

**T. C.  
HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİTTE SERUM PROLİDAZ  
ENZİM AKTİVİTESİNİN ÖNEMİ**

**DR. OKAN YILMAZ**

**İÇ HASTALIKLARI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ HÜSEYİN KÖSEOĞLU**

**ÇORUM**

**2020**

## I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeynep AŞLAR'a olmak üzere, Doç. Dr. Nihal AYDEMİR'e, Doç. Dr. İbrahim DOĞAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KÖSEOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Barış ESER'e, Dr. Öğr. Üyesi Kaan HELVACI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan KARABULUT'a ve Dr. Öğr. Üyesi Fatih ESKİN'e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız sürede, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan tüm dahiliye ve yan dal uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken bana yol gösteren, desteğini ve bilgilerini esirgemeyen, tecrübelerini benimle paylaşan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KÖSEOĞLU'na, tekrardan en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın laboratuvar ve istatistik aşamalarında bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan, yol gösteren tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan Doç. Dr. Hüseyin KAYADİBİ'ne teşekkür ederim.

Küçüklüğümden beri daima hayatımda yol gösterici olan, hekimlik mesleğini seçmemdeki en büyük etken; çalışkanlığı, bilgi ve birikimi ile daima örnek aldığım; hekimlik mesleğinin benim gözümde en değerli üyelerinden biri ve engin bilgi, tebrübe ve mesleki ahlakıyla öğrencilerine daima örnek olan değerli ağabeyim ve aynı zamanda da hocam Doç. Dr. Barış YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım, sağlam dostluklar edindiğim tüm asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, bu günlerimi borçlu olduğum hayatımdaki en büyük destekçilerim canım anneme, babama, ablama ve yeğenime çok teşekkür ederim.

## II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR .....	I
II. İÇİNDEKİLER .....	II
III. ÖZET .....	V
IV. ABSTRACT .....	VII
V. KISALTMALAR .....	IX
VI. TABLO LİSTESİ .....	XII
VII. ŞEKİL LİSTESİ .....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Pankreas .....	3
2.1.1. Pankreasın Histoloji ve Embriyolojisi .....	3
2.1.2. Pankreasın Anatomisi.....	4
2.1.3. Pankreasın Bölümleri .....	5
2.1.4. Pankreasın Damarları .....	5
2.1.5. Pankreasın Lenfatikleri.....	6
2.1.6. Pankreasın Sinirleri.....	6
2.1.7. Pankreasın Kanalları .....	6

2.1.8. Pankreasın Fizyolojisi.....	7
2.2. Akut Pankreatit .....	9
2.2.1. Akut Pankreatitin Tarihçesi .....	9
2.2.2. Akut Pankreatit Tanımı ve İnsidansı .....	9
2.2.3. Akut Pankreatit Patogenez ve Patofizyolojisi .....	10
2.2.4. Akut Pankreatit Etiyolojisi .....	12
2.2.5. Akut Pankreatitin Kliniği .....	17
2.2.6. Akut Pankreatitin Tanısı .....	17
2.2.7. Akut Pankreatitin Laboratuvarı.....	18
2.2.8. Akut Pankreatitin Görüntüleme Yöntemleri.....	21
2.2.9. Akut Pankreatitin Klinik Önemi.....	22
2.2.10. Akut Pankreatit Şiddeti ve Sınıflaması.....	23
2.2.11. Akut Pankreatitte Şiddet ve Prognoz Skorlama Sistemleri.....	24
2.2.12. Akut Pankreatitin Komplikasyonları .....	31
2.2.12.1. Lokal Komplikasyonlar.....	32
2.2.12.2. Sistemik Komplikasyonlar.....	33
2.2.13. Akut Pankreatitin Tedavisi.....	34
2.3. Prolidaz.....	36
2.3.1. Prolidazın Tanımı ve Özellikleri.....	36
2.3.2. Prolidazın Yapısı.....	37
2.3.3. Prolidaz Enzim İnhibitörleri ve Aktivatörleri.....	38

2.3.4. Prolidaz Enziminin Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi.....	38
2.3.5. Prolin ve Hidroksiprolin.....	39
2.3.6. Prolidaz Enziminin Hastalıklarla İlişkisi.....	40
2.3.7. Akut Pankreatit Prolidaz İlişkisi.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Kullanılan Gereçler.....	43
3.2. Yöntemler.....	43
3.3. İstatistiksel Analizler.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR.....	62

### III. ÖZET

#### Akut Pankreatitte Serum Prolidaz Enzim Aktivitesinin Önemi

**Amaç:** Akut pankreatit tüm dünyada hastanede yatış gerektiren, mortalitesi şiddetli olan grupta %10-20'lere kadar yükselebilen en yaygın hastalıklardan birisidir. Akut pankreatit hastalarının mortalite ve morbidite riski göz önüne alındığında hastaların prognozunun önceden tahmin edilebilmesi oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar ve kollajen turnoverinin arttığı durumlarda prolidaz enzim aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Biz bu çalışmada serum prolidaz enzim aktivitesinin akut pankreatiti öngörmedeki önemini, akut pankreatit şiddet skorlamalarıyla arasındaki ilişkiyi, akut pankreatit tanısındaki yerini bulmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza akut pankreatit tanısı almış 84 hasta ve 53 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların yatışı esnasında (0. saat) ve tedavileri sonrasında (yatışın 48. saatinde) serum prolidaz enzim aktiviteleri ve diğer laboratuvar değerlerine bakıldı. Hastaların Glaskow Koma Skoru, APACHE-2, Ranson, BISAP, EPIC, Balthazar, Atlanta skorlamaları hesaplandı ve SIRS, organ yetmezliği bulguları not edildi. Skorumaya sistemlerine göre hastalar hafif ve şiddetli olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Serum prolidaz enzim aktivitesi ile diğer laboratuvar tetkikleri ve şiddet skorlamaları gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı yoktu (sırasıyla  $P= 0,102$  ve  $P= 0,858$ ). Serum prolidaz enzim aktivitesi hasta grupta sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ( $P< 0,001$ ). Serum prolidaz enzim aktivitesinin akut pankreatiti öngörmede kullanılıp kullanılmayacağına yönelik ROC curve analizi yapıldı ve  $AUC= 0,766$  saptandı. Balthazar skoru şiddetli olan grupta serum prolidaz enzim aktivitesi hafif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $P= 0,047$ ). Diğer skorlama sistemlerinde grupların serum prolidaz enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların 48. saat laktat dehidrogenaz değeri ile 48. saat serum prolidaz enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde korelasyon saptandı ( $r= 0,355$ ,  $P= 0,001$ ). Diğer laboratuvar değerleri ve skorlama sistemleriyle 0. ve 48. saat serum prolidaz enzim aktivite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Akut pankreatit ile serum prolidaz enzim aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu saptandı. Ancak akut pankreatit şiddet skorlamalarıyla serum prolidaz enzim aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki bulunamadı. Serum prolidaz enzim aktivitesinin akut pankreatit tanısında yer alabileceği düşünüldü. Serum prolidaz enzim aktivitesi ile akut pankreatit ilişkisine yönelik daha kapsamlı ve hasta sayısı daha fazla olan çalışmalar bu durumu daha net ortaya koyabilir. Böylelikle ilerleyen süreçte serum prolidaz enzim aktivitesinin akut pankreatitteki önemini aydınlatmak daha mümkün olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Akut pankreatitte tanı, Balthazar skoru, Prolidaz.

## IV. ABSTRACT

### **The Importance of Serum Prolidase Enzyme Activity in Acute Pancreatitis**

**Aim:** Acute pancreatitis is one of the most common diseases requiring hospitalization worldwide, with a mortality of up to 10-20% in the group with severe mortality. Given the mortality and morbidity risk of acute pancreatitis patients, it is important to predict the prognosis of patients. Studies have shown that when collagen turnover increases, prolidase enzyme activity increases. In this study, we aimed to find the importance of serum prolidase enzyme activity in predicting acute pancreatitis, its relationship with acute pancreatitis severity scores, and its place in the diagnosis of acute pancreatitis.

**Materials and Methods:** Eighty-four patients diagnosed with acute pancreatitis and 53 healthy volunteers were included in our study. Serum prolidase enzyme activities and other laboratory values were evaluated at hospitalization (0<sup>th</sup> hour) and after treatment (at 48<sup>th</sup> hour of hospitalization). Glaskow Coma Score, APACHE-2, Ranson, BISAP, EPIC, Balthazar, Atlanta scores were calculated and SIRS, organ failure findings were noted. According to the scoring systems, the patients were divided into two groups as mild and severe. Serum prolidase enzyme activity and other laboratory tests and severity scores were compared between the groups.

**Results:** There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and gender ( $P= 0.102$  and  $P= 0.858$ , respectively). Serum prolidase enzyme activity was found to be significantly higher in the patient group than in the healthy control group ( $P< 0.001$ ). An AUC of 0.766 was detected on ROC curve analysis for predicting acute pancreatitis. Serum prolidase enzyme activity was found to be statistically significantly higher in the group with severe Balthazar score compared to the mild group ( $P= 0.047$ ). No statistically significant relationship was found between other scoring systems and serum prolidase enzyme activity. A statistically significant correlation was found between the 48th hour lactate dehydrogenase value of the patients and the 48th hour serum prolidase enzyme activities ( $r= 0.355$ ,  $P= 0.001$ ). No statistically significant



correlation was found between other laboratory values and scoring systems and serum prolidase enzyme activity values at 0th and 48th hours.

**Conclusion:** It was found that there was a relationship between acute pancreatitis and serum prolidase enzyme activity. However, no statistically significant relationship was found between acute pancreatitis severity scores and serum prolidase enzyme activity. Serum prolidase enzyme activity is thought to be involved in the diagnosis of acute pancreatitis. More comprehensive studies on the relationship between serum prolidase enzyme activity and acute pancreatitis with larger study population may reveal this situation more clearly. Thus, it will be possible to clarify the importance of serum prolidase enzyme activity in acute pancreatitis in further studies.

**Keywords:** Balthazar score, Diagnosis of acute pancreatitis, Prolidase.

## V. KISALTMALAR

**ABH:** Akut Böbrek Hasarı

**ACE:** Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**ALP:** Alkale Fosfataz

**ANA:** Anti Nükleer Antikor

**AP:** Akut Pankreatit

**ARDS:** Akut Respiratuar Distres Sendromu

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**ATPaz:** Adenozin Trifosfataz

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**BUN:** Kan Üre Azotu

**CMV:** Sitomegalovirüs

**CFTR:** Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör

**CRP:** C- reaktif Protein

**CTSI:** Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi

**DIC:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon

**ERCP:** Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

**EUS:** Endoskopik Ultrasonografi

**HBV:** Hepatit B Virüsü

**GGT:** Gama Glutamil Transferaz

**GLP-1:** Glukagon Benzeri Peptid-1

**HIV:** İnsan İmmünyetmezlik Virüs

**HTC:** Hemotokrit

**Ig:** İmmunglobulin

**IL:** İnterlökin

**kD:** Kilo Dalton

**LDH:** Laktat Dehidrogenaz

**MCH:** Ortalama Eritrosit Konsantrasyonu

**MCV:** Ortalama Eritrosit Hacmi

**MRCP:** Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MMP:** Matriks Metalloproteinaz

**MPV:** Ortalama Platelet Hacmi

**NASH:** Non-alkolik Steatohepatit

**PCT:** Platelet Yüzdesi

**PDW:** Platelet Dağılım Genişliği

**PLT:** Platelet

**PO<sub>2</sub>:** Parsiyel Oksijen Basıncı

**PRSS1:** Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları

**PTH:** Parathormon

**RDW:** Eritrosit Dağılım Genişliği

**ROC:** Receiver Operating Characteristic

**SIRS:** Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

**SPEA:** Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi

**SPINK1:** Serin Proteaz İnhibitör Kazal Tip 1

**TNF:** Tümör Nekrozis Faktör

## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Akut Pankreatit Etiyolojisi .....	16
<b>Tablo 2:</b> Hiperamilazemi Nedenleri.....	19
<b>Tablo 3:</b> Ranson Kriterleri .....	25
<b>Tablo 4:</b> Imrie's Skor (Modifiye Glasgow II Skorlaması).....	26
<b>Tablo 5:</b> SIRS Kriterleri .....	27
<b>Tablo 6:</b> BISAP Kriterleri.....	27
<b>Tablo 7:</b> EPIC Skorlaması Kriterleri.....	28
<b>Tablo 8:</b> Balthazar Şiddet Skorlaması Kriterleri .....	29
<b>Tablo 9:</b> Revize Atlanta Klasifikasyonu.....	30
<b>Tablo 10:</b> Modifiye Marshall Skorlama Sistemi.....	31
<b>Tablo 11:</b> Hastaların Demografik Özellikleri.....	46
<b>Tablo 12:</b> Tüm Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı.....	48
<b>Tablo 13:</b> Skorlama Sistemleri Gruplaması.....	50
<b>Tablo 14:</b> Serum Prolidaz Aktivitesi ve Bazı Laboratuvar Değerlerinin Atlanta Skoruna Göre Karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 15:</b> Serum Prolidaz Aktivitesi ve Bazı Laboratuvar Değerlerinin Ranson Total Skoruna Göre Karşılaştırılması .....	52
<b>Tablo 16:</b> Tedavi Öncesi (0. saat) ve Tedavi Sonrası (48. saat) SPEA Değerleri İle Bazı Skorlama Sistemleri Arasındaki Korelasyon.....	54

**Tablo 17:** Tedavi Öncesi (0. saat) ve Tedavi Sonrası (48. saat) SPEA Değerleri İle Bazı Laboratuvar Değerleri Arasındaki Korelasyon.....54

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Pankreasın Anatomisi.....	4
<b>Şekil 2:</b> Pankreasın Kanalları .....	8
<b>Şekil 3:</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi Ortalamaları.....	47
<b>Şekil 4:</b> Serum Prolidaz Enzim Aktivitesinin AP Tanısı İçin ROC Eğrisi.....	47
<b>Şekil 5:</b> SIRS, Balthazar, Bisap, Epic Skorlama Sistemlerinin Gruplara Göre Ayrımı ve Ortalama Serum Prolidaz Enzim Aktiviteleri .....	53

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) interstisyel ödematöz pankreatitten ağır formu olan akut nekrotizan pankreatite kadar farklı klinik tablolarda ortaya çıkabilen yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olabilen bir klinik tablodur.

Akut pankreatit hospitalizasyon gerektiren en sık hastalıklardan birisidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 270 bin kişi AP nedeniyle hospitalize edilmekte ve yıllık tedavi giderleri 2,5 milyar doları geçmektedir (2).

Genel olarak AP'de mortalite ortalama %2-5 iken şiddetli olan grupta mortalite oranı %10-20'lere kadar yükselmektedir. (3). AP yüksek maliyeti, mortalite ve morbidite sebebi olması nedeniyle prognozunun önceden tahmin edilebilmesi maliyet, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında son derece önem arz etmektedir.

Prolidaz enzimi proteinlerin karboksi terminal ucundaki prolin veya hidroksiprolin içeren sitoplazmik, homodimerik,  $Mn^{+2}$  ile aktivasyonu olan bir metalloenzimdir (4). Prolidaz enzim aktivitesindeki değişimin kollajen turnover hızındaki değişim ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Prolidaz enziminin kan ve doku seviyelerindeki prolidaz enzim aktivitesini ölçerek kollajen metabolizması hakkında fikir elde edilebilir (5,6). İnflamasyonla seyreden hastalıklarda prolidaz enzim aktivitesini ele alan bazı çalışmalarda; prolidaz enzim aktivitesi kollajen yıkımı nedeniyle oldukça yüksek bulunmuştur (7).

Akut pankreatitte etyolojik neden ne olursa olsun doku inflamasyonu gelişir. Yapılan bir çalışmada ratlarda indüklenmiş AP sonrasında ratların pankreas dokusunda ve serumunda artmış prolidaz enzim aktivitesi gösterilmiştir (8). Bu artmış prolidaz enzim aktivitesinin AP'de pankreatik dokudaki inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak bu çalışma insanda değil ratlarda yapılmıştır.

Biz bu çalışmada insanda AP ile serum prolidaz enzim aktivitesi (SPEA) arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık. Literatürde ilk kez insanda SPEA'nın AP tanısındaki değerini, AP şiddetini öngörmede bizlere yardımcı olup olmayacağını bulmayı amaçladık.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pankreas

#### 2.1.1. Pankreasın Histoloji ve Embriyolojisi

Pankreas intrauterin hayatın 4. haftasında gelişmeye başlar ve ön barsaktan 2 ayrı tomurcuk halinde (ventral ve dorsal) doğar.

Ventral pankreas safra kanalıyla birlikte pankreas başının alt kısmı ve uncinat prosesi oluşturmak üzere gelişmeye başlar. Ventral pankreasın kanalı ise vater papillasından duodenuma ulaşmadan önce ana safra kanalı ile bütünleşir. Daha sonra ventral pankreasın duodenumun uzun eksenini etrafında saat yönünde 270° rotasyonu ile pankreas başının üst kısmı, boyun, gövde ve kuyruğu oluşturacak olan dorsal pankreasın 90°'lik rotasyonu sonucunda ön ve arka pankreaslar birleşir ve duodenumun arkasına doğru yönelir (9). Her iki tomurcuk da gelişmeye devam eder ve ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun yakınına gelir. İntrauterin hayatın 37-42. günlerinde ise iki tomurcuk bütünleşir ve duktular anastomoz başlar (10).

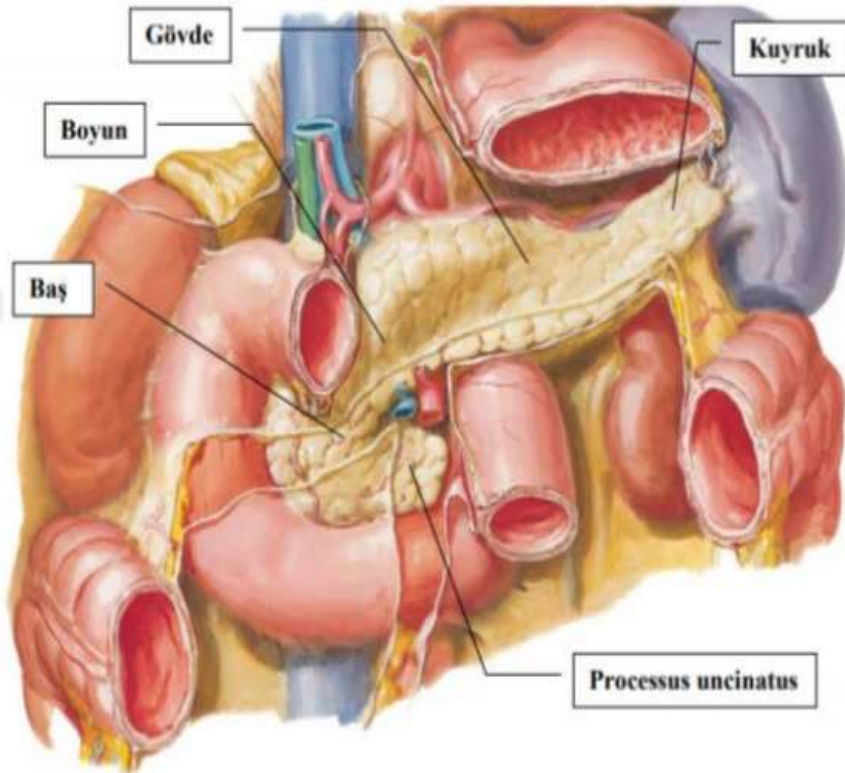
Yedinci gestasyonel haftada dorsal pankreatik kanal, ventral pankreatik kanal ile birleşerek ekzokrin pankreasın ana drenaj kanalını (Wirsung kanalı) oluştururken dorsal tomurcuktan da aksesuar kanal (Santorini kanalı) gelişir. Wirsung kanalı koledok ile duodenumun 2. kısmına açılan ampulla vateride birleşir. Çoğunlukla drenaj Wirsung kanalı ile olur fakat insanların %40'ında aksesuar kanal (Santorini kanalı) bulunmaktadır ve aksesuar kanal da minor papillalar yoluyla duodenuma açılır. Aksesuar kanal bulunan kişilerin %10'unda ise pankreas kuyruk ve gövdenin drenajını tek başına bu kanal sağlar ve bu durum pankreas divisum olarak adlandırılır (10, 11).

Dışı ince ve gevşek yapılı bir kapsül ile sarılı olan pankreas, endokrin ve egzokrin olmak üzere iki bölümden oluşmuştur. Pankreasın kapsülünden içine doğru giren bağ

doku bölmeleri organı küçük lobcuklara böler. Bu lobcukların içinde pankreasın enzim salınımı görevini yapan ekzokrin kısmı ve bunların intralobüler kanalları ile endokrin görevini yapan Langerhans adacıkları bulunmaktadır (12, 13).

### 2.1.2. Pankreasın Anatomisi

Pankreas karın arka duvarında, 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Yetişkin bir insanda pankreasın ortalama ağırlığı 80-90 gr, uzunluğu 15-20 cm, kalınlığı 1,5 cm ve eni 3 cm'dir. Yumuşak kıvamlı ve kırmızımsı görünümde olup pankreas bezinin önünde mide, sağında duodenum, solunda dalak ve üst kısmında bursa omentalis, önünde transvers mezokolon ve aşağısında omentum majus ile komşuluğu bulunur (14). Retroperitoneal bölgeye yerleşmiş olan pankreas transvers uzanım gösterir (Şekil 1).



Şekil 1. Pankreasın Anatomisi (15).

### 2.1.3. Pankreasın Bölümleri

Pankreas anatomik olarak 5 bölüme ayrılır. Bunlar sırasıyla; baş, unsinat proses, boyun, gövde ve kuyruktur (15). Ancak unsinat proses kısmı her insanda varolmayabilir (16, 17).

**Baş:** Bu kısım, ikinci lomber vertebranın sağında ve duodenum kavsi içinde yer alır. Koledok kanalının son kısmı çoğunlukla pankreas baş kısmının içinden geçer. Pankreas başının arka kısmında, sağ böbreğin damarları, vena kava inferior ve distal koledok bulunur. Yukarıda portal venden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır (15).

**Boyun:** Yaklaşık 2 cm kalınlıkta olan bu bölüm pankreasın nispeten daralmış kısmıdır. Bu bölüm üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta, superior mezenterik ven ve splenik ven ile komşudur (15).

**Gövde:** Pankreasın gövde kısmı superior mezenterik damarların sol tarafında yer alır. Gövdenin üst kenarı splenik arter ve çölyak trunkusa, alt kenarı duodenum dördüncü kısmına, treitz ligamanına ve ilk jejunal anslara komşudur. Gövdenin ön yüzü bursa omentalisin arka duvarını yapan periton yaprağı ile örtülü olup gövdenin alt kenarı transvers mezokolonun iki yaprağı arasında bulunur (15).

**Kuyruk:** Splenorenal ligamanın içinde yer alır. Kısmen hareketli olup dalak hilusuna kadar uzanım gösterir.

**Unsinat Proses:** Aort ve inferior vena kavanın önünde, portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında bulunur. Unsinat proses sagittal kesitte superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altında yer alır. Unsinat proses her insanda olmayabilir (15).

### 2.1.4. Pankreasın Damarları

Pankreasın arteriyel kan akımını ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arter sağlamaktadır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin,

inferior pankreatikoduodenal arter superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok küçük dallar verir. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür (18).

### **2.1.5. Pankreasın Lenfatikleri**

Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Pankreasın lenfatik kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederler. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine dökülür (19).

### **2.1.6. Pankreasın Sinirleri**

Pankreas hem sempatik hem de parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Sinirler genellikle innervasyon bölgelerine damarları takip ederek ulaşır. Pankreasın hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezi çöliak gangliondur (18).

### **2.1.7 Pankreasın Kanalları**

Pankreasın ana kanalı Wirsung kanalıdır. Bu kanal pankreasın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla vateriye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3,5 mm çapındadır ve ufak kanalcıklar bu kanala açılır. Baş kısmını drene eden ve daha kısa olan bir diğer kanal ise Santorini olarak adlandırılan aksesuar kanaldır. Çoğu vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır, %10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır ve Wirsung kanalı küçüktür veya yoktur (18, 20).

### 2.1.8 Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgıları olan bir bezdir. Pankreasın büyük bölümünü oluşturan asinüsler sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumlu olup Langerhans adacıkları endokrin salgı yapımından sorumlu kısımdır (22). Langerhans adacık hücreleri üç tip hücreden meydana gelmektedirler ve kapiller ağdan zengin yapısıyla kan şekerini anlık düzenleme görevini üstlenirler. Langerhans hücrelerinin %60-80'ini oluşturan  $\beta$ -hücreleri insülin, %10-20'ini oluşturan  $\alpha$ -hücreleri glukagon, yaklaşık %10'unu oluşturan delta hücreleri ise somatostatin salgılanmasından sorumludur (23).

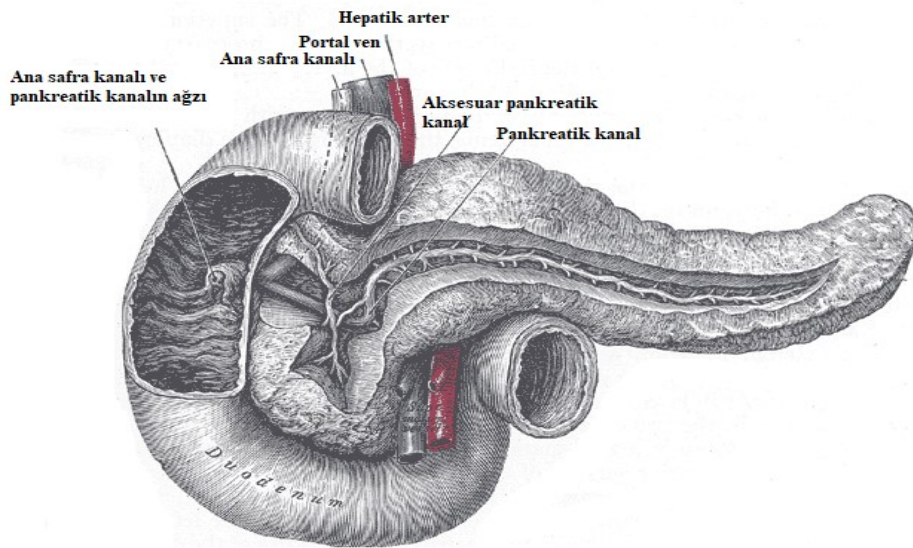
Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi olan asinüsler günde ortalama 1500-2000 mL berrak, izotonik ve alkali (pH: 8.0 - 8.3) salgı üretmektedir. Bu salgıda 20'den fazla sindirim enzimi bulunur. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar sodyum ve potasyum olup plazma konsantrasyonları aynıdır. Ekzokrin salgıdaki başlıca anyonlar ise klor ve bikarbonattır. Salgının akım hızı arttıkça ekzokrin salgı içerisindeki bikarbonat konsantrasyonu artarken, klor konsantrasyonu azalır. Bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma ulaşan asidik mide içeriğinin nötralize edilmesinde kritik rol oynar. Normal koşullarda ekzokrin pankreas salgısı %90'ı enzimler ve proenzimlerden oluşan 0,3 mg/mL protein içerir.

Ekzokrin pankreas salgısının düzenlenmesi hormonal ve sinirsel olmak üzere iki temel mekanizma tarafından kontrol edilir. Hormonal düzenlemedeki temel iki hormon ince barsaktan salgılanmakta olan sekretin ve kolesistokinindir. Gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına zayıf da olsa etki etmektedirler. Sekretin duodenumun aside maruz kalması sonucunda duodenum ve proksimal jejunum mukozasındaki yüzey epitel hücrelerinden salgınır. Etkisi duktus epitelinden bol miktarda su ve bikarbonat karışımı salgının salgılanmasını uyarmaktır. Kolesistokinin, 33 aminoasitli bir polipeptittir. Kolesistokinin salgınımını ince barsak epitelinin aminoasitlerle karşılaşması sağlar. Kolesistokinin enzimden zengin pankreas salgısına yol açarken bikarbonat salgınımını ise zayıf bir şekilde uyandır.

Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde diğer bir mekanizma da sinirsel uyarılardır. Pankreas bezi; vagusun uyarısıyla asetilkolinin asiner hücrelere doğrudan

etkisi ve diğer taraftan vagusun mideden asit salınımı arttırması ile dolaylı yoldan salgı artışı yapar. Sempatik sinir lifleri ise pankreasın kan akımını düzenler (24).

Pankreasın ekzokrin salgısı protein, karbonhidrat ve yağların sindiriminde görev alan enzimleri içerir. Proteolitik enzimler; başta en çok salgılanan tripsin olmak üzere kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleazdan oluşur. Proteinleri peptidlere tripsin ve kimotripsin parçalar. Karboksipolipeptidaz peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitlere parçalarken nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Amilaz karbonhidratları sindiren enzimdir ve karbonhidratları parçalayarak disakkarit ve trisakkaritleri oluşturur. Yağ sindirimini ise pankreasın lipaz, kolestrol esteraz, fosfolipaz enzimleri yapar. Proteolitik enzimler sentez edildiklerinde inaktif formda olup intestinal kanala geçtikten sonra aktifleşirler. Proteolitik enzimlerin intestinal kanala geçinceye kadar inaktif olmaları çok önemlidir. Bu sayede pankreasın enzimler tarafından kendi kendini sindirmesi engellenmiş olur. Pankreas asinus hücreleri aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen bir madde salgılar. Bu maddenin görevi proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için tripsin inhibisyonu yaparak diğer tüm proteolitik enzimlerin aktivasyonunu engellemektir. Pankreasta harabiyet veya pankreas kanalında herhangi bir obstruksiyon olduğu zaman asinuslarda ve kanallarda çok miktarda enzim birikir ve tripsin inhibitörü bu enzimlerin inaktivasyonunu sağlamakta yetersiz kalmış olur ve böylece pankreas enzimleri aktive olarak kısa bir süre zarfında pankreası sindirmeye başlar ve AP kliniği oluşur (25).



Şekil 2. Pankreasın kanalları (21).

## **2.2 Akut Pankreatit**

### **2.2.1 Akut Pankreatitin Tarihçesi**

Pankreası ilk kez M.Ö. 300'lü yıllarda Herophilus tanımlamıştır. Yaklaşık olarak 400 sene sonrasında Rufus tarafından ise "pankreas" olarak adlandırılmıştır. Johann Wirsung tarafından 1642 yılında ana pankreas kanalı, G.D. Santorini tarafından 1724 yılında aksesuar pankreas kanalı tanımlanmıştır (26).

Tarihteki en büyük komutanlardan biri olan Büyük İskender'in alkol tüketiminin olduğu bir yemeğin ardından ani başlayan karın ağrısının olduğu ve muhtemelen AP'ye bağlı hayatını kaybettiği söylenir.

1901 yılında Halsted ve Opie AP nedeniyle ölmüş iki hastasının otopsi bulguları olarak Ampulla Vateri'de impakte olmuş safra taşlarının varlığını göstermişler ve safra taşına bağlı AP patogenezi tanımlamışlardır (27, 28). Elman 1929'da AP vakalarında serum amilaz düzeyinin yükseldiğini göstermiş, 1974 yılında Ranson ve arkadaşları şiddetli AP geçirenlerin erken tanınmasını kolaylaştıracak prognostik skorlama sistemini tanımlamışlardır (27, 29). APACHE II sistemi 1980'li yıllarda AP şiddetini belirlemek için kullanılmaya başlandı. 1990'ların başında Emil J. Balthazar ve arkadaşları tarafından geliştirilen Bilgisayarlı Tomografi (BT) Şiddet İndeksi (CTSI) ise AP şiddetini belirlemek için kullanılan bir evreleme sistemidir (27, 29, 30). 21.yüzyılda AP patofizyolojisi ve tedavisiyle ilişkili bir sürü yeni çalışma bulunmaktadır. Günümüzde AP şiddetini, prognozunu saptamaya yönelik çeşitli skorlama sistemleri ve laboratuvar göstergeleri üzerindeki çalışmalara devam edilmektedir.

### **2.1.2. Akut Pankreatitin Tanımı ve İnsidansı**

Akut pankreatit pankreas enzimlerinin çeşitli nedenlere bağlı olarak intrapancreatik alanda aktivasyonu sonucunda gelişen pankreasın otodijesyonu ve inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. 2012 Revize Atlanta sınıflamasına göre AP

lokal dokularda ve diğ er bazı organlarda değ iç ikliklerle karakterize, pankreasın akut enflamasyonudur (31).

Akut pankreatit hastaların yaklaşık %80-90'ında kendini sınırlayan özel bir tedavi gerektirmeyen hafif seyir gösterir. Geri kalan %10-20 vakada ise lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen ş iddetli seyir göz lenebilir (32). AP hastaların çoğ unluğ unda kendi kendini sınırlarken, %10-20 oranında vakada ise artmış morbidite ve mortaliteye neden olabilen abartılı bir sistemik inflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliğ i gör ülebilir (32). AP'ye bağ lı ö lümler hastalığ ın ilk iki haftasında ilerleyici organ yetmezliğ ine bağ lı sistemik nedenlere bağ lı gelişirken, ikinci haftadan sonra ise sepsis ve diğ er komplikasyonlar mortalite nedenidir (33).

Avrupa ve özellikle İ skandinav ülkelerinde alkol nedeniyle AP insidansı artmaktadır (34). Kadınlarda, erkeklere nazaran daha az gör ülr. Siyah ırkta, beyaz ırka göre 3 kat daha fazla gör ülmektedir. Hastalığ ın gör ülm e yaşı, etiyolojiye göre değ işmekle birlikte sıklığ ı yaşıla birlikte artmaktadır. Amerika Birleş ik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 300.000 yeni olgunun ortaya çıkt ıđ ı bildirilmektedir. Genel olarak AP vakalarının %10'u ile 20'sinde seyir ciddi gör ülmektedir ve mortalite oranı hafif pankreatitte yaklaşık %10 iken, ş iddetli hastalıkta %30 oranındadır (35, 36).

### **2.1.3. Akut Pankreatit Patogenez ve Patofizyolojisi**

Akut pankreatit patogenezinde intrasellüler proteazların aktivasyonu, pankreas kanalının obstrüksiyonu ve entero-pankreatik reflü ileri sürülmüş tür. Normal şartlarda pankreasın sekrete ettiğ i sindirim enzimleri duodenuma inaktif halde giderler. Tripsinojen, duodenum fır çamsı kenarlarında bulunan enterokinazlar yardımıyla, aktif şek li olan tripsine çevrilirken tripsin de diğ er inaktif formdaki proteazları aktifleştirir. Bu proteolitik enzimler organellerde saklanarak sitoplazmadan ayrı tutulmuş olurlar (37).

Akut pankreatit patogenezinde ilk basamak, asiner hücreler içinde tripsinojenin aktif şek li olan tripsine dönüşmesidir (38, 39). Enzim aktivasyonu sonucu pankreasta otodigesyon ve inflamasyon meydana gelmektedir.

Pankreas enzimlerinin serbest kalması sonucu vasküler endotel ve interstisyumdaki asiner hücreler hasar görür. AP deneysel modellerinde erken dönemde



vazokonstriksiyon, kapiller staz, hipoksi ve ilerleyici iskemi gibi mikrodolaşım değişiklikleri görülür. Bu değişiklikler damar permeabilitesinin artmasına ve sonuç olarak pankreatik ödeme yol açmış olur. Kompleman aktivasyonu neticesinde C5a salınımı olur ve inflamatuvar hücrelerin göçünde C5a'nın önemli bir rolü vardır. Makrofaj ve Granülosit aktivasyonu sonucu tümör nekrozis faktör (TNF)  $\alpha$ , İnterlökin (IL) 1, IL-6, IL-8, prostaglandin, platelet aktive edici faktör, lökotrien, proteolitik ve lipolitik enzimler ve çeşitli reaktif metabolitler ortaya çıkar; bu da oksidatif hasarı tetikler. Bu maddeler; pankreasın vasküler geçirgenliğinin artmasına ve sonuç olarak pankreatik nekroza yol açan tromboz ve hemorajiye neden olurlar (40).

Bazı AP'li vakalarda akut böbrek yetmezliği, şok, miyokard iskemisