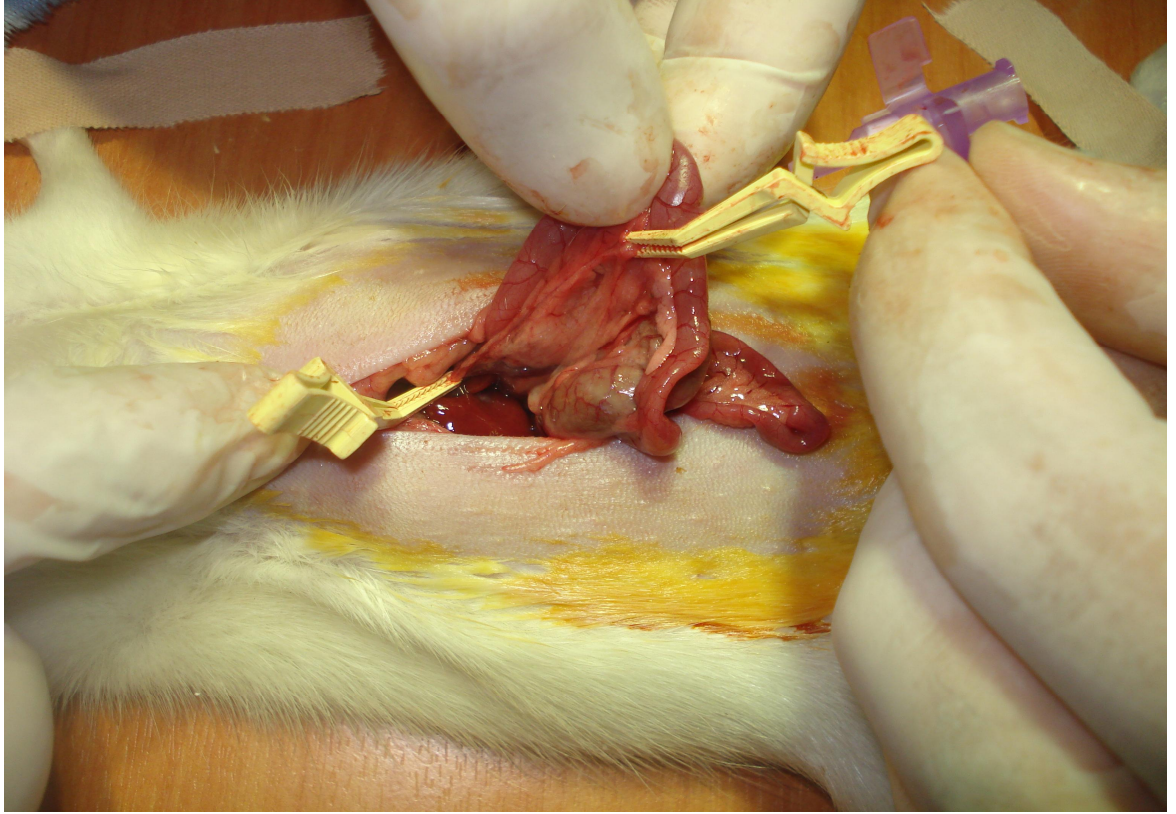


Şekil-4: Duedonumun antimezenterik yüzden kateter ile delinmesi



Şekil-5: Birleşik biliopankreatik kanalın kateterizasyonu

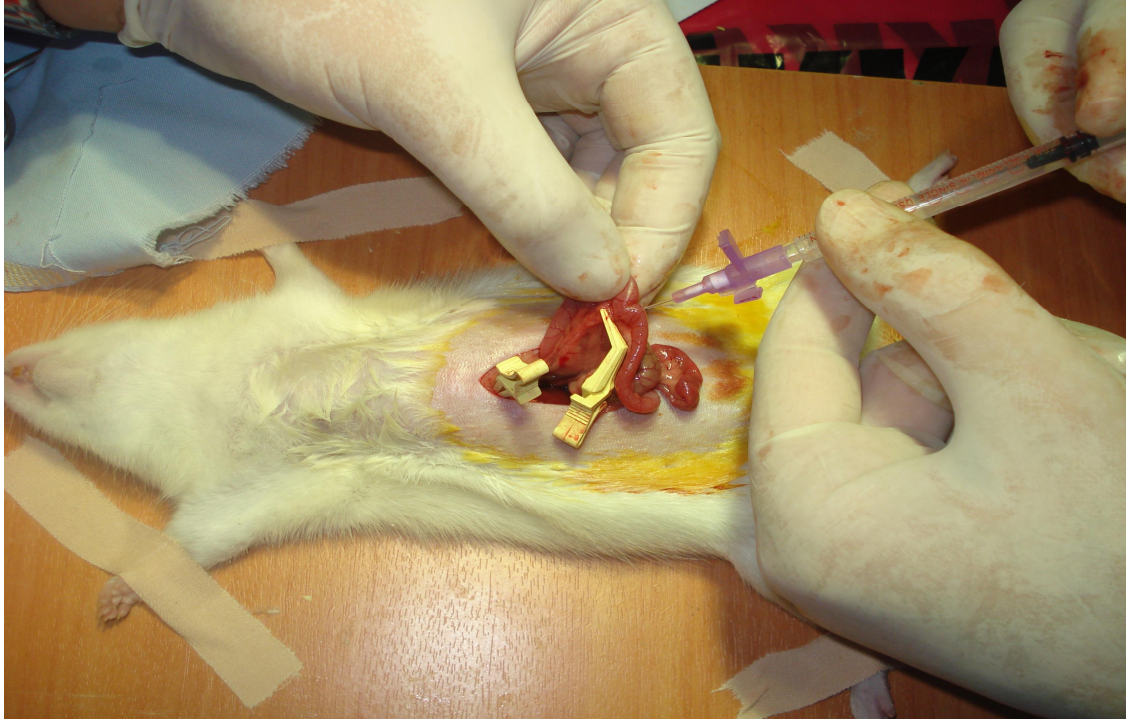
İntrahepatik safra yollarına olacak reflüyü önlemek için koledok geçici olarak karaciğer hilusuna yakın yerden bir adet mikroanevrizma klipi ile kapatıldı. Duodenal içeriğin de BPK' a olan reflüsünü engellemek için diğer mikroanevrizma klipi BPK'ın duodenuma yakın yerine yerleştirildi (Şekil-6).



