



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA İLK BAŞVURU  
ANINDAKİ RANSON SKORU İLE TİYOL DİSÜLFİD  
DÜZEYLERİNİN KORELASYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Selda KIDAK ÖZKAYA**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Ankara, 2019



T.C.  
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA İLK BAŞVURU  
ANINDAKİ RANSON SKORU İLE TİYOL DİSÜLFİD  
DÜZEYLERİNİN KORELASYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Selda KIDAK ÖZKAYA**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayhan ÖZHASENEKLER

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Ankara, 2019

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Tarih (15/01/2019)

İmza

Adı SOYADI

Dr. Selda KIDAK ÖZKAYA

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim üzerinde büyük emeği olan gerek tıbbi gerek tıp dışı konularda her zaman yanımda olduğunu hissettiren kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayhan ÖZHASENEKLER'e,

Asistanlığım boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol göstericimiz olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç Dr. Şervan GÖKHAN olmak üzere kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK, Doç. Dr. Mehmet ERGİN, Doç. Dr. Selçuk COŞKUN, Doç. Dr. Ferhat İÇME, Dr. Öğr. Üyesi Fatih TANRIVERDİ, Dr. Öğr. Üyesi Gül PAMUKÇU GÜNAYDIN ve tez sürecimde de yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Alp ŞENER'e,

Asistanlığım süresince benden desteğini esirgemeyen ve bilgi birikimini benimle paylaşan kıdemli asistan arkadaşlarım, abilerim Yunus Emre ARIK, Uğur ÖZKULA, Çağrı Serdar ELGÖRMÜŞ ve şimdi hocam olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağdaş YILDIRIM'a,

Kliniğimizde birlikte çalıştığımız ve mesleki bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımızda olan uzman doktorlarımıza,

Birlikte çalıştığım asistanlık sürecinde adeta ailem olan tüm asistan ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire, sağlık memuru ve diğer tüm klinik çalışanlarına,

Ayrıca beni bugünlere getiren ve her zaman arkamda olduklarını bildiğim annem Sema KIDAK ve babam Selahattin KIDAK'a,

Canım kardeşim Kardelen KIDAK'a,

Sevgili eşim Utku ÖZKAYA'ya,

Teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ .....	viii
1 GİRİŞ .....	1
2 GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Pankreas Anatomisi.....	3
2.1.1 Pankreasın Bölümleri.....	3
2.1.2 Pankreasın Damarları .....	5
2.1.3 Pankreasın Sinirleri .....	5
2.1.4 Pankreasın Kanalları .....	5
2.2 Pankreas Fizyolojisi .....	5
2.3 Akut Pankreatit.....	7
2.3.1 Akut Pankreatit Etyolojisi .....	8
2.3.1.1 Safra yolu hastalıkları:.....	8
2.3.1.2 Alkol:.....	9
2.3.1.3 İlaçlar:.....	10
2.3.1.4 Enfeksiyöz ajanlar ve toksinler: .....	10
2.3.1.5 Hiperlipidemi: .....	11
2.3.1.6 Hiperkalsemi: .....	11
2.3.1.7 Anatomik bozukluklar:.....	11
2.3.1.8 İskemi: .....	11
2.3.1.9 Herediter pankreatit:.....	12

2.3.1.10	Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP): .....	12
2.3.1.11	Travma: .....	12
2.3.1.12	Diğer Nedenler: .....	12
2.3.2	Patogenez .....	13
2.3.3	Akut Pankreatit Tanı ve Tedavisi.....	15
2.3.4	Akut Pankreatitte Ranson Skoru .....	18
2.4	Tiyol-Disülfid Dengesi.....	20
2.5	Ferroksidaz .....	21
2.6	Nötrofil Lenfosit Oranı.....	22
3	MATERYAL ve METOD.....	23
4	BULGULAR.....	25
5	TARTIŞMA .....	30
6	SONUÇ .....	35
	KAYNAKLAR .....	36



## ÖZET

**Giriş:** Akut pankreatitin başlaması ve ilerlemesinde serbest oksijen radikallerinin rolü son zamanlarda yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Serbest oksijen radikallerinin üretimine bağlı mekanizmalar sonucu hücre içi oksidasyon redüksiyon dengesinde oksidasyon lehine artış olması sıklıkla biyokimyasal oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Tiyol/disülfid homeostazı yeni bir oksidatif stres göstergesidir. Bu çalışmadaki amacımız akut pankreatitte tiyol/disülfid dengesini değerlendirmek ve Ranson skoru ile tiyol/disülfid dengesinin korelasyonunun istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını araştırmaktır.

**Materyal ve Yöntem:** Çalışmaya 01 Ekim 2017 – 01 Ağustos 2018 tarihleri arasında acil servise başvuran ve akut pankreatit tanısı alan 77 hasta ve kontrol grubu olarak da 58 sağlıklı kişi dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, tam kan, biyokimya, feroksidaz ve tiyol disülfid değerleri ile nötrofil lenfosit oranları kayıt altına alındı. Hastaların başvuru anındaki Ranson skorları hesaplandı.

**Bulgular:** Hasta grubunun %53,2'si (n=41), kontrol grubunun ise %53,4'ü (n=31) kadındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 57 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 61 yıldır. Hasta grubunda native tiyol, toplam tiyol ve feroksidaz değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla <0,001; <0,001; 0,010). Ranson skoru ile toplam tiyolün zayıf derecede negatif yönde korelasyonu ve NLO'nun orta derecede pozitif yönde korelasyonu saptandı.

**Sonuç:** Native tiyol, toplam tiyol ve feroksidaz; hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Ranson skoru ile toplam tiyolün zayıf derecede negatif yönde korelasyonu mevcut olduğu sonucuna varıldı. Böylelikle, akut pankreatit hastalarında oksidan/ antioksidan dengenin bozulduğu ve bunun prognozu öngörür Ranson skoru ile korele olduğu sonucuna varıldı. Literatürde bu konuda az sayıda çalışma olduğu için yapılacak olan daha geniş kapsamlı çalışmalar ile bu konu daha detaylı bir biçimde araştırılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** pankreatit, Ranson skoru, oksidan, antioksidan, tiyol/disülfid homeostazı, tiyol, disülfid, feroksidaz

## ABSTRACT

**Introduction:** The role of free oxygen radicals in the onset and progression of acute pancreatitis has been demonstrated by recent studies. As a result of mechanisms related to free oxygen radicals production, the increase in intracellular oxidation reduction balance in favor of oxidation is often defined as biochemical oxidative stress. Thiol / disulfide homeostasis is a new indicator of oxidative stress. Our aim in this study was to evaluate the balance of thiol / disulfide in acute pancreatitis and to investigate whether the correlation of the Ranson score and the thiol / disulfide balance was statistically significant.

**Material and Method:** The study included 77 patients who were admitted to the emergency department between 1 October 2017 and 1 August 2018 and were diagnosed as acute pancreatitis and 58 healthy controls were included in the study. Patient files were retrospectively reviewed. Age, gender, complete blood count, biochemistry, ferroxidase and thiol disulfide values and neutrophil lymphocyte ratios were recorded. The Ranson scores at the time of admission were calculated.

**Results:** 53.2% (n = 41) of the patient group and 53.4% (n = 31) of the control group are female. The average age of the patient group is 57 years and the average age of the control group is 61 years. In the patient group, the levels of native thiol, total thiol and ferroxidase were found to be significantly lower than the control group (p values <0.001; <0.001; <0.010, respectively). There was a weak negative correlation of total thiol with Ranson score.

**Conclusion:** Native thiol, total thiol and ferroxidase levels were significantly lower in patients. It was concluded that there was a weak negative correlation between Ranson score and total thiol. Thus, it was concluded that oxidant / antioxidant balance is impaired in acute pancreatitis patients and this correlates with prognosis predicting Ranson score. Since there are few studies in the literature, this issue can be investigated in more detail with more comprehensive studies.

**Keywords:** Pancreatitis, Ranson score, oxidant, antioxidant, thiol / disulfide homeostasis, thiol, disulfide, ferroxidase

## KISALTMALAR

<b>ALP :</b>	Alkaleen fosfataz
<b>ALT :</b>	Alanin aminotransferaz
<b>AP :</b>	Akut Pankreatit
<b>ARDS :</b>	Adult Respiratuar Distres Sendromu
<b>AST :</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>BT :</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>BUN:</b>	Kan üre azotu
<b>Ca :</b>	Kalsiyum
<b>Cl :</b>	Klor
<b>Cp :</b>	Seruloplazmin
<b>KPR:</b>	Kardiyopulmoner resüsitasyon
<b>DD :</b>	Disülfit değeri
<b>DM :</b>	Diabetes mellitus
<b>ERCP :</b>	Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
<b>GGT :</b>	Gama glutamiltransferaz
<b>HCO<sub>3</sub> :</b>	Bikarbonat
<b>HPLC :</b>	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
<b>IMA :</b>	İskemi modifiye albümin
<b>INOS :</b>	İndüklenebilir nitrik oksit
<b>K :</b>	Potasyum
<b>KBY:</b>	Kronik böbrek yetmezliği
<b>LDH :</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>LOS :</b>	Hastanede kalış süresi
<b>Mg :</b>	Magnezyum
<b>MPV :</b>	Mean platelet volüme
<b>MR :</b>	Manyetik rezonans
<b>Na :</b>	Sodyum
<b>NLO :</b>	Nötrofil lenfosit oranı
<b>NT :</b>	Native tiyol
<b>PAF :</b>	Platelet aktive edici faktör
<b>Plt:</b>	Platelet

<b>RSH :</b>	Tiyol
<b>RSSR :</b>	Disülfit
<b>SOR :</b>	Serbest Oksijen Radikalleri
<b>-SH :</b>	Sülfidril
<b>SPINK :</b>	Serin proteaz inhibitörü kazal tip-1
<b>SS :</b>	Standart sapma
<b>TNF-<math>\alpha</math> :</b>	Tümör nekrozis faktör $\alpha$
<b>TT :</b>	Toplam tiyol
<b>5-ASA:</b>	5 aminosalisilik asit



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pankreasın anatomik konumu (16) .....	3
Şekil 2: Pankreasın Bölümleri (17) .....	4
Şekil 3: Tiyollerin kimyasal yapısı (79).....	21
Şekil 4: NT, TT ve feroksidaz için ROC eğrisi.....	27



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Safra taşıyla ilişkili olmayan pankreatit olgularında kullanılan Ranson Kriterleri.....	19
<b>Tablo 2.</b> Safra taşıyla ilişkili pankreatit olgularında kullanılan Ranson Kriterleri....	20
<b>Tablo 3.</b> Hasta/kontrol grupları yaş dağılımı (yıl).....	25
<b>Tablo 4.</b> Hasta/kontrol grupları cinsiyet dağılımı (n,%) .....	25
<b>Tablo 5.</b> Etiyoloji-cinsiyet ilişkisi .....	26
<b>Tablo 6.</b> Kontrol ve hasta gruplarında tiyol-disülfid homeostazisi ve feroksidaz düzeyleri.....	26
<b>Tablo 7.</b> NT, TT, feroksidaz için ROC analiz sonuçları .....	27
<b>Tablo 8.</b> NT ve TT için duyarlılık – özgüllük oranları.....	28
<b>Tablo 9.</b> Ranson skorunun etiyolojiye göre dağılımı .....	28
<b>Tablo 10.</b> Ranson skoru ile NLO ve Tiyol Disülfid değerleri korelasyonu .....	29

# 1 GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), normalde pankreasta inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etiyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokusunu ve çevre dokuları sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize, sık görülen ve bakteriyel olmayan bir hastalıktır (1). Hastaların %80'inde gelişen pankreatit tablosu kendini sınırlayan ılımlı seyir gösterip nadiren lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açan destek tedavisi ile düzelebilen akut ödematöz pankreatit tipindedir. Geri kalan %20 oranındaki hastalarda ise tablo şiddetli, organ yetmezliklerinin görülebildiği, morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu, akut nekrotizan pankreatit şeklindedir (2).

Tanısı, tipik üst batın bölgesinde ağrı, serum amilaz veya lipaz değerlerinde üst limitin 3 katından fazla yükselme ve kesitsel görüntüleme yöntemleriyle gösterilme kriterlerinden en az ikisinin varlığıyla konmaktadır (3).

Güncel çalışmalar AP'nin dünya genelindeki insidansının 100 000'de 4,9 ile 73,4 arasında değiştiğini göstermiştir (4).

Akut pankreatitte genel mortalite oranı tüm hastalar için %10 iken, hastalığın şiddetine göre oran da değişiklik göstermektedir. Bu oran enfekte nekrotizan pankreatitli hastalarda literatürde %35 civarında bildirilmektedir (5). Erken dönemde kardiyovasküler, pulmoner ve renal yetmezlik, daha geç dönemde ise septik sorunlara neden olabilen bu hastalık tablosunda mortalite, pankreatik nekroz, enfeksiyon ve buna bağlı olarak gelişebilen multipl organ yetmezliği ve lokal komplikasyonlara bağlıdır. (6).

Hastalığın şiddetinin önceden tahmin etme öngörüsü; yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir ve yoğun bakım ünitelerine erken transfer de dahil olmak üzere, erken ve uygun tanı ve terapötik müdahaleleri kolaylaştırabilir.

Akut pankreatitte klinik şiddeti ve prognozu belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Akut pankreatite özgü bir skorlama sistemi olan Ranson skoru, hastaların başvuru anı ve 48. saatteki bazı klinik ve laboratuvar bulguların değerlendirilmesine dayanır (7). Hastalığın prognostik açıdan sınıflandırılması ve şiddetinin belirlenmesi mortalite veya gelişebilecek olası komplikasyonları öngörmeye son derece önemlidir.

Son zamanlarda akut pankreatit patogeneziye yönelik çalışmalarda, akut pankreatitin başlaması ve ilerlemesinde serbest oksijen radikallerinin (SOR) rolü iyice ortaya çıkarılmıştır (6, 8-10). SOR üretimine bağlı mekanizmalar sonucu hücre içi oksidasyon redüksiyon dengesinde oksidasyon lehine artış olması, sıklıkla biyokimyasal oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres SOR üretimi ve ortadan kaldırılması arasındaki denge bozulduğunda görülür. Oksidatif stresin akut pankreatit patogenezinde primer bir role sahip olduğu bildirilmektedir (9, 11-14).

Tiyoller karbon atomuna sülfür ve hidrojen atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril (-SH) grubunu içeren organik bileşiklerdir. Tiyoller (RSH) oksidanlar tarafından oksidasyon reaksiyonuna uğrayabilir ve disülfid (RSSR) bağları oluşur. Erel ve ark. tarafından geliştirilen yeni bir metodla kanda kolayca ölçülebilen tiyol/disülfid düzeyleri çeşitli proliferatif ve enflamatuvar hastalıklarda araştırılmış ve bu dengede olan değişikliklerin oksidan parametreler ile korele olduğu izlenmiştir (15).

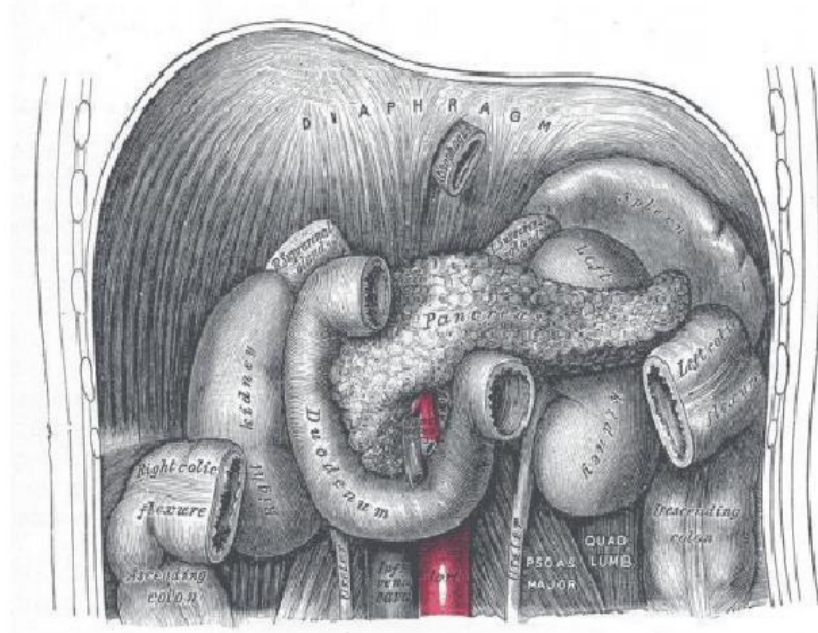
Bu çalışmadaki amacımız, akut pankreatitte tiyol/disülfid dengesini değerlendirmek ve acil servise başvuru anındaki Ranson skoru ile, akut pankreatitte erken bir prognostik belirteç olabileceğini düşündüğümüz tiyol/disülfid dengesinin korelasyonunu araştırmaktır.



## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Pankreas Anatomisi

Pankreas, retroperitoneal bölgede 1. ve 2. lomber vertebra hizasında yer alan, karın arka duvarını sağdan sola ve hafifçe aşağıdan yukarıya doğru çaprazlayarak duodenal kavisten dalak hilusuna kadar uzanan bir organdır.



Şekil 1: Pankreasın anatomik konumu (16)

Erişkin bir insanda pankreasın uzunluğu 15-20 cm, genişliği 3 cm, kalınlığı 1.5 cm ve ağırlığı 90 gr kadardır.

#### 2.1.1 Pankreasın Bölümleri

Pankreas anatomik olarak 5 kısma ayrılır:

**Baş:** Duodenum kavsi içinde, 2. lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları, vena kava inferior yer alır.

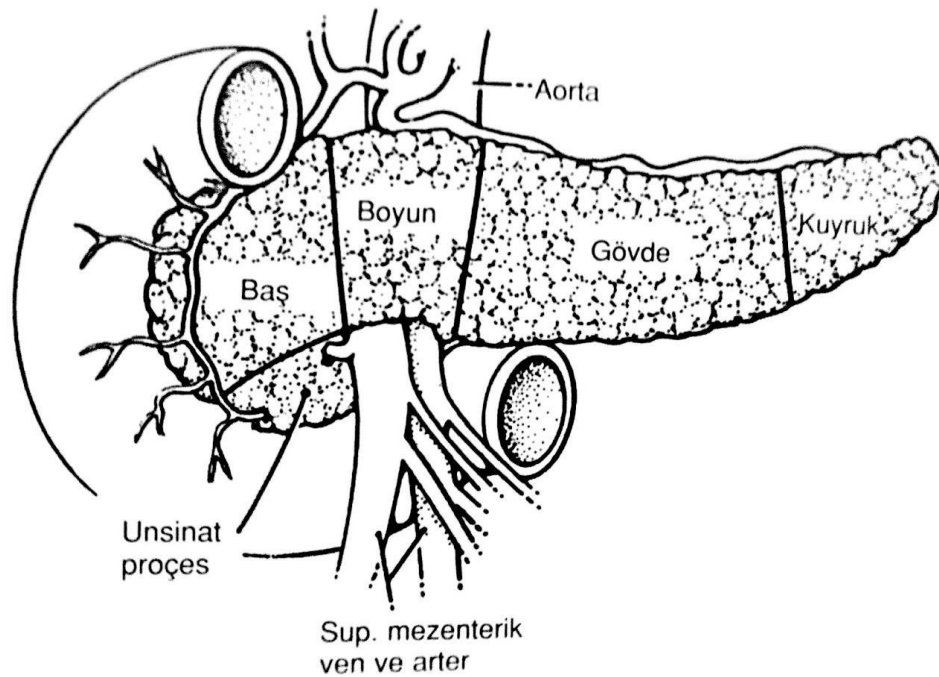
Yukarıda portal venden, aşağıda superior mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

**Processus Uncinatus:** Vena kava inferiorun ön yüzüyle süperior mezenterik damarların arka yüzü arasında sıkışmıştır.

**Boyun:** Pankreasın nispeten daralmış bir kısmı olup üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta ve superior mezenterik ven bulunur. Genişliği ortalama 2 cm' dir.

**Gövde:** Pankreasın superior mezenterik arter ve vena portanın sol tarafında kalan kısmıdır. Gövdenin üst kenarı splenik arter ve çölyak trunkusla komşudur. Alt kenarı, duodenum dördüncü kısmına, Treitz ligamanına ve ilk jejunal anslara yakındır. Gövdenin ön yüzü bursa omentalisin arka duvarını yapan periton yaprağı ile örtülüdür. Gövdenin alt kenarı transvers mezokolonun iki yaprağı arasında oturur.

**Kuyruk:** Lienorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır ve nispeten mobildir.



Şekil 2: Pankreasın Bölümleri (17)

### 2.1.2 Pankreasın Damarları

**Arterleri:** Pankreas arteriyel kan akımını, ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden almaktadır. Süperior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter, süperior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter, pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok sayıda küçük dallar verir.

**Venleri:** Arterlere paralel olarak seyrederek. Üst pankreatikoduodenal ven vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür.

**Lenfatikler:** Vena lienalis ve superior mezenterik arter çevresindeki lenf düğümlerine drene olurlar.

### 2.1.3 Pankreasın Sinirleri

Sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Her ikisi de çölyak plexus yoluyla pankreasa ulaşır.

### 2.1.4 Pankreasın Kanalları

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek papilla vateriye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm. uzunluğunda 3-4,5 mm. çapındadır ve 10-15 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır (18-20).

## 2.2 Pankreas Fizyolojisi

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgı fonksiyonuna sahip bir bezdir. Pankreasın büyük bir kısmını oluşturan asini bölümü sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumlu iken, Langerhans adacıkları endokrin salgı yapımından sorumludur (21).

Langerhans hücrelerinin %60-80'ini oluşturan beta hücreleri insülin, %10-20'ini oluşturan alfa hücreleri glukagon salgılar. Delta hücreleri ise, hücrelerin yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgılanmasından sorumludur.

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüs günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8.0- 8.3) ekzokrin salgı üretmektedir. Bu salgı içerisinde 20'den fazla sindirim enzimi bulunmaktadır. Sodyum (Na) ve potasyum (K) ekzokrin salgı içerisindeki başlıca katyonlar, klor (Cl) ve magnezyum (Mg) ise başlıca anyonlardır. Ekzokrin salgı içerisindeki bikarbonat ( $\text{HCO}_3$ ) konsantrasyonu salgının akımı hızlandıkça artarken, Cl konsantrasyonu azalır. Salgı içerisinde yer alan  $\text{HCO}_3$  iyonları duodenuma ulaşan asidik pH'daki kimusun nötralizasyonunda önemli rol oynamaktadır.

Ekzokrin pankreas salgısı, temel koşullarda %90'ını enzimler ve proenzimlerin oluşturduğu 0,3 mg/ml protein içerir. Proteolitik enzimler; en fazla miktarda tripsin olmak üzere kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz'dan ibarettir. Amilaz karbonhidratların sindiriminden sorumlu iken, lipaz, kolesterol esteraz, fosfolipaz ve yağ sindiriminden sorumludur. Sentez edildiklerinde inaktif formda olan proteolitik enzimler intestinal kanala geçtikten sonra aktif forma dönüşürler. Proteolitik enzimlerin intestinal kanala geçinceye kadar inaktif olmaları çok önemlidir. Çünkü bu sayede pankreasın tripsin ve diğer enzimler tarafından sindirilmesi engellenmiş olur.

Pankreas asinus hücreleri, proteolitik enzimlerle beraber tripsin inhibitörü adı verilen bir maddeyi de salgılamak suretiyle bu koruyucu göreve katkı sağlıyor. Diğer proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsin tarafından yapıldığından, tripsin inhibitörü tüm enzimlerin aktivasyonunu engellemiş oluyor. Bu inaktif enzimlerin intestinal kanalda aktivasyonu ise duodenum mukozasından salınan enterokinaz enziminin tripsinojenden tripsin oluşturması ve tripsinin sırası ile diğer proenzimleri aktive etmesi ile olmaktadır (22, 23).

Pankreasta harabiyet veya pankreas kanalında tıkanıklık olduğu zaman asinüslerden ve kanallardan dışarıya çok miktarda enzim salgılanır ve tripsin inhibitörü bu enzimlerin inaktivasyonu sağlamakta yetersiz kalır. Bunun sonucunda

pankreas enzimleri aktive olarak çok kısa bir sürede tüm pankreası sindirmeye başlar ve akut pankreatit tablosu ortaya çıkar (24).

Pankreas ekzokrin salgısı hormonal ve sinirsel olarak iki yolla kontrol edilir. Hormonal kontrolde duodenum ve proksimal jejunumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol oynar. Sinirsel uyarıdan ise nervus vagus sorumludur. Vagal uyarı, sekretin ve kolesistokinin salgısını artırır. Vagus aynı zamanda mideden asit salınımı yoluyla indirekt olarak ekzokrin pankreas salgısı üzerine etkilidir (25, 26).

### **2.3 Akut Pankreatit**

Akut pankreatit; pankreasın kendi enzimlerinin parankim içerisine sızması ve aktive olması ile glandın sindirimi sonucu gelişen, klinik ve histolojik olarak gerileyebilen bakteriyel olmayan akut inflamasyondur (14). Hastaların çoğunda hastalık kendini sınırlarken %15-20'lik bir kısımda aşırı sistemik inflamatuvar yanıt ve beraberinde gelişen çoklu organ yetmezliği sonucu yüksek morbidite ve mortalite görülebilmektedir (27).

Pankreatit tanısı; ani başlangıçlı üst karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz değerlerinde normalin 3 katını aşan yükselme, görüntüleme yöntemleriyle pankreatit bulgularının gösterilmesi öğelerinden en az ikisinin olması ile konulur. Klinik bulgulardaki ve biyokimyasal parametrelerdeki değişkenlikler sebebiyle bazı durumlarda tanı koymak zor olabilmektedir (28).

Akut pankreatitin yıllık insidansı 5-11/ 100.000 arasında değişmektedir (29). Son yıllarda akut pankreatit insidansının arttığı düşünülmektedir. Akut pankreatit her yaşta görülebilmekle beraber 30-60 yaş arası pik yapar. Cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur. Alkolik pankreatit insidansı erkekte daha yüksekken, safra taşına bağlı pankreatit bayanlarda daha yüksektir (30).

Pankreatitte ortalama mortalite ise %10 civarında olup bu oran tedavilerdeki başarı oranı ile paralel olarak düşmektedir (31). Şiddetli pankreatik nekroz ile karakterize veya uzak organ yetmezliği olan % 10-20'lik hasta grubunda yoğun bakım

ihtiyacı ve cerrahi girişim gerekli olabilir. Bu hasta grubunda mortalite % 40'lara ulaşabilmektedir (32, 33).

Pankreatite bağlı ölümlerin yaklaşık %25-30'u hastalığın ilk haftasında ve ilerleyici organ yetmezliğine bağlı sistemik nedenlerle gelişir. Akut pankreatit tanısıyla yatışı yapılan hastalarda yatışlarının ikinci haftasından itibaren görülen ölümler genellikle enfekte pankreatik nekroz gibi lokal komplikasyonlara bağlıdır (34).

### **2.3.1 Akut Pankreatit Etiyolojisi**

Akut pankreatit %80-90 oranında safra taşlarına ve alkol kullanımına bağlı oluşmaktadır. Her iki neden içinde, safra taşlarına bağlı akut pankreatit daha sık olarak saptanmaktadır. Ülkemizdeki en sık neden safra taşlarıdır. Safra taşı olan populasyonun yaklaşık %3-7' sinde akut pankreatit gelişme riski bulunur ve akut pankreatitli olguların %17'sinde koledokolitiazis saptanmıştır. Eğer ilk akut pankreatit atağından sonra kolesistektomi yapılmaz ise %36-60 gibi yüksek oranlarda tekrarlayan akut pankreatit atakları bildirilmiştir (35).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) komplikasyonu olarak gelişen akut pankreatit atağı sıklığı %1-3 olarak bildirilmektedir.

Hastaların %5-10'nunda akut pankreatit etiolojisi saptanamamaktadır. Herediter pankreatit nadir otozomal dominant bir durumdur. Bu hastalıkta, tripsinojen enzimini kodlayan gendeki mutasyon, tripsinojenin asiner hücrelerde aktive olmasına ve normal koruyucu mekanizmanın bozulmasına yol açmaktadır (36).

#### **2.3.1.1 Safra yolu hastalıkları:**

Alkole bağlı olmayan akut pankreatit olguların yaklaşık %60'ında safra taşı saptanmıştır. Safra taşı olan populasyonda %3-7 oranında akut pankreatit gelişme riski bulunur. Akut pankreatitli olguların %17'sinde koledokolitiazis saptanmıştır. Bu

olgularda ilk ataktan sonra kolesistektomi yapılmaz ise %36-60 gibi yüksek oranlarda tekrarlayan pankreatit atakları bildirilmiştir (37).

Safra taşına bağlı pankreatitte olayı tetikleyen faktörlerin; safranın distal safra kanalından pankreas kanalına reflüsü ve safra taşlarının pankreas kanallarını geçici olarak tıkayıp asiner hücrelere zarar vermesi olduğu düşünülmektedir. Safra kesesi içindeki taşların sayısının çok olması, koledokta taş bulunması, koledok ile Wirsung kanalı arasındaki açının geniş olması ve ortak kanalın 5 mm'den uzun olması akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul edilmektedir (38).

### **2.3.1.2 Alkol:**

Alkolün akut pankreatite hangi mekanizmalarla neden olduğu kesin olarak bilinmese de alkol akut pankreatitin majör nedenlerindedir ve kronik alkolizm ile hastalık arasında belirgin bir ilişki vardır.

Akut pankreatit etiyolojisi ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Güney Afrika Cumhuriyeti ve Avustralya gibi aşırı alkol tüketen ülkelerde akut pankreatit etiyolojisinde alkol % 50'den fazla oranda rol oynamaktadır (39, 40).

Genel kabul gören görüş alkolün kronik pankreatite neden olduğu ve bu hastalarda görülen akut pankreatit ataklarının kronik pankreatit zemininde geliştiği şeklindedir. Her ne kadar bazı hastalarda çok az, hatta tek bir kez alkollü içecek kullanımı kaydedilmişse de alkole bağlı pankreatit olgularının çoğunda en az 2 yıllık düzenli bir alkol kullanım öyküsü vardır. Olguların büyük çoğunluğunda ise bu süre 10 yılın üzerindedir (41). Pankreatitin, alkolün ya da metabolitlerinden birisinin direkt ya da indirekt toksik etkisine bağlı olması muhtemeldir. Etil alkol birden fazla mekanizma ile pankreatiti tetikleyebilir (42);

- Oddi sfinkterinde kasılmaya sebep olarak sekresyonun drenajını yavaşlatır ve pankreatik kanallardaki basıncı artırır.

- Pankreasta bulunan asiner hücreler üzerine doğrudan etkili bir metabolik toksindir.
- Pankreatik kanallardaki geçirgenliği arttırarak aktive olmuş sindirim enzimlerinin pankreas dokusuna geçişini mümkün kılar.
- İn vitro ortamda tripsini aktive ettiği bilinmektedir.
- Pankreastaki kan akımını yavaşlatır. Bu sebeple pankreas dokusu içerisinde lokalize iskemik hasara sebep olabilir.

### **2.3.1.3 İlaçlar:**

İlaçlar genellikle hafif akut pankreatit tablosu oluşturur. Akut pankreatit yaptığı bilinen ilaçlar: azotiopürin, sulfonamidler, sulindak, valproik asit, didanosine, metildopa, östrojen, furosemid, pentamidin, 6-merkaptopürin, 5 aminosalisilik asit (5-ASA) bileşikleri, octreotid ve kortikosteroidlerdir. Akut pankreatit yaptığı düşünülen ilaçlar arasında metronidazol, klortiazid, methandienon, nitrofurantoin, piroksikam, fenformin, klortalidon, prokainamid, kemoterapötik ilaçlar (asparaginaz gibi), sisplatin, simetidid, difenoksilat, cytosine arabinoside ve etakrinik asit sayılabilir (43-45).

### **2.3.1.4 Enfeksiyöz ajanlar ve toksinler:**

Birçok infeksiyon akut pankreatit etiyolojisinde yer alır ve genelde hafif seyreder. Viral sebepler (Ebstein Barr virüsü, Cocksackie virüsü, Echo virüs, Varisella Zoster virüsü, insan immün yetmezlik virüsü, kızamık virüsü), bakteriyel sebepler (Mycoplasma Pnömonia, Salmonella, Campylobacter ve Mycobacterium tüberkülozis) akut pankreatite neden olur. Askaris yumurtalarının duodenal papilladan geçmesi de akut pankreatite neden olabilir. Edinsel immün yetmezlik durumunda gelişen akut pankreatit genelde fırsatçı infeksiyonlara bağlıdır (46).



### **2.3.1.5 Hiperlipidemi:**

Akut pankreatit genellikle 1000 mg/dL'yi aşan serum trigliserit düzeylerinde oluşmaktadır. Tüm olgularının % 2'sini Tip I, II ve V hiperlipidemiler ile ilişkili akut pankreatitler oluşturmaktadır (47, 48). Trigliseridlerin lipaz enzimi tarafından hidrolizi sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin pankreatit mekanizmasında rol aldığı düşünülmektedir (43). Diyet kontrolü primer lipid metabolizma bozukluklarındaki pankreatit ataklarını ve diğer komplikasyonları azaltmaktadır (49).

### **2.3.1.6 Hiperkalsemi:**

Yüksek kalsiyum (Ca) düzeylerinin akut pankreatit ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kalsiyum taşlarının pankreasta intraduktal presipitasyonu, kalsiyumun pankreatik enzimleri aktif hale getirmesi sonucu akut pankreatit gelişir (44).

### **2.3.1.7 Anatomik bozukluklar:**

Pankreas divisum ve kanal obstrüksiyonu en sık genç erişkin dönemde tekrarlayan pankreatit atakları ile birlikte görülür. Pankreas divisumu olan pankreatitli hastalarda minör pilladaki obstrüksiyonu ortadan kaldırmaya yönelik tedavi etkili olabilir. Ancak kronik pankreatit yerleştikten sonra tedavi rezeksiyon veya drenaj olmalıdır (50).

### **2.3.1.8 İskemi:**

Pankreasın dolaşımını bozan herhangi bir etken akut pankreatit ile sonuçlanabilmektedir. Çölyak arter stenozu, abdominal aort anevrizması disseksiyonu, miyokard enfarktüsü ve aortografide uygulanan pankreatikoduodenal arter embolizasyonu, pankreas dolaşımını bozabilen ve dolayısıyla da pankreatite neden olabilen durumlardandır (40).

### **2.3.1.9 Herediter pankreatit:**

Herediter pankreatit nadir görülen otozomal dominant geçişli bir durumdur (36). Bu hastalıkta tripsinojen enzimini kodlayan gendeki mutasyon, tripsinojenin asiner hücrelerde aktive olmasına ve normal koruyucu mekanizmanın bozulmasına yol açar.

### **2.3.1.10 Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP):**

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) komplikasyonu olarak gelişen akut pankreatit sıklığı %1-3 olarak bildirilmektedir. Özellikle endoskopik sfinkterotomi, stent yerleştirilmesi gibi ERCP'ye ek işlemlerin yapıldığı durumlarda ve agresif endoskopistlerin bulunduğu yerlerde işlem sonrası akut pankreatit sıklığı %5 oranında görülebilmektedir (18).

### **2.3.1.11 Travma:**

Son zamanlarda araç içi trafik kazalarında emniyet kemeline bağlı travma sonrası pankreatik yaralanmalar ve pankreatit bildirilmiştir. Künt karın travmalarından sonra % 1-3 oranında akut pankreatit görülmektedir. Bu olgularda hastalığın prognozunu ve mortaliteyi belirleyen esas faktör travmaya bağlı karın içi diğer organlarda yaralanma olup olmadığıdır (50).

Abdominal travma %17 olguda amilaz ve lipaz seviyelerinde artışa, %5 oranında pankreatite neden olur. Özellikle penetre travmalarda (bıçak, kurşun vs.), künt travmalara göre daha sık akut pankreatit gelişir (46).

### **2.3.1.12 Diğer Nedenler:**

PRSS1 adlı katyonik tripsinojen genindeki mutasyonlarla herediter pankreatit formları arasında ilişki olduğu çok sayıda ailede gösterilmiştir (51). SPINK (serin proteaz inhibitörü kazal tip-1) genindeki bir mutasyonun da akut ve kronik pankreatit

ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu enzimin tripsinin aktif bölgesini bloke ettiği bildirilmiştir (52).

Bazı otoimmün hastalıklar (vaskülitler, Sjögren sendromu, romatoid artrit, Behçet hastalığı, primer biliyer siroz, sistemik lupus eritematozus vs), mendelyen kalıtımla aktarılan dominant gen mutasyonlarına bağlı gelişen herediter pankreatitler, çeşitli protein anomalileri, azotemi, akrep zehiri, antikolinesterazlı böcek ilaçlarıyla olan bazı zehirlenmeler ve gebeliğin de akut pankreatite yol açtığı bilinmektedir (53).

### 2.3.2 Patogenez

Akut pankreatit (AP), pankreas enzimlerinin pankreas içinde aktifleşmesi ve pankreas dokusunun kendisini sindirmesidir (otodijesyon). Normalde, pankreasın yaptığı ve depolayıp sekrete ettiği sindirim enzimleri, duodenuma inaktif olarak ulaşır. Duodenumda tripsinojen, enterokinazlar aracılığıyla, aktif tripsine çevrilir. Tripsin de, diğer inaktif proteazları aktif hale çevirir. Bu proteolitik enzimler membrana bağlı organellerde saklanarak sitoplazmadan ayrı tutulur. Akut pankreatit patogenezinden sorumlu çeşitli teoriler sunulmuştur. Bunlar:

- **Obstrüksiyon - sekresyon teorisi:** Duktal basınç artışı ve buna bağlı duktal yırtılma neticesinde pankreatik enzimlerin parankime sızması ile olmaktadır.

- **Ortak kanal teorisi:** Safra reflüsü ile safranın içerdiği lesitin ve safra tuzları pankreatik kanal mukozal bariyerini bozmaktadır. Bu nedenle hem pankreatik enzimler aktive olur, hemde pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artar.

- **Duodenal reflü teorisi:** Duodenal içeriğin ampulla vatre reflüsü ile enterokinaz pankreatik kanala geçmektedir. Enterokinaz tarafından aktif hale geçen pankreatik enzimler pankreatite neden olabilir.

- **Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması:** Akut alkol alımı, akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler sonucunda pankreatik kanal geçirgenliği artmaktadır.

- **Enzim otoaktivasyonu:** Mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Yukarıda bahsedilen etyolojik nedenler ile hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz aktivasyonu pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana getirirler. Tripsin tripsinojenden intraasiner seviyede aktifleşerek pankreatit patogeneziinde pek çok olayın başlamasına yol açar ve basit interstisyel ödemden şiddetli nekroz, multiorgan yetmezliği ve şoka kadar değişen tablo meydana gelebilir (53-55).

Kallikrein bradikinin sisteminin aktif hale geçmesi sonucu damar permeabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşur. Bu vazoaktif peptidlerin dolaşımında artması sonucu hipotansiyon ve şok meydana gelir. Yine tripsinin aktifleştirdiği proteolitik enzim olan elastaz, kan damarlarındaki elastik lifleri parçalayarak kanama ve ödeme neden olur. Fosfolipaz A'nın aktifleşmesi hücre duvarlarını tahrip ederek pankreas parankiminde nekroza neden olur. Dolaşıma karışan fosfolipaz A ve toksik etkili çeşitli hücre zarı lizolesitinleri, akciğerlerde surfaktan hasarı oluşturarak, pankreatit olgularında Adult Respiratuar Distres Sendromu'na (ARDS) neden olur (56, 57).

Lipaz diğer enzimlerden farklı olarak asiner hücrelerde üretilir ve etkinlik gösterebilmesi için ortamda fosfolipaz A gibi safra asitlerinin varlığına ihtiyaç duyar. Yağ nekrozunun nedeni pankreasın kendi kendini sindirmesidir (56, 58)

Tripsinin aktif forma nasıl geçtiği bilinmemektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında oluşturulan pankreatitlerde tripsin duodenal enterokinaza ihtiyaç duymadan aktif hale geçmiştir ancak hangi mekanizma ile aktif forma döndüğü açık değildir (53).

Son zamanlarda akut pankreatitin patogenezi çeşitli deneylerde oluşturulan pankreatit olgularında hücresel düzeyde araştırılmıştır (59). Mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile karakterize enflamatuar cevabın başlamasında santral rol oynadığı tespit edilmiştir. Akut pankreatitin indüksiyonundan sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda, özellikle de akciğer ve kolonda endotelial bariyerin disfonksiyonuna neden olur. Akut

akciğer yetmezliği, pankreatik sepsis, multiple organ disfonksiyonu gibi mortaliteye neden olan klinik tablolar, enterik endotel disfonksiyon ve permeabilite artışı sonucu oluşan bakteriyel translokasyon ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik değişime aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, oksijen radikalleri ve diğer mediatörler neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve neticesinde pankreatik nekroz gelişir. Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelikle tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF –  $\alpha$ ) salgılanır. TNF  $\alpha$ 'nın etkisi ile daha sonra interlökin- 1 ve interlökin- 6 salgılanır. Bunlar da sistemik yanıtta anahtar rol oynarlar. Interlökin-10 ve indüklenebilir nitrik oksit (INOS) ise oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynarlar.

### **2.3.3 Akut Pankreatit Tanı ve Tedavisi**

Akut pankreatit kliniği hafif (%70-80) veya şiddetli (%20-30) olabilir (60, 61). Genellikle hastalar ani başlangıçlı şiddetli karın ağrısı ve bulantı kusma ile başvurmaktadır. Pankreatite; ani başlangıçlı üst karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz değerlerinde normalin 3 katını aşan yükselme, görüntüleme yöntemleriyle pankreatit bulgularının gösterilmesi öğelerinden en az ikisinin olması ile tanı konulmakla beraber, klinik bulgulardaki ve biyokimyasal parametrelerdeki değişkenlikler sebebiyle tanı koymak zor olabilmektedir. (62).

Kan amilaz ve lipaz değerlerinin her ikisi de pankreastaki inflamasyon derecesiyle paralel olarak yüksek olabilir. Amilazın duyarlılığı %75-92 ve özgünlüğü %20-60'dır. Amilaz ilk 24 saatte yükselir ve genellikle 3-5 gün yüksek kalabilir (63). Fakat serum amilaz değerleri ne pankreatit için spesifiktir, ne de prognoz öngörmede başarılı bir parametredir (64). Ayrıca pankreatit dışında böbrek yetmezliği, tükrük bezi hastalıkları, biliyer kökenli rahatsızlıklar gibi başka durumlarda da amilaz seviyesi yükselebilmektedir.

Serum lipazının vücuttaki ana kaynağının pankreas olması nedeniyle, lipaz amilaza göre daha duyarlı bir belirteçtir. Sensivitesi %85-100 oranındadır. Serum lipazı semptomların başlamasından itibaren 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 8-14

gün sonrasında normale döner. Bu özelliği sayesinde tanısı geç konulan olgularda, faydalı bir parametredir (62). Karaciğer enzimleri akut pankreatitte yüksek olabilir, fakat pankreatite özgül değildir. Özellikle safra taşı kaynaklı pankreatitte yükselmesi beklenebilir. CRP, karaciğerden sentezlenen inflamasyon cevabını gösteren bir belirteçtir. CRP >150 mg/dl olması, şiddetli pankreatiti düşündürür. Özgünlüğü %71, özgüllüğü %73, olup; uzun süreli yükseklik durumunda pankreas nekrozuna işaret edebilir (65).

Hastalığın prognozu ve etiyolojisini değerlendirmek amacıyla; kan lipid seviyelerine, elektrolitlere, hematokrit değerlerine ve böbrek fonksiyon testlerine de bakılmalıdır.

Radyolojik görüntülemelere baktığımızda, düz grafilerin pankreatitteki yeri sınırlıdır. Batın grafisinde; pankreatitin apse ve striktür gibi geç komplikasyonları, peripankreatik yapılarda iltihabi hasar sonucu gelişen sentinel loop ve cut-off belirtisi ile pankreas lojunda kalsifikasyonlar görülebilir. Akciğer grafisi ise hastanın biyokimyasal ve klinik özellikleri ile değerlendirilerek, hastanın prognozunu belirlemede rol oynayabilir (66).

Abdomen ultrasonografisi pankreatit tanısı, takibi ve komplikasyonları belirleme konusunda oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Kolay, ucuz ve tekrarlanabilir. Safra taşı kaynaklı pankreatit etiyolojisini belirlemede güvenilir. Pankreasta ödem, peripankreatik sıvı, pankreasın sınırlarında düzensizlik, biliyer sistem taşları, psödokist, abse, kalsifikasyonlar ultrasonografi ile görülebilir.

Abdomen tomografisi, pankreatitte en faydalı görüntüleme yöntemidir. Organ hasarının derecesini doğru bir şekilde belirleyen bir yöntemdir. Kontrastlı BT, nekrozu göstermede en etkili radyolojik yöntemdir. Özellikle takibinde kliniğinde düzelme görülmeyen hastalarda, BT ile pankreatik nekroz araştırılmalıdır. Şiddetli pankreatitte BT, psödokist, apse, nekrotik doku, venöz tromboz, psödoanevrizma ve kanama gibi lokal komplikasyonları saptamada oldukça başarılıdır. Parankimde heterojenite, fokal veya diffüz genişleme, pankreas kenarlarında irregüler düzensizlik, peripankreatik yağ dokusunda bulanık görünüm, retroperitoneal veya intraabdominal sıvı koleksiyonları

görülebılır. Organ yetmezliği ile organ hasarı, akut pankreatitte birbirine paralel seyretmeyebilir (67).

Hastalığın patofizyolojisi oldukça iyi anlaşılmış olmasına rağmen, tedavi ağırlıklı olarak destekleyecidir. Günümüzde cerrahi tedaviden çok medikal tedavi tercih edilmektedir. Yoğun bakım imkânlarının gelişmesi, beslenme desteği ve antibiyotik kullanımı ile günümüzde prognoz daha olumludur. Bu gelişmelere rağmen akut pankreatit, özellikle de nekrotizan seyreden formu; halen uzun süreli hastane yatışları, morbidite ve mortalitesi, uzun dönemli takip ve yüklü bir maliyet oluşturması yönünden önemini korumaktadır (68).

Pankreatit kliniği ile başvuran hastalar; kusma, yetersiz oral alım, inflamasyon ve sitokin salınımına bağlı üçüncü boşluğa sıvı geçisi gibi nedenler dolayısıyla hipovolemiktir. Bu nedenle hastalığın yönetiminde, intravenöz sıvı tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalar ılımlı sıvı tedavisinin (5-10 ml/kg/s) agresif sıvı tedavisine kıyasla (10-15 ml/kg/s) mortalite ve morbidite açısından daha avantajlı olduğunu ortaya koymuştur (69). Hastanın genel durumu ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak ilk 24 saat içinde 2500-4000 cc sıvı resüstasyonu yapılması gerçekçi bir hedef olacaktır (69).

Akut pankreatit tedavisinde diğer bir konu ne zaman antibiyotik kullanılacağıdır. Bununla ilgili 14 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; profilaktik antibiyotik kullanımının, enfeksiyöz komplikasyonları önlemede yeri olmadığı gösterilmiştir (70). Enfekte nekrotizan pankreatit varlığında ve daha ileri girişimsel işlem düşünöldüğu durumlarda, antibiyotik kullanımının yararı gösterilmiştir (71).

Pankreatit katabolik bir süreç olduğu için, hastanın beslenmesi tedavide önemli bir yer teşkil etmektedir. Hastanın ağrısının tamamen geçmesi ve labaratuvar değerlerinin normale dönmesi beklenmeden, oral beslenmeye başlanılabilir (72).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hafif pankreatitli hastalarda normal diyet ile oral açılmasının güvenli olduğu ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da; lipaz seviyelerinin normale dönmesini

beklemeden, oral beslenmeye başlanabileceği ortaya konmuştur (73). Ciddi pankreatiti olan bireylerde, enteral tüp yoluyla hastanın beslenmesi sağlanmaya çalışılmalıdır. Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada parenteral beslenmeye kıyasla enteral beslenmede; sistemik infeksiyonların, multi organ yetmezliğinin, cerrahi girişim gerekliliğinin ve mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir (74, 75). Oral beslenmenin yapılamadığı ve enteral tüpün tolere edilemediği durumlarda, parenteral beslenme desteği verilmelidir (74).

Girişimsel müdahaleler de gerektiğinde akut pankreatit yönetiminde kullanılmaktadır. Hafif biliyer pankreatit kliniğindeki olgularda ve ciddi biliyer pankreatitli olguların birçoğunda, kolanjit kliniği yok ise ERCP önerilmemektedir. Kolanjit kliniği ya da safra kanalında taşa bağlı obstrüksiyon olması durumunda, ERCP yapılması endikedir. Akut kolanjit kliniğinde, erken dönemde (ilk 24 saat içinde) ERCP yapılması önerilirken; kolanjit kliniğinin olmadığı durumlarda ERCP'nin ne zaman yapılacağını gösteren güçlü kanıtlar yoktur. Nekrotizan pankreatit şüphesi varlığında, hastanın kliniğinin kötüleştiği durumda, örnekleme yapılmasının gerektiği ya da akut pankreatit kliniğini başladıktan haftalar sonra devam eden çoklu organ yetmezliği kliniğinde; girişimsel ya da cerrahi müdahale gerekebilir (73).

#### **2.3.4 Akut Pankreatitte Ranson Skoru**

Akut pankreatitte hastalığın şiddetini erken dönemde belirlemek büyük önem taşımaktadır. Akut pankreatit %70-80 oranında iyi seyirli, %20-30 oranında kötü seyirlidir. Ağır olguların erken tanınması, gerekli tıbbi tedavi ve cerrahi müdahalenin yapılması ve hospitalizasyon, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Bu sebeple klinik gidiş ve ağırlık derecesini saptamak amacıyla çeşitli skorlama sistemleri ve kriterler geliştirilmiştir (76). 1976'da Ranson ve arkadaşları akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde çoklu klinik, biyokimyasal ve hematolojik verilerin prospektif değerlendirilmesini tanımladılar. Hastanın başvuru anındaki ve ilk 48 saatin bitimindeki bazı klinik bulgular ve laboratuvar değerleriyle mortalitenin doğrudan ilişkili olduğunu gösterdiler. Ranson'un tanımladığı skorlama sistemi 11 faktör içermektedir. Bu sisteme göre hasta başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Başvuru anında yaş, beyaz küre sayısı, glukoz, laktat



dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) olmak üzere 5 kriter; 48 saatin sonunda ise hematokrit, kalsiyum, kan üre azotu (BUN), parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı defisiti olmak üzere 6 kriter esas alınır. Her bir kritere 1 puan verilir (77).

Orijinal Ranson kriterleri alkolik pankreatitli olgular için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatitli olguları da değerlendirilmek üzere modifiye edilmiştir.

Özgünlüğü %75, özgülüğü %77'dir. Mortalite oranları; skor 0-2 arasında ise %2, 3-4 arasında ise %15, 5-6 arasında ise %40, 7-8 ise %100'e ulaşabilmektedir (76). Kriterlerin sayısının çokluğu, değerlendirme için 48 saatlik süre gerekmesi ve özgünlüğünün düşük olması bu skorlamanın dezavantajıdır (78).

**Tablo 1.** Safra taşıyla ilişkili olmayan pankreatit olgularında kullanılan Ranson Kriterleri

Başvuru anında	48. saatte
Yaş >55 yıl	Hematokritte %10'dan fazla düşüş
Lökosit >16.000/mm <sup>3</sup>	Kan Üre Azotunda(BUN) artış >5 mg/dL
Kan glukozu >200 mg/dl	Serum Kalsiyum değeri <8 mg/dL
Serum LDH değeri >350 iu/l	Baz Açığı >4 mEq/L
Serum AST değeri >250 u/dl	Tahmini Sıvı Sekestrasyonu >6 L
	Arteriyel PO <sub>2</sub> <60 mm/Hg

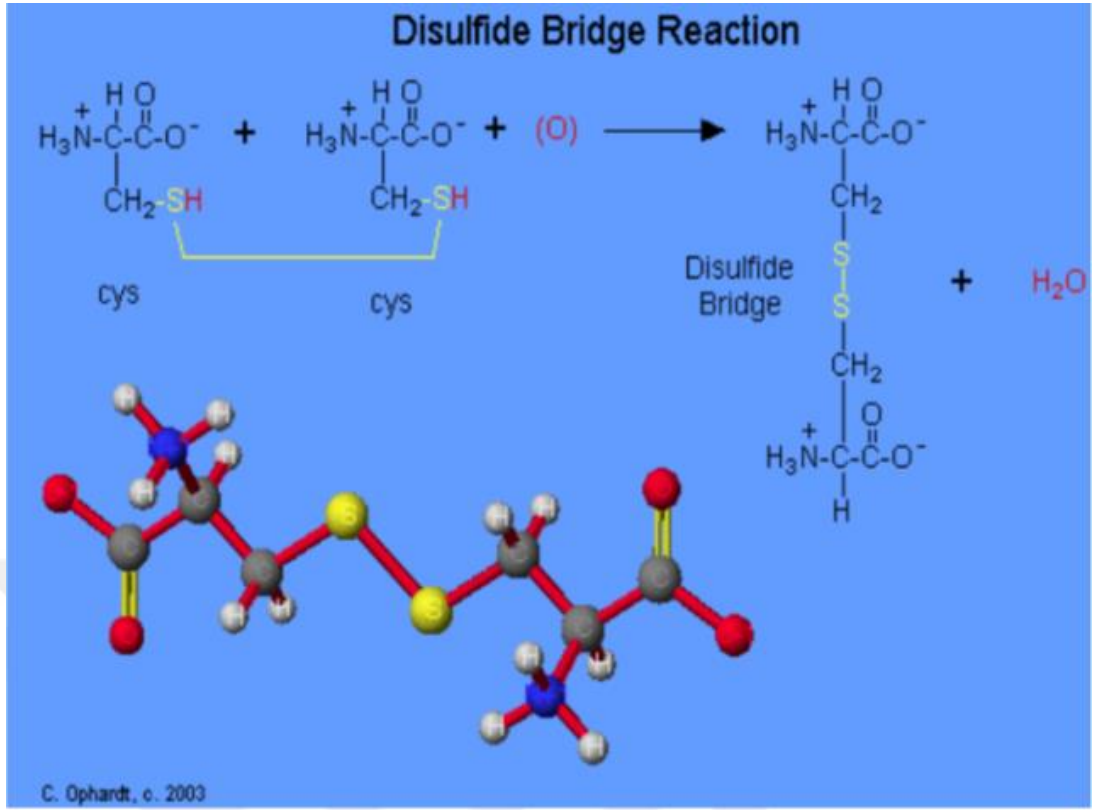
**Tablo 2.** Safra taşıyla ilişkili pankreatit olgularında kullanılan Ranson Kriterleri

Başvuru anında	48. saatte
Yaş >70 yıl	Hematokritte %10'dan fazla düşüş
Lökosit >18.000/mm <sup>3</sup>	Kan Üre Azotunda(BUN) artış >2 mg/dL
Kan glukozu >220 mg/dl	Serum Kalsiyum değeri <8 mg/dL
Serum LDH değeri >400 iu/l	Baz Açığı >5 mEq/L
Serum AST değeri >250 u/dl	Tahmini Sıvı Sekestrasyonu >4 L

#### 2.4 Tiyol-Disülfid Dengesi

Civaya bağlandıkları için merkaptanlar olarak da adlandırılan tiyoller karbon atomuna sülfür ve hidrojen atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril (-SH) grubunu içeren organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmını temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmını da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve gama- glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır. Tiyoller (RSH) oksidanlar tarafından oksidasyon reaksiyonuna uğrayabilir ve disülfid (RSSR) bağları oluşur. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına redüklenabilir, böylece dinamik tiyol/ disülfid hemoztalesi sürdürülür. Dinamik tiyol/ disülfid denge durumu, antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesinde transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında (reseptörler, taşıyıcılar, Na-K kanalı) kritik rollere sahiptir. Tiyol grupları antioksidan olarak disülfid bağları ise oksidan olarak değerlendirilmektedir ve normal şartlarda tiyol grupları azalırken disülfid bağlarının miktarının artması beklenmektedir. Anormal tiyol /disülfid denge düzeyleri diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multiple skleroz, karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır (15).

Tiyol ve disülfid metabolitlerinin ölçümü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), kütle spektrometre, immünoessey, miseller elektrokinetik kapiller elektroforezis, manyetik rezonans (MR) spektroskopisi ile yapılmaktadır.



**Şekil 3:** Tiyollerin kimyasal yapısı (79)

### 2.5 Ferroksidaz

Seruloplazmin (Cp)  $\alpha$ 2-globulin ailesine mensup bir serum proteindir ve plazmada bakırın taşınması (%95), organik aminlerin oksidasyonu, ferroksidaz aktivitesi, hücre demir seviyelerinin düzenlenmesi, glutasyon peroksidaz, askorbat oksidaz aktiviteleri ve antioksidan ve akut faz reaktanı olan bir proteindir. Cp, yeni serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyen esansiyel bir proteindir ve +2 değerlikli demiri, +3 değerlikli demire oksitleyerek demirin transferrine bağlanmasını kolaylaştıran koruyucu antioksidanlardandır. Cp; ferroksidaz aktivitesi, askorbat oksidaz aktivitesi, oksijen radikali temizleyici aktivitesi ve GSH bağımlı peroksidaz aktivitesi göstererek antioksidan olarak aktivite gösterir. Total sülfidril grupları da antioksidan sistemin diğer bileşenleri arasında yer almaktadır. Cp, ferroksidaz olarak da bilinir (80)

## 2.6 Nötrofil Lenfosit Oranı

Dolaşımdaki lökositler strese farklı fizyolojik yanıt verirler. Nötrofil sayısı artar iken lenfosit sayısı düşer. Viral enfeksiyonlarda nötrofil sayısı artmazken, sistemik bir enfeksiyon veya sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı kandaki nötrofil sayısını artmasına neden olmaktadır. Doku yıkımı olmasıyla nötrofiller aktive olup myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salar. Nötrofiliye karşın relatif lenfopeni meydana gelir. Nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanan nötrofil lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar yanıtın basit belirteci olarak görülmektedir (81, 82)



### 3 MATERYAL ve METOD

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 15/08/2018 Tarihli 180 Sayılı Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne 01.10.2017- 01.08.2018 tarihleri arasında başvuran ve akut pankreatit tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üzerinde olan hastalar
2. Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastalar
3. Dosyasında eksik veri olmayan hastalar

Dışlanma kriterleri:

1. 18 yaş altında olan hastalar,
2. Acil servisten başka hastaneye sevk edilen akut pankreatitli hastalar,
3. Acil serviste kardiyopulmoner resüsitasyon yapılan akut pankreatitli hastalar
4. Dosyalarında eksik veri olan hastalar

Acil servisten Gastroenteroloji ve/veya Genel Cerrahiye akut pankreatit tanısı ile konsülte edilen 295 hasta incelendi, çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uyan 77 hastanın aşağıda listelenen bilgileri çalışmanın amacına uygun olarak kayıt altına alındı.

1. Demografik özellikler: yaş, cinsiyet
2. Pankreatitin etyolojik sebebi: biliyer ve non-biliyer olarak değerlendirildi.
3. Hastaneye başvuru anındaki Ranson skoru
4. Nötrofil lenfosit oranları hesaplandı.
5. Laboratuvar:

- a. Hemogram: WBC, Hgb, Plt, Neu, Lym değerleri (Roche Sysmex KX-21N Cihazı ile)
- b. Kan biyokimya: LDH, AST, glukoz değerleri (Roche Cobas 501 cihazı ile)
- c. Tiyol/Disülfid Testleri: Enflamasyon belirteci olarak kullanılabilineceği düşünölen tiyol/disülfid dengesini değerlendirme amaçlı hastalardan ilk başvuru anında alınan kanlardan hastanemiz biyokimya laboratuvarında Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği tiyol/disülfid homeostazis ölçüm testi kullanılarak native tiyol, disülfid, total tiyol, feroksidaz değerleri çalışıldı (15).

### **İstatistiksel Analiz**

Elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS 16.0 for Windows programı kullanıldı.

Kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler verilecektir.

Çalışmada sürekli değişkenler için Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Test sonucunda normallik varsayımı sağlanmayan ( $p < 0,05$ ) bağımsız iki grup ortanca karşılaştırmalarında non-parametrik test olan Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılan verilerde iki grup ortalama karşılaştırmaları için Independent Samples-t test kullanıldı. Normal dağılmayan veriler için çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, normal dağılan verilerin çoklu grup karşılaştırmalarında ise tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Bağımsız frekans verilerin oran karşılaştırmalarında (2x2, 3x2, vs. tablolar üzerinde) Ki-Kare testi uygulandı. Korelasyon analizleri için normal dağılan verilerde Pearson korelasyon testi, normal dağılmayan verilerde ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  değeri kullanıldı.

#### 4 BULGULAR

Çalışmamıza 77 kişilik hasta grubu ve 58 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun ortalama yaşı 57 yıl olarak saptandı. Kontrol grubu yaş ortancası yüksek görülmeyle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (66 vs 60;  $p=0,231$ ). Hasta grubunun %53,2' si ( $n=41$ ) kadın iken kontrol grubunun %53,4' ü ( $n=31$ ) kadındır. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş dağılımları benzerdir. Tablo 3 ve 4'te hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları sırasıyla gösterilmiştir.

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Minimum	Maximum
Kontrol grubu	61	15	66	21	87
Hasta grubu	57	19	58	18	92
Toplam	59	18	60	18	92

Mann Whitney-U testi;  $p=0,231$

		KONTROL		HASTA	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	27	46,6	36	46,8
	Kadın	31	53,4	41	53,2
TOPLAM		58	100	77	100

Ki-Kare testi;  $p=0.981$

Hasta grubunda erkeklerde non-biliyer, kadınlarda ise biliyer nedenler ile pankreatit daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Etiyolojik olarak hastaların %57,1'inde ( $n=44$ ) nonbiliyer nedenler saptandı (Tablo 5).

<b>Tablo 5. Etiyoloji-cinsiyet ilişkisi</b>					
			Cinsiyet		Total
			Erkek	Kadın	
Etiyoloji	Non-biliyer pankreatit	n	26	18	44
		%	72,2	43,9	57,1
	Biliyer pankreatit	n	10	23	33
		%	27,8	56,1	42,9

Ki-Kare testi; p=0,012

Kontrol ve hasta gruplarında tiyol, disülfid, feroksidaz değerleri karşılaştırılması Tablo-6'da verilmiştir. Native tiyol (NT), toplam tiyol (TT) ve feroksidaz hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Disülfid değeri (DD) hasta grubunda yüksek saptanmıştır; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

<b>Tablo 6. Kontrol ve hasta gruplarında tiyol-disülfid homeostazisi ve feroksidaz düzeyleri</b>													
	KONTROL						HASTA						p
	Ort.	SS	Medyan	Min.	Maks	IQR/ %95 CI	Ort.	SS	Medyan	Min	Maks	IQR/ %95 CI	
Native tiyol*	420,6	79,8	431,8	246,9	578,3	80,8	347,7	150,7	345,7	3,9	1087	140,7	<0,001
DD*	17,9	7,9	17,4	3,9	35,7	12,4	24,2	31,4	19,6	0,1	261,4	19,2	0,447
Toplam tiyol**	456,5	79,7	467,9	264	619,7	435,5- 477,5	382,8	120,7	387,4	82,2	735,7	356,8- 412,0	<0,001
Feroksidaz*	546	170	489	291	979	201	454	228	465	12	1248	224	0,010

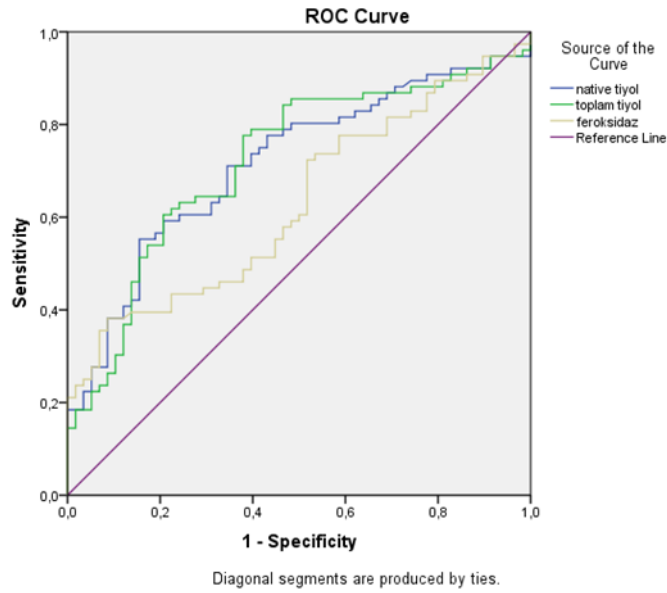
\*Mann Whitne-U testi; IQR (çeyrekler açıklığı) ile

\*\*Independent Samples-t testi; %95 CI (güven aralığı) ile

NT, TT ve feroksidaz değerleri için ROC analizi yapıp eğri altında kalan alanlar hesaplandığında tüm parametreler için bu alanlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 7, Şekil 4).



<b>Tablo 7.</b> NT, TT, feroksidaz için ROC analiz sonuçları					
Test Sonucu Değişken(ler)i	Alan	Standart Hata <sup>a</sup>	Asimptotik Anlamlılık <sup>b</sup>	Asimptotik % 95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Native tiyol	0,716	0,044	0	0,629	0,803
Toplam tiyol	0,721	0,045	0	0,633	0,809
Feroksidaz	0,63	0,048	0,01	0,536	0,723
Test Sonucu Değişken (ler)i: Native tiyol, feroksidaz pozitif gerçek durum grubu ile negatif gerçek durum grubu arasında en az bir bağa sahiptir. İstatistiklerde bias olabilir.					
a. Parametrik olmayan varsayım altında					
b. Null (sıfır) hipotezi: gerçek alan = 0.5					



**Şekil 4:** NT, TT ve feroksidaz için ROC eğrisi

NT ve TT için duyarlılık-özgülük oranları Tablo 8’ de verilmiştir. NT parametresi için; “NT değeri 537,15’nin üzerinde ise kişi %94,7 ihtimalle hasta değildir, bu değer altında ise %8,6 ihtimalle hastadır.” şeklinde yorum yapılabilir.

<b>Tablo 8. NT ve TT için duyarlılık – özgüllük oranları</b>			
Test Sonucu Değişken(ler)i	Eşit ya da düşük ise pozitif <sup>a</sup>	Duyarlılık	Özgüllük
NT	241,15	0,184	1
	294,6	0,382	0,914
	357,85	0,553	0,845
	400,6	0,711	0,655
	471,65	0,908	0,224
	537,15	0,947	0,086
	1088	1	0
TT	261,2	0,145	1
	305,05	0,224	0,948
	343,9	0,368	0,879
	408,9	0,605	0,793
	453,85	0,776	0,621
	467,6	0,855	0,517
	636,65	0,961	0
a. En küçük cutoff değeri, minimum gözlemlenen test değerinin 1 eksiğidir ve en büyük cutoff değeri maksimum gözlemlenen test değerinin 1 fazlasıdır. Tüm diğer cutoff değerleri, iki ardışık sıralı gözlemlenen test değerlerinin ortalamasıdır.			

Hasta grubu etiyolojik olarak non-biliyer ve biliyer pankreatit olarak incelendiğinde ranson skorunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık hesaplanmıştır. Ranson skoru non-biliyer pankreatit grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

<b>Tablo 9. Ranson skorunun etyolojiye göre dağılımı</b>											
	Etyoloji										p-değeri
	Non-biliyer pankreatit					Biliyer pankreatit					
	Ort	SD	Med	Min	Max	Ort	SD	Med	Min	Max	
RANSON	2	1	2	0	4	1	1	1	0	2	0,045
Mann Whitnet-U testi kullanıldı											

Ranson skoru ile NLO'nun orta derecede pozitif yönde korelasyonu mevcuttur; Ranson skoru ile TT'nin zayıf derecede negatif yönde korelasyonu mevcuttur (Tablo 10).

**Tablo 10.** Ranson skoru ile NLO ve Tiyo1 Disulfid değerleri korelasyonu

		NLO	NT	DD	TT	feroksidaz
RANSON	Spearman's rho	0,485**	-0,205	-0,160	-0,266*	-0,137
	p	<0,001	0,073	0,164	0,019	0,237
	n	70	77	77	77	76

\*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

\*\*Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

## 5 TARTIŞMA

Akut pankreatit, normalde pankreasta inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etiyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokusunu ve çevre dokuları sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize, sık görülen ve bakteriyel olmayan bir hastalıktır (1). Hastaların %80'inde gelişen pankreatit tablosu kendini sınırlayan ılımlı seyir gösterip nadiren lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açan destek tedavisi ile düzelebilen akut ödematöz pankreatit tipindedir. Geri kalan %20 oranındaki hastalarda ise tablo şiddetli, organ yetmezliklerinin görülebildiği, morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu, akut nekrotizan pankreatit şeklindedir (2).

Çalışmalar pankreatit şiddetinin, asiner hücre hasarına yanıt olarak gelişen olaylar tarafından belirlendiğini ortaya koymuştur (83). Bu olaylar; inflamatuvar hücre aktivasyonu, sitokinler ve inflamasyonun yol açtığı diğer kimyasal mediatörlerin üretimi ve salınımıdır.

Literatürde akut pankreatitte cinsiyet dağılımı açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Andersson ve ark. nın çalışmasında kadınların oranı %41 iken Gülen ve ark. nın çalışmasında %63,8' dir (68, 84). Bizim çalışmamızda da 77 kişilik hasta grubunun %53,2' si (n=41) kadın ve %46,8 erkektir (n=36) ve cinsiyet dağılımında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sekimoto ve ark. nın akut pankreatit ile ilgili yaptıkları çalışmada non biliyer (Alkolik) pankreatit insidansı erkekte daha yüksekken, safra taşı pankreatiti bayanlarda daha yüksek bulunmuştur (30). Bizim çalışmamızda da erkeklerin %72,2' sinde nonbiliyer, etyoloji saptanmışken, kadınların %43,9' unda nonbiliyer etyoloji saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,012).

Literatürde, akut pankreatit patofizyolojisinde yüksek oksidatif stres ile düşük antioksidan düzeyinin kombine olması önemli bir etken olarak gösterilmiştir (85). Akut pankreatitin erken dönemlerindeki yetersiz immün yanıtta sorumlu olan faktörler; sitokinler ve oksidatif stres yanıtıdır. Oksidatif stresin yoğunluğu akut

pankreatitin şiddeti ile koreledir (86). Fizyolojik koşullar altında reaktif oksijen ürünlerinin üretilmesi ve ortadan kaldırılması arasındaki denge hücre içindeki proteinlerdeki tiyol ve disülfitin uygun durumunda kalmasını sağlayan redoks duyarlı sinyallerle korunmaktadır. Bununla birlikte, inflamasyon durumunda tiyol oksidasyonu hücre içi reaktif oksijen ürünleri arttırmakta ve bu da oksidatif stresin gelişmesine neden olmaktadır (87).

Günümüzde tiyol ve disülfit metabolitlerinin ölçümünde kullanılan HPLC, kütle spektrometre, immünoessey, miseller elektrokinetik kapiller elektroforezis, MR spektroskopisi gibi yöntemler klinik uygulaması zor ve uzun süren yöntemlerdir. Erel ve arkadaşları tarafından geliştirilen yeni bir metodla kanda kolayca ölçülebilen tiyol/disülfit düzeyleri çeşitli proliferatif ve enflamatuar hastalıklarda araştırılmış ve bu dengede olan değişikliklerin oksidan parametrelerle korele olduğu izlenmiştir (15).

Dinamik tiyol disülfit dengesi antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzim aktivitesi ve transkripsiyon faktörleri ve hücreler arası sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde kritik rolleri vardır. Ayrıca, dinamik tiyol disülfit dengesine bakılarak gün geçtikçe birçok hastalığa tanı koymak için araştırmalara devam edilmektedir. Anormal tiyol disülfit dengesi, diyabet, kalp-damar hastalıkları, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AİDS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi (FRDA), multipl skleroz (MS), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve karaciğer bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, dinamik tiyol disülfit dengesinin belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (15).

Tiyol/disülfit homeostazı ile ilgili yapılan çalışmalara genel bir bakış açısıyla yaklaşıldığında native tiyol, total tiyol gibi sağlıklı oluş ve oksidan-antioksidan dengesi ile ilişkili olan değerlerin, beklendiği gibi kontrol gruplarında anlamlı düzeyde daha yüksek, hasta gruplarında ise düzeyi azalmış olarak bulunduğu görülmektedir. Oksidan stresin antioksidan mekanizmalara baskın geldiğinin bir göstergesi olarak kabul edilen disülfit düzeyinin ise, gerçekten de, oksidan stres ile ilişkili hastalığı olan

bireylerde sağlıklı kişilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulunduğu gözlenmektedir. Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar hiperemezis gravidarum (88), preeklampsi (89), makula dejenerasyonu (90), iskemik inme (91), gibi değişik hasta gruplarında yapılmıştır. Bu çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar olsa da, patogeneze uyumlu olarak hasta gruplarında native tiyol, total tiyol düşük, disülfid ise yüksek olarak saptanmıştır.

Bu çalışmalar dışında akut pankreatit ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Sümer ve arkadaşlarının çalışmasında, ratlar üzerinde intraperitoneal cerulein verilerek akut pankreatit modeli oluşturulmuş ve bu model üzerinde amilaz, lipaz, native tiyol, disülfid, total tiyol, disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol değerleri kontrol grubunu ile çalışılmıştır. Bu çalışmada native tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (92)

Durak ve arkadaşlarının çalışmasında ise akut biliyer pankreatit hastalarında tiyol disülfid dengesi prognostik faktörler ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda NT ve TT değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak ( $p<0.01$ ) az bulunmuştur. Disülfid değerleri kontrol grubunda hasta grubuna göre minimal yüksek izlenmiş ama istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir( $p>0.05$ ). (93)

Çalışmamızın sonuçlarına göre, hasta grubunda nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür, buna karşın disülfid düzeyi hasta grubunda yüksek saptanmıştır fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Nativ tiyol ve total tiyolün hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunması yukarıda bahsedilen çalışmalar ile uyumludur, disülfid düzeyinin yüksek olması fakat istatistiksel olarak anlamlı olmaması ise literatürdeki bir çalışma ile benzeşirken (91), bazıları ile ise çelişmektedir (88 - 90).

Seruloplazmin (Cp) ilk olarak 1948'de Homberg ve Laurell tarafından tanımlanan, hepatositlerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Demir metabolizmasında, bakır transportunda görevleri ve antioksidan etkinliği vardır. Cp, ferrokسيدaz olarak da bilinir (80). Cemek ve arkadaşlarının çalışmasında yaşları 2- 12 arasında değişen akut pnömonili çocuk hastaların seruloplazmin aktiviteleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (94) Çalışmamızda kontrol grubundaki

bireylerin feroksidaz değerleri ortalama 546' dır. Hasta grubunda ise feroksidaz değerleri ortalama 454' tür ve feroksidaz hasta grubunda anlamlı derecede düşüktür. ( $p=0,010$ ). Literatürde akut pankreatit tanılı hastalarda başka feroksidaz çalışması yoktur ve feroksidaz için bir prognostik belirteç demek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Akut pankreatitin tedavisinde rasyonel bir yaklaşım sağlanabilmesi için hastalığın şiddetinin tayini önemlidir. Pankreatitlerin yaklaşık %90'ı hafif klinik bulgularla seyrederken, geriye kalan hastalarda ağır bir klinik tablo, gelişen komplikasyonlar ve yoğun bakım gereksinimi mevcuttur. Hastalığın şiddet tayininde Ranson kriterleri kullanılmaktadır (65).

Durak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Ranson skoru ve tiyol disülfid değerleri arasındaki korelasyon incelenmiş olup gerek başvuru gerek ise 48. saatinde bakılan Ranson skoru ile tiyol disülfid değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamıştır (93). Bizim çalışmamızda akut pankreatitli hastalarda disülfid, tiyol düzeyleri ve NLO ile akut pankreatit prognozunu belirlemede kullandığımız Ranson kriterleri ile karşılaştırdık ve Ranson skoru ile toplam tiyol arasında zayıf derecede negatif korelasyon olduğunu bulduk. Bu bilgiler ışığında tiyol disülfid değerinin akut pankreatitteki prognostik değerini saptayabilmek için daha fazla sayıda ve geniş kapsamlı çalışmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

Nötrofil Lenfosit Oranı klinik pratikte infeksiyon ve inflamasyon takibinde oldukça sık kullanılan bir parametredir (95). Nötrofil, lenfosit ve trombositler enflamasyon sürecinde görev alan önemli kan elemanlarıdır. Periferik kandan yapılan hemogram analizinde Nötrofil Lenfosit oranı (NLO) tespit edilebilir. Nötrofil Lenfosit Oranı sistemik inflamasyonda, bazı jinekolojik ve gastrointestinal kanserlerde, bazı kardiyovasküler hastalıklarda artış göstermektedir (90-92). NLO' daki artışın çeşitli hastalıklarda (pankreas kanseri, akut koroner sendrom, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) kötü prognoz ve mortaliteyle ilişkili olabileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. (96- 100)

Akut pankreatitteki NLO'nun faydası ilk olarak Azab ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (101).  $NLO > 4.7$  cut-off değerinin üzerindeki değerlerde prognozun

daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Suppiah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akut pankreatit ile başvuran hastalarda NLO'nun yüksek saptanmış ve hafif ve şiddetli akut pankreatit hastalarının ayırımında da NLO oranları korelasyon göstermiştir. NLO değerleri inflamasyonun gerilediği kişilerde normale dönerken, komplike akut pankreatitli hastalarda yüksek kalmıştır (102). Yakın zamanda Gulen ve arkadaşları, travmatik olmayan akut pankreatitli hastalarda NLO ile erken mortalite (48 saat içinde) arasındaki ilişkiyi araştırdılar ve NLO'nun bağımsız bir prognostik faktör olmadığını ileri sürdüler (84). Binnetoğlu ve arkadaşları akut pankreatitli hastalarda NLO'nun prognostik değerinin tartışmalı olduğunu bildirmiştir (103). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar elde ettik. Hasta grubunda Ranson skoru ile NLO'nun orta derecede pozitif yönde korelasyonu olduğu sonucuna vardık. Böylece NLO'nun akut pankreatitte prognoz belirleyici bir değer olabileceği ve bu konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna vardık.



## 6 SONUÇ

Çalışmamızda akut pankreatit hastalarında yeni geliştirilen plazma tiyol/disülfid dengesi ve bunun başvuru anındaki Ranson skoru ile korelasyonu araştırıldı. Native tiyol, toplam tiyol ve feroksidaz hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Ranson skoru ile NLO'nun orta derecede pozitif yönde korelasyonu mevcut olduğu ve Ranson skoru ile TT'nin zayıf derecede negatif yönde korelasyonu mevcut olduğu sonucuna varıldı. Böylelikle, akut pankreatit hastalarında oksidan/antioksidan dengenin bozulduğu ve bunun prognozu öngörür Ranson skoru ile korele olduğu sonucuna varıldı. Literatürde bu konuda az sayıda çalışma olduğu için yapılacak olan daha geniş kapsamlı çalışmalar ile bu konu daha detaylı bir biçimde araştırılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Stanly L.Robins, Ramzi S.Cotran, Vinay Kumar, Robbins Basic Pathology, 2003;7: 635-657.
2. Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstone Pancreatitis Biliary Tract Pathology in Relation to Time of Operation American Surgical Association, 1981; 22-24.
3. Clinical Management of Patients With Acute Pancreatitis Bechien U. Wu1 Peter A. Banks2 GASTROENTEROLOGY 2013;144:1272–1281
4. Fagenholz, P.J., et al., *Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003*. Annals of epidemiology, 2007. 17(7): p. 491. e1-491. e8
5. Yeo CJ, Cameron J. Acute pancreatitis.” Shackelford’s surgery of the alimentary tract, GD Zuidema, , Philadelphia, Saunders Company “1991s.19-36.
6. Sanfley H, Bufldey GB, Gregory B, John L, Cameron JL. The Pathogenesis Of Acute Pancreatitis The Source and Role Of Osygene-Derived Free Radicals in Three Different Experimental Models. Ann Surg. 1985;201:5:633-639.
7. Eachempati, S.R., L.J. Hydo, and P.S. Barie, *Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score*. Archives of Surgery, 2002. 137(6): p. 730-736.
8. Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron J L. The Role Of Oxygene-Derived Free Radicals in The Pathogenesis Of Acute Pancreatitis. Ann Surg 1984;200:4:405-413
9. Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. Gut 1990;31:1138-1143.
10. Jaworek J, Jachimczak B, Tomaszewska R, Konturek PC, Pawlik WW, Sendur R, Hahn EG, Stachura J, Konturek SJ. Protective Action Of Lipopolysaccharides in Rat Caerulein-Induced Pancreatitis: Role Of Nitric Oxide. Digestion2000;62:1-13.
11. Andican G, Gelisgen R, Unal E, Tortum OB, Dervisoglu S, Karahasanoglu T, Burcak G. Oxidative stress and nitric oxide in rats with alcohol-induced acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2005; 11:2340-5.

12. Schoenberg MH, Buchler M, Younes M, Kirchmayr R, Bruckner UB, Beger HG. Effect of antioxidant treatment in rats with acute hemorrhagic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1034-40.
13. Schulz HU, Niederau C, Klonowski-Stumpe H, Halangk W, Luthen R, Lippert H. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:2736-50.
14. Tsai K, Wang SS, Chen TS, Kong CW, Chang FY, Lee SD, Lu FJ. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42:850-5.
15. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Erel O<sup>1</sup>, Neselioglu S<sup>2</sup>*. 2014 Dec;47(18):326-32. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026. Epub 2014 Oct 7.
16. SCHWARTZ, T., *Principles of Surgery*, 2005, 8. Edition.
17. Master of Surgery 5.baskı
18. Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. Ed: Sabiston DC, Lyerly HK. *Textbook of Surgery*, 15th ed. W.B.Saunders Company 1997, 1156-65.
19. Snell R. The Gastrointestinal Tract. Ed: Snell R. *Clinical Anatomy*, 4th ed. Little, Brown 1992; 254-5.
20. Moore KL. The Abdomen. Ed: Gardner J. *Clinically Oriented Anatomy*, 2nd ed. Williams & Wilkins 1985, 220-24.
21. Guyton, A.C., *Textbook of medical physiology*. Academic Medicine, 1961. **36**(5): p. 556
22. EW, F., *Schwartz's Principles of Surgery*. . 2005. **Pancreas**: p. 1221-1297.
23. Mortelet, K.J., et al., *A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome*. *American Journal of Gastroenterology*, 2004. **183**(5): p. 1261-1265.
24. Carroll, J.K., et al., *Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment*. *Am Fam Physician*, 2007. **75**(10): p. 1513-20.
25. Guyton AC. The Secretory Function Of The Alimentary Tract. Ed: Dreifelbis D. *Textbook of Medical Physiology*, 6th ed. W.B. Saunders Company 1996, 778-81. 20.
26. Reber HA. Pancreas. Ed: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. *Principles of Surgery*, 7th ed. Mc Graw-Hill 1994, 1401-48.

27. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al., Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2006; 93(6): 738-44. 7
28. Whitcomb, D.C. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 2006;354(20): 2142-50
29. Madhav Bhatia, Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004; 286: G189-196.
30. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, et al. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history and outcome predictors in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2006;13:10-24.
31. Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, Hartley M, Rowlands P, Garvey C, Hughes M, Neoptolemos J: Management of necrotizing pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, August 2001; 7(4): 476-481.
32. John D.Vogel, Charles J. Yeo Acute pancreatitis. In George D Zuidema ed. Shackelford's *Surgery of the Alimentary Tract: Fifth edition*. W.B. Saunders Company Vol III; 2002;9-25
33. Yonetci N. Sungurtekin U. Is procalcitonin a reliable marker for the diagnosis of infected pancreatic necrosis ? *ANZ J. Surg.* 2004;74:591-595
34. Mennecier D, Pons F, Arvers P, Corberand D, Sinayoko L, Harnois F, et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(8- 9 Pt 1):664-7.
35. Temel ve Sistemik Cerrahi İzmir Güven Kitapevi 1. Baskı s: 1351-1416
36. Mayo Kliniği Gastrointestinal sistem cerrahisi, Nobel Kitapevi, 2004 s:321-340.
37. Sayek İ. Temel Cerrahi 3.Baskı 2004 s.: 1409-1416.
38. SCHWARTZ, Textbook, Principles of Surgery, 2005, 8. Edition; 1222-96 Anderson MC, Mohn WH, method HL. An Evaluation of the Common Channel as a factor Pancreatic or Biliary Disease. *Ann Surg.* 1960; 151: 379-390
39. Eastwood GL, Avunduk C. *Manual of Gastroenterology*, ALittle, Brown and Company, Boston, 1988; 231–232.
40. Doç. Dr. Salih Pekmezci. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato- Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 239-262

41. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Jin CX, Kondo T. Clinical evidence of pathogenesis in chronic pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002; 9(6): 669- 74.
42. Wilson JS, Korsten MA, Pirola RC. Alcohol- induced pancreatic injury (Part I). Unexplained features and ductular theories of pathogenesis. *Int J Pancreatol* 1989;4(2):109- 25.
43. Yadav, D. and C.S. Pitchumoni, Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2003; 36(1): 54-62
44. Reber HA; *Pancreas. Principles of surgery*, S Schwartz 1994, New York, McGraw Hills. 1401-32.)
45. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü baskı. 1998
46. Göral V. Acute pancreatitis. Clinic, Following Up and Treatment. *Türkiye. Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2(15):35-41.
47. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol.*
48. Wilson DE, Hata A, Kwong LK, Lingam A, Shuhua J, Ridinger DN, et al. Mutations in exon 3 of the lipoprotein lipase gene segregating in a family with hypertriglyceridemia, pancreatitis, and non-insulin- dependent diabetes. *J Clin Invest. American Society for Clinical Investigation*; 1993;92(1):203.
49. Toskes PP, hyperlipidemia Pancreatitis, *gastroenterology North Am*, 1990; 19: 783-9
50. Acosta JM, Ledesma CL: Gallstone migration as a cause of Acute pancreatitis. *New England Journal of Medicine.* 1974; 290: 484
51. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *Worl J gastroenterol.* 2003 Jan;9(1):1-4
52. Teich N, Mössner J. Hereditary chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Elsevier; 2008;22(1):115–30.
53. Fisher EW. Andersen DK. Bell RH Jr. Saluja AK. Brunnicardi FC. *Pancreas.* In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. *Schwart’s Principles of Surgery.* 8th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2005;1221-1297.
54. Blumgart L H, Fong Y. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 3 rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2000
55. Marshall J B. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch. intern. Med*, 1993; 153:1185-1198

56. Büchler M W, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy. 1 sted, Bern: Blackwell; 1999
57. Büchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevallainen T J, Freiss H, Beger H. Role of phospholypas A2in human acute pancreatitis. *Gastroentorology*, 1989; 97:1521 1526
58. Geokas M C, Bultaxe H A, Banks P A, Siva J J, Frey C F. Acute Pancreatitis. *Ann. Intern Med*, 1985; 103:86-100
59. Tsiotas G G, Luque-de Leon E, Söreide J A, Bannon M P, Zietlow S P, Varela Y B, Sarr M G. Manegament of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a Zipper technique. *AmJ. Surg*, 1998; 175:91-98
60. Taşkın B, Nazlı O, Çökmez A ve ark. Olgularının değerlendirilmesi. *Klinik veDeneyisel Cerrahi Dergisi* 1995; 3: 235.
61. Vriens PW, Linde P, Solotema ET, Warmerdam PE, Breslau PJ. Computedtomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *JAm Coll Surg* 2005; 201: 497-502
62. Whitcomb, D.C. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 2006;354(20): 2142-50
63. Banerjee A, Kaul A,e al. An audit of fatalacute pankreatitis. *Postgrad Med J* 1995; 71: 472-475
64. Nojgaard C, Matzen P, Bendtsen F, et al. Factors associated with long-termmortality in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2011; 46(4): 495-502
65. Jennifer K.Carroll, Brian Herrick, Teresa Gipson, Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Journal of American Family Physician* 2007, vol 75/ No.10.)
66. Talamini, G., et al.Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple "routine" data. *Int J Pancreatol*, 1996; 19(1): 15-24
67. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, et al. The harmless acute pancreatitisscore: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease.*Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009; 7(6): 702-5; quiz 607.
68. Andersson R, Andersson B, Haraldsen P, et al. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2004; 39(9): 891-4.
69. Mao, E.Q., Tang, Y.Q., Fei, J., Qin, S., Wu, J., Li, L. et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122:

- 169–17322- Steer ML: The early intraacinar cell events that occur during acute pancreatitis.
70. Wittau, M., Mayer, B., Scheele, J., Henne-Bruns, D., Dellinger, E.P., and Isenmann, R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2010
  71. Iascik, M., Rydzewska, G., Milewski, J., Olszewski, S., Furmanek, M., Walecki, J. et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas.* 2010; 39: 863–867
  72. Eckerwall, G.E., Tingstedt, B.B., Bergenzaun, P.E., and Andersson, R.G. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery – a randomized clinical study. *Clin Nutr.* 2007; 26: 758–763
  73. Eich, N., Aghdassi, A., Fischer, J., Walz, B., Caca, K., Wallochny, T. et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas.* 2010; 39: 1088–1092
  74. Al-Omran, M., Albalawi, Z.H., Tashkandi, M.F., and Al-Ansary, L.A. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; : CD002837
  75. Petrov, M.S., Van Santvoort, H.C., Besselink, M.G., van der Heijden, G.J., Windsor, J.A., and Gooszen, H.G. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg.* 2008; 143: 1111–1117
  76. Ranson JH, Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77(9):633–8.
  77. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DT, et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
  78. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 136-142.
  79. Charles E. Ophardt, c 2003, Elmhurst College, Virtual chembook
  80. Neşelioğlu S, Ergin M, Erel Ö. A new kinetic, automated assay to determine the ferroxidase activity of ceruloplasmin. *The Japan Society for Analytical Chemistry*, 2017. Vol:33, 1339-1345

81. Myers R. The National Medical Series for Independent Study. In: *Romatology Disease*, 1995;465-513
82. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:55-9.
83. Saluja A, Steer M. Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion*. 1999;60:27-33
84. Gulen B, Sonmez E, Yaylaci S, et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World J Emerg Med* 2015;6:29–33
85. Evaluation of oxidant/anti-oxidants status in patients with mild acute - pancreatitis. Baser H, Can U, Karasoy D, Ay AS, Baser S, Yerlikaya FH, Ecirli S. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016 Mar;79(1):23-8
86. Pathophysiology of Acute and Infected Pancreatitis Andreas Bakoyiannis<sup>1,\*</sup> and Spiros Delis<sup>1,2</sup> and Christos Dervenis<sup>1</sup>. *Infectious Disorders - Drug Targets* 2010, 10, 2-4
87. Disulfide stress and its targets in acute pancreatitis. Moreno ML, Escobar J, Finamor I, Martinez-Ruiz A, Sastre J<sup>1</sup>. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(5):312-22.
88. Ergin M, et al. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. *Journal of perinatology*, 2015, 35.10: 788
89. Korkmaz V, et al. Impairment of thiol-disulfide homeostasis in preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 29.23: 3848-3853.
90. Yorgun M, et al. A novel tool for the assessment oxidative stress in age-related macular degeneration: thiol/disulfide homeostasis revisited. *Current eye research*, 2016, 41.12: 1584-1589
91. Bektaş H, et al. Dynamic thiol–disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurologica Belgica*, 2016, 116.4: 489-494
92. Aydın S.M. (2015). *Ratlarda Deneysel Pankreatit Modelinde Dinamik Plazma Thiol/Disülfid Dengesi Uzmanlık Tezi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Temmuz 2015*



93. DURAK D. (2016) Akut bilier pankreatit hastalarında tiyol disülfid dengesinin prognostik faktörler ile karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara 2016
94. Cemek M, Caksen H, Bayıroğlu F, Cemek F, Dede S. Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. *Cell Biochem Funct.* 2006 May-Jun;24(3):269-73
95. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al: Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:159-63.
96. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al: Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013;17:391-6.
97. An X, Ding PR, Li YH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010;15: 516–22.
98. Stotz M, Gerger A, Eisner F, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013; 109:416–21.
99. Luo G, Guo M, Liu Z, et al. Blood neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:670–6.
100. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new, quick, and reliable indicator for predicting diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2013;34:1400-4.
101. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2011;11:445–452.
102. Suppiah A, Malde D, Arab T, et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg* 2013;17:675–681.
103. Binnetoğlu E, Akbal E, Güneş F, Sen H. The prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in acute pancreatitis is controversial. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 885.