Şekil-6: Mikroanevrizma klipi ile biliopankreatik kanal başlangıcının ve karaciğer hilusuna giriş yerinin klipe edilmesi

%5'lik Na-Taurokolik asit (Sigma, St. Louis, MO, USA) 1 ml/kg olacak şekilde BPK'a kateter yardımıyla infüzyon yapıldı (Şekil-7). İnfüzyon tamamlandıktan sonra, BPK'ın proksimalindeki ve distalindeki klip açıldı. Duodenumdaki giriş yeri 6/0 polipropilen (Prolene®, Ethicon) ile tek sütürle kapatıldı. Gruplara yukarıdaki yazılı işlemler yapıldıktan sonra karın duvarı ve cilt, 3/0 ipekle (Mersilk®, Ethicon) devamlı sütürlerle kapatıldı. Postoperatif dönemde ratlara su ve standart yem başlandı. Bir gün sonra anestezi altında yapılan intrakardiyak ponksiyonla ratlar sakrifiye edilerek deney sonlandırıldı.

Laboratuvar tetkikleri: Grup 1 ve 2'den ilk işlemten 24 saat sonra anestezi altında intrakardiyak alınan 3cc kan örneklerinden Hemogram (Hb) (g/dl), Amilaz (u/dl), Albumin (mg/dl), kalsiyum (mg/dl), kreatinin kinaz (CK) (u/dl), Troponin-I (ng/ml), oksijen basıncı (PO₂) ve İMA (ABSU) değerlerine bakıldı.



Şekil-7: Na-Taurokolik asit infüzyonu

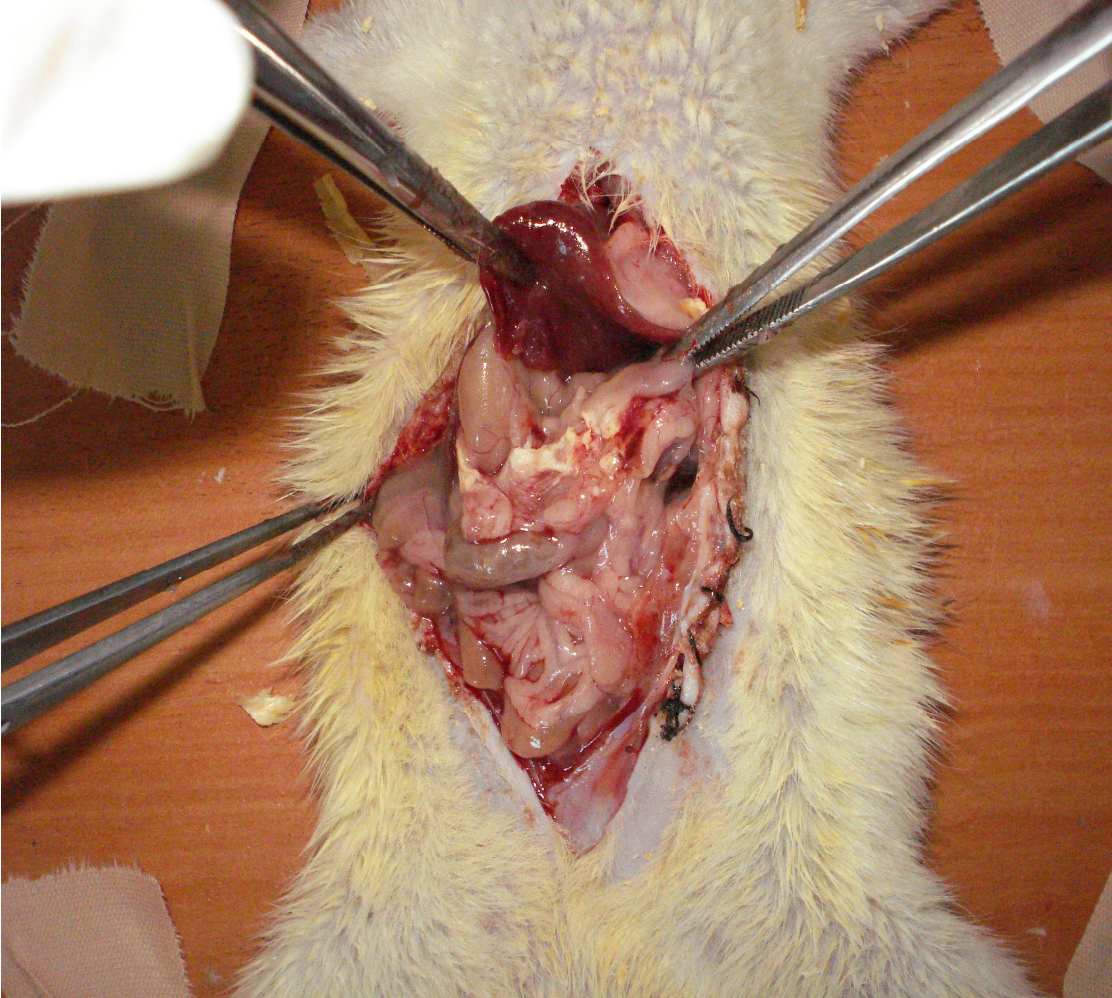
Histopatolojik inceleme: Grup 2'den pankreasın anatomik lokalizasyona uyan bölge ile ana duktal yapıyı içeren parçalar alındı. Örnekler %10'luk formalinle fixe edilip, rutin takip işlemleri sonrası 5µ kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen eozin ile boyandı. Işık mikroskopunda x40 büyütmede incelendi. Pankreas dokusundan alınan örneklerde ödem, asiner nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, yağ nekrozu ve perivasküler inflamasyon araştırıldı.

İstatistiksel analiz: Bulunan değerlerin istatistiksel analizi SPSS istatistik programı ile yapıldı. Değerlerin ortalama \pm standart sapmaları alındı. Laboratuvar değerleri Mann-Whitney U testi kullanıldı. Histopatolojik değerlendirmede Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis testi uygulandı. Tüm p değerleri <0.05 anlamlı kabul edildi.

6) BULGULAR:

Yapılan deneyde grup 1'de 1 rat ve grup 2'de 2 rat deney tamamlanmadan kaybedildi. Kayıplar kardiyopulmoner dekompanseasyona bağlandı.

Makroskopik değişiklikler: Grup 2'de pankreas ve etraf yağlı dokular ileri derecede ödemliydi, pankreas üzerinde nekroz ve batin içerisinde hemorajik karakterde asit vardı (Şekil-8).



Şekil-8: Relaparotomi sonrası pankreatit

Biyokimyasal ve Hematolojik parametreler:

Grup 1 ile grup 2 arasında albümin, CK, Ca⁺⁺, troponin-I ve Hb arasında fark bulunmadı (P>0.05). İMA, PO₂ ve amilaz değeri arasında anlamlı bir fark tespit edildi (P<0.001) (Tablo-2).

Tablo-2: Biyokimyasal parametreler.

Gruplar	Parametreler (ortalama deęer/standart sapma)							
	Albumin (mg/dl)	İMA (ABSU)	Amilaz (u/dl)	CK (u/dl)	Ca ⁺⁺ (mg/dl)	Troponin-I (ng/ml)	PO2	Hb (g/dl)
1 (kontrol)	3,1/ 0,4	0,5/ 0,1	1029,6/ 293,1	1161,3/ 501,9	9,5/ 0,5	14,9/ 10,1	70,4/ 6,8	11,4/ 0,8
2 (AP)	3,0/ 0,1	1,4/ 0,3	4085,0/ 1691,8	2048/ 2405,8	9,3/ 0,6	9,3/ 0,6	50/ 5,5	10,6/ 0,8
P değeri	P>0.05	P<0.001	P<0.001	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.001	P>0.05

Histopatolojik değişiklikler: Pankreas lokalizasyonundan alınan histopatolojik örneklerde ödem, asiner nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, yağ nekrozu ve perivasküler inflamasyon araştırıldı. Bu bulguları taşıyan tüm denekler nekrotizan pankreatit olarak kabul edildi. Histopatolojik değerlendirmede grup 1 in deneklerinde pankreatit bulguları saptanmazken; grup 2'nin tüm deneklerinde nekrotizan pankreatit bulguları saptandı.

7)TARTIŞMA:

Akut pankreatit bölgesel dokuların ve uzak organ sistemlerinin farklı derecelerde etkilenmesi ile birlikte, pankreasın akut inflamasyonudur. Akut pankreatitli hastaların %80'i kendini sınırlayıcı olup, hafif şiddetle seyrederek ve spontan olarak hızla iyileşme gösterirler. Fakat %20 oranında, ağır akut pankreatit gelişmekte olup mortalite oranı %15 oranında görülmektedir. Bu grup hastalarda da çoğunlukla sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ve çoklu organ yetmezlik sendromu (MODS) gibi mortalitesi yüksek komplikasyonlar gelişmektedir. Ağır akut pankreatitli hastaların hızlı bir şekilde tanınması ve ilgili bölümlere (yoğun bakım üniteleri, endoskopik-radyolojik-cerrahi müdahalelerin yapılabildiği bölümler) yönlendirilmesi çok önemlidir. Akut pankreatitte oluşan inflamatuvar olayların giderek daha iyi anlaşılması, SIRS'nu modifiye edebilen yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Akut pankreatitteki proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki denge nin anlaşılması, klinik seyir ve sistemik belirteçlerin saptanmasında etkili olmaktadır (18).

Nekrotizan Pankreatit(NP)'te tanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin bulguları ile konur. Bu 3 yöntemin içerisinde en önemli tanı yöntemi klinik incelemedir. Akut pankreatit gibi şiddetli üst karın ağrısı yapan ve amilaz yüksekliği ile seyreden akut kolesistit, kolanjit, peptik ülser perforasyonu, mekanik ince barsak tıkanıklığı ve mezenter iskemi gibi hastalıklardan ayırımı önem kazanmaktadır. Çünkü bu hastalıkların bir kısmının cerrahi olarak tedavi edilmeleri gerekir aksi halde mortalite artmaktadır. Bunun aksine akut pankreatitte cerrahi uygulanırsa mortalite artmaktadır. Bundan dolayı akut pankreatitte tanı ve ayırıcı tanı önem kazanmaktadır. Tanıda klinik bulgular yetersiz kaldığında veya ayırıcı tanı gerektiğinde serum markırlarına bakmak gerekir. Pankreas dokusunun sentezlediği sindirim enzimleri pankreatit esnasında kana geçer. Akut pankreatit esnasında diffüz kapiller sızma ve kusmaya bağlı vücut sıvı kaybı oluşur ve hipovolemi meydana gelir. Hipovolemiye bağlı hematokrit, hemoglobin, kan üre, nitrojen ve kreatinin değerinde artma tespit edilebilir. Serum albümin değerinde plazma ekstravazasyonuna bağlı olarak düşme görülebilir. Düşük albümin seviyesi serum kalsiyum seviyesinde de düşmeye neden olur. Bazı olgularda serum iyonize kalsiyumda düşme görülür ve hipokalsemik belirtiler oluşur (41). Bu değerlerin hiçbiri tanıda yeterli değildir ve tedaviyi düzenlemede daha ön plandadır. Oluşturduğumuz deneysel nekrotizan pankreatitte kontrol grubuna göre albümin, kalsiyum ve hemoglobin değerleri arasında fark yoktu.

Radyolojik tanıda en sık başvuru ve en güvenilir yöntem abdominal bilgisayarlı tomografidir (42,43). BT ön planda olsa da; pahalı, zaman alan, ekipman ve transfer gerektiren bir yöntemdir. Ayrıca hastaya iyonize radyasyon verilir, kontrast maddeye karşı toksisite ve allerji riskleri de vardır (44). Hafif akut pankreatitlerde BT'nin sensitivite ve spesivitesi tam olarak bilinmemektedir. Çünkü bu tür olgularda akut pankreatit tanısı akla gelmeyebilir, gelse bile klinik değerlendirmede genellikle BT'ye gereksinim duyulmaz. Cases ve arkadaşlarının(45) 148 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hafif akut pankreatit olgularında BT'nin tanısal sensitivitesini %53, spesifitesini %90 olarak bulurken; aynı serideki ağır akut pankreatit olgularında bu oranları sırasıyla %100 ve %61 olarak bulmuşlardır.

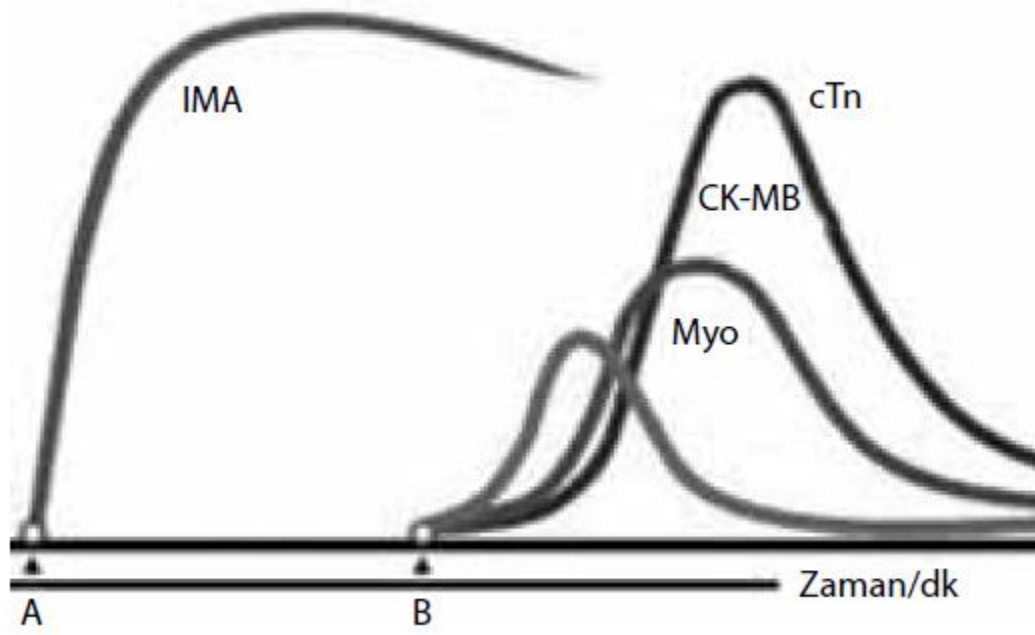
Akut pankreatit tanısında en sık kullanılan serum markırı amilazdır. Serum amilaz değeri akut pankreatit esnasında yükselir. Bu yükseklik pankreatitin şiddeti ile korelasyon göstermez (46). Serum amilazının sensitivite ve spesifite değerinin akut pankreatit tanısında %90 lık bir doğruluk payı vardır. Serum amilaz değeri septomun başlangıcından 2-12 saat sonra yükselmeye başlar ve 3-6 gün sonra normale gelir. Normale dönmeyen serum amilaz değeri komplikasyonu akla getirmelidir. Üriner amilaz değeri serum değerine göre daha uzun süre yüksek kalır. Bu da geç dönemde hastaneye başvuran olgularda daha değerli tanı yöntemi haline gelir. Erken dönemde amilaz değeri daha yükselmemiş olabileceği gibi ağır nekrotizan pankreatitte geride doku kalmadığı zamanda da düşük değerler görülebilir. Hiperamilazemi nin %0.5 oranında pankreatite bağlı olmadığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni dolaşımda büyük molekül ağırlığa sahip albümin like proteine bağlı kanda dolaşmasına bağlanmıştır. Bu şekilde proteine bağlı amilazın klirensi azalmakta kan değeri yüksekmiş gibi ölçülmekte. Bu problemi ortadan kaldırmak için idrar amilaz klirensinin ölçülmesi önerilmektedir (47). Bu hastalarda akut pankreatite bağlı olmayan karın ağrısı varsa yüksek ölçülen amilaz değeri nedeniyle yanlışlıkla akut pankreatit tanısı konulabilir. En sık kullanılan bu laboratuvar değerinin güvenilirliği yetersiz olduğu için başka alternatif tanı parametrelerini ihtiyaç vardır. Çalışmamızda amilaz değeri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek çıktı (P<0.001). Bu da pankreatitin oluştuğunu desteklemektedir. Ancak akut pankreatitli hastaların %10 kadarında serum amilaz değeri normal veya normale yakın değerde görülür. Özellikle hiperlipidemiye bağlı oluşan pankreatik ataklarda amilaz değeri hiperlipidemik serumda dedekte edilemediği için normal ölçülmektedir. Bu da ayırıcı tanıda yeni markırlar arayışına itmektedir.

Amilaza ek olarak diğer pankreatik enzimler ve inflamatuvar mediatörler pankreatit esnasında kana karışarak kan değerleri yükselir. Bu değerler akut pankreatit esnasında kullanılmaktadır. Akut pankreatit esnasında lipaz değeri amilaz değerine paralellik gösterir. Ancak lipaz değeri daha uzun süre yüksek kalır. Yedi gün sonra başvuran akut pankreatitli hastalarda amilaz değeri normal olmasına rağmen lipaz değeri yüksek bulunabilir. Lipaz değerinin güvenilirliği amilazdan daha yüksek olmasına rağmen kesin değildir. Akut pankreatitte esnasında tripsinojen, fosfolipaz, elastaz ve kimotripsinojen değerleri kanda artar. Ancak amilaz değeri daha kolay ve basit yöntemlerle ölçüldüğü için bu parametreler günlük kullanıma girmemiştir. Aktif peptitlerin (Tripsinojen, Prokarboksipeptidaz ve Fosfolipaz gibi) idrarda tespit edilmesi pankreatitin tanı ve şiddetini gösteren yayımlar vardır (48,49). Methemalbumin seviyesi pankreatit atakları esnasında yükselir ve kötü prognozu gösterir. Akut pankreatit esnasında dolaşımda proinflamatuvar mediatörlerin (interlökin 1,6, tümör nekroz faktör ve C-reaktif protein gibi) kandaki artışı tespit edilir (50).

Tüm bu laboratuvar değerleri tanıda yüz güldürmemiştir. Yeni arayışlar devam etmektedir. Bu noktada iskemi parametresi olarak çalışılan ve deneysel çalışmaya konu olan İskemi Modifiye Albumin (İMA)'i akut nekrotizan pankreatitte kullandık.

Uwe Wittel ve arkadaşları Na-taurokolat konsantrasyonları ile pankreatit şiddeti arasındaki bağlantıyı ortaya koymak açısından bir çalışma yapmışlar. %2 ve %3'lük konsantrasyonlarda Na-taurokolat verilmesinin hafif pankreatit tablosunu oluşturduğunu, %4 ve %5'lik konsantrasyonda Na-taurokolat verilmesi sonucunda ise ağır akut pankreatit tablosunu oluşturduğunu ve retroperitoneal yağ nekrozu, asiner hücre nekrozu ve lökosit infiltrasyonunun daha belirgin olduğunu saptamışlar (51). Biz de bu çalışmamızda ağır akut pankreatit tablosu oluşturmak açısından %5'lik konsantrasyonda Na-taurokolat kullandık.

David Bar-Or ve arkadaşları 2000 yılında insan serum albumininin ekzojen kobaltı bağlamasını kalorimetrik olarak ölçen bir test geliştirdiler (50). Bu testin temeli, insan serum albumini N terminal bölgesinin; hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskeminin patofizyolojik olayları sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için metal bağlama kapasitesinin azalması ve İMA olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır. En sık Albumin-Kobalt bağlanma testi yapılmaktadır (52). İskemi modifiye albumin serbest radikallerce oluşan doku hasarında dakikalar içerisinde yükselmekte ve iskemik durum ortadan kalktıktan sonra 6-12 saat yüksek kalıp normal değerlerine dönmektedir (53). Şekil-11 de kardiyak iskemide İMA'nın diğer kardiyak enzimlerle karşılaştırması verilmiştir.



A. İskemi Başlangıcı (10 dk), B. Nekroz Başlangıcı (30-60 dk)

Şekil-11: İMA, Miyoglobulin, CK-MB, cTn'nin iskemi ve nekroz başlangıç zamanlarının grafiği

Sinha ve arkadaşları akut göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 208 hastada yaptıkları çalışmada İMA'nın miyokard iskemisi teşhisinde yüksek sensitiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (54). Gündüz ve arkadaşları, superior mezenterik arter tromboembolisi olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında İMA değerlerinde anlamlı yükselme tespit etmişler ve akut mezenterik iskemi teşhisinde yeri olabileceğini belirtmişlerdir (55). Kliniğimizde 2012 yılında yapılan "Akut Mezenter İskeminin Erken Tanısında İskemi-Modifiye Albumin in yeri" isimli deneysel tez çalışmasında da İMA'nın akut mezenterik iskemi tanısında yeni bir marker olarak kullanılabilirliği ortaya konmuştur. İMA'nın diğer akut batın hadiselerinde de kullanılabilirliği hakkında literatürde geniş çapta yapılmış çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu konularda yapılacak olan diğer çalışmalara da ışık tutabileceği kanısındayız.

Bizim amacımız akut nekrotizan pankreatitte oluşan iskeminin İMA'yı nasıl etkilediğini ortaya koymaktır. Yaptığımız deneysel çalışmada İMA değeri kontrol grubuna göre anlamlı bulundu. Kontrol grubundaki en yüksek İMA değeri ile grup 2'deki en düşük İMA değeri arasında iki kat kadar fark vardı ($P < 0.001$). Bu da İMA'nın akut nekrotizan pankreatitte değerli bir tanı aracı olabileceğini göstermektedir. İMA'nın prognoz tayininde önemi olup olmadığının gösterilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu tez çalışmasında İMA'nın akut pankreatit tanısında önemli ve değerli bir tanı markırı olabileceği düşünölmektedir.

8.ÖZET

Akut Nekrotizan Pankreatit'in Tanısında İskemi Modifiye Albümin'nin Yeri

Giriş: Akut pankreatit üst karın akut ağrılarının önemli nedenleri arasındadır. Akut pankreatitin semptom ve bulguları diğer akut ağrılar ile karışabilmektedir. Önemli bir iskemi markırı olan İskemi modifiye albümin değerini deneysel nekrotizan pankreatit modelinde çalışmayı amaçladık.

Metot: Çalışma etik kurul onayı alınarak, 20 adet sıçan denek kullanılarak gerçekleştirildi.

Denekler 2 gruba ayrıldı.

1. Grup: Laparotomi yapıldı ve hiçbir işlem uygulanmadı.
2. Grup: Laparotomi ile nekrotizan pankreatit oluşturuldu.

%5'lik Na-Taurokolik asit kullanılarak oluşturulan Nekrotizan pankreatit grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı. Laboratuvar değerlerinden Hemogram, Amilaz, Albumin, Kalsiyum, Kreatinin Kinaz, Troponin-I, Oksijen basıncı ve İskemi Modifiye Albümin e bakıldı. Histopatolojik incelemede pankreas dokusunda ödem, asiner nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, yağ nekrozu ve perivasküler inflamasyon araştırıldı. Bulunan değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1 ile grup 2 arasında albümin, kalsiyum, kreatinin kinaz, troponin-I ve Hemogram arasında fark bulunmadı ($P>0.05$). İskemi modifiye albümin, oksijen basıncı ve amilaz değeri arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($P<0.001$). Histopatolojik değerlendirmede grup 2'nin tüm deneklerinde nekrotizan pankreatit bulgusu saptandı.

Sonuç: Bu deneysel çalışmada İskemi modifiye albümin'in akut pankreatit tanısında önemli ve değerli bir tanı markırı olabileceği görülmektedir.

Evaluation of Ischemia Modified Albumin in the Diagnosis of Acute Necrotizing Pancreatitis

Abstract

Introduction: Acute pancreatitis is among the important causes of acute upper abdominal pain. The symptoms and findings of acute pancreatitis cannot be differentiated from other acute abdominal pains. We planned to test ischemia-modified albumin level in the diagnosis of necrotizing pancreatitis, in an experimental study.

Method: The study was conducted with 20 experimental animals(rat) following the consent of the board of ethics.

The experimental animals were categorized into 2 groups.

Group I: Had laparotomy and no further procedures.

Group II: Had laparotomy and necrotizing pancreatitis was performed.

The necrotizing pancreatitis group, which was formed by using 5% Na-Taurocholic acid, was compared to the control group. Hemogram, amylase, albumin, calcium, creatinine kinase, troponin-I, oxygen pressure, and ischemia-modified albumin levels were detected. Histopathological evaluation included edema, acinar necrosis, inflammatory cell infiltration, hemorrhage, fat necrosis, and perivascular inflammation in the pancreatic tissue. The results were compared statistically.

Results: No differences were found between Group I and II regarding albumin, calcium, creatinine kinase, troponin-I, and hemogram ($P>0.05$). There was a statistically significant difference regarding ischemia-modified albumin, oxygen pressure, and amylase values ($P<0.001$). The histopathological evaluation revealed that all the experimental animals in Group II had necrotizing pancreatitis findings.

Conclusion: This experimental study shows that ischemia-modified albumin can be a significant and valuable diagnostic marker in the diagnosis of acute pancreatitis.

9)KAYNAKLAR:

- 1- Ammann D Warshaw AL. Acute Pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. Bockus Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia:W.B Saunders;1985.p.3993-3997.
- 2- Austin JL, Reber HA. Pathophysiology of acute pancreatitis. "Surgical disease of pancreas, Washington, Lea & Febiger "1987.s.377-385.
3. Banerjee AK.,Steele RJC.Current views on the pathophysiology of acute pankreatitis.Gut 1995 June; 36(6): 803–805
4. Niederau C.Ferrell LD.,Grendell JH.Caerulein-Induced acute necrotizing pancreatitis in mice:Protective of Proglumide, Benzotript, and Secretin.Gasstroenterology 1985;88:1192-204
5. Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. A lethal disaese of increasing incidence. Gut 1985; 26: 724-726
6. Mora A, Perez Mateo M, Viedma JA. Activation of celluler immune response in acute pancreatitis. Gut 1997; 40: 794-797
7. Schoenberg MH, Buchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M. Oxygen free radicals in acute pancreatitis. Gut 1990; 31: 1138-1148
- 8- Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC(eds), Principles of surgery (7. edition). Mc Graw –Hill,USA 1999;pp 13-21.
- 9- Norman J, Franz M, Riker A, Fabri PJ, Gower WR. Rapid elevation of systemic cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas. Surg Forum 1994;45:148-150.
- 10- Yeo CJ, Cameron J. Acute pancreatitis." Shackelford's surgery of the alimentary tract, GD Zuidema, , Philadelphia, Saunders Company "1996s.19-36.

- 11- Mann D, Hershman M, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994;81:890-893.
- 12- Zara Cooper, Stanley W. Ashley. The Pancreas. In:John L. Cameron, ed. *Current Surgical Therapy* 9th ed.2008: p.473-480.
- 13- Barie P. A critical review of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 1996;172(6):38-43.
- 14- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330:1198-1210.
- 15- Bank S. Clinical course of acute pancreatitis: what has changed in recent years? In: Büchler M, Uhl W, Friess H, Malfertheimer P.(eds). *Acute pancreatitis, novel concepts in biology and treatment*. Berlin. Vienna, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1999:163-169.
- 16- McKay C, Evans S, Sinclair M, Carter C, Imrie C. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland (1984-1995). *Br J Surg* 1999; 86:1302-1306.
- 17- American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
- 18- Osman M, Jensen S.Acute pancreatitis: The pathophysiological role of cytokines and integrins. *Dig Surg* 1999; 16:347-362.
19. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheimer P, Buchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 311-316
20. Sunamura M, Sinibuya K, Yamamoto J. Early microcirculatory derangement in mild and severe pancreatitis models in mice. *Surg Today* 2001; 31: 634-642
21. Wong ECC, Burch AW, Rosenblum JL, Ladenson LH, Score MG. The clinical chemistry laboratory and pancreatitis. *Clin Chem* 1993; 39: 234-243

22. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med 1994; 330: 1198-1210
23. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North Am 1989; 27: 19-37
24. Ranson HJL, Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton& Lande; 1997. p. 1899-1905
25. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y, editor. Pankreas Cerrahisi. İstanbul: Logos; 1991. p. 119-137
26. Russel G, Postier MD. Past, present, and future of pancreatic surgery. Am J Surg 2001; 182: 547-551
27. SCHWARTZ, Textbook, Principles of Surgery, 2005 ; 1222-1296 McGraw-Hill Companies 8. Edition
- 28- Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology 6th ed.London: W.B. Saunderscompany; 1981.
- 29- Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surgery 1995; 82;6-13.
- 30- Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. Surgery Basic Science and Clinic1990 517-584.
- 31- Akut pankreatit modelleri, Pratik Uygulama, 4.Ulusal Deneysel Cerrahi Kongresi, Türk Cerrahi Derneği, 2007, GATA, Ankara. s.112-115.
- 32- Kim Hue Su, Christine Cuthbertson, And Prof Christopher Christophi. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. HPB(Oxford) 2006;8(4):264-286.
- 33- Chan and Leung.Animal Models and Basic Research in AP. Lippincott Williams & Wilkins Pancreas 2007;34(1): p.5-8.

- 34- Kim AY, Ha HK: Evaluation of suspected mesenteric ischemia: efficacy of radiologic studies . *Radiol Clin North Am* 2003;41:327-342
- 35- Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ, Jr Hallet JW, Jr Bower TC, Panneton JM, et al: Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. *J vasc. Surg.* 2002;35:445-452
- 36- Mamode N, Pickford I, Leiberman P: failure to improve outcome in acute mesenteric ischaemia: seven year review. *Eur J surg.* 1999;165:203-208
- 37- Bar-Or D, winkler JV, Vanbenthuisen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-91
- 38- Levine RL. Ischemia: from acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993;7:1242-6
- 39- Koigias P, Lau D, El Sayed HF, Zhou W, Huynh TT, Lin PH: Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007;46:467-474.
- 40- Zweier JL: Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988;263:1353-7
- 41-Beckingham IJ, Bornman PC: ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Acute pancreatitis. *BMJ* 2001;322:595-600. [PMID: 11238158]
- 42- Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 715-723
- 43- Munoz-Bongrand N, Panis Y, Soyer P, Riche F, Laisne MJ, Boudiaf M, et al. Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 146-152

- 44- Wolf R, Ploeg RJ, Gooszen HG, Van der Jagt EJ. Diagnostic imaging in acute pancreatitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001 Oct 13; 145 (41): 1964-1970
- 45-Casas JD, Diaz R, Valderas G, Mariscal A, Cuadras P. Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 569-574
- 46-James R.A. S., Stephen P. P. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:172–178
- 47-Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2012 Jan-Feb;49(1):18-31.
- 48-Chang K, Lu W, Zhang K, Jia S, Li F, Wang F, Deng S, Chen M. Rapid urinary trypsinogen-2 test in the early diagnosis of acute pancreatitis: A meta-analysis. *Clin Biochem.* 2012 May 7. [Epub ahead of print]
- 49-Martín MA, Saracíbar E, Santamaría A, Arranz E, Garrote JA, Almaraz A, del Olmo ML, García-Pajares F, Fernández-Orcajo P, Velicia R, Blanco-Quirós A, Caro-Patón A. Interleukin 18 (IL-18) and other immunological parameters as markers of severity in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 Dec;100(12):768-73.
- 50-Sendler M, Dummer A, Weiss FU, Krüger B, Wartmann T, Scharffetter-Kochanek K, van Rooijen N, Malla SR, Aghdassi A, Halangk W, Lerch MM, Mayerle J. Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. *Gut.* 2012;5:1-10
- 51- Uwe A, Wittel, Thorsten Wiech. Taurocholate induced pancreatitis. A model of severe necrotizing pancreatitis in mice. *Pancreas* 2008 ;36(2):9-21
- 52-Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobaltalbumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
- 53- Kadioğlu H , Kaptanoğlu L. İskemik Modifiye Albüminin Acil Cerrahide Kullanımı. *J Kartal TR* 2012;23(2):106-109

54-Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, Branham E, Apple FS, Murakami M, Morris DL. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. Clin Chem 2001;47:464-70.

55-Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Emerg Med J 2004;21:29-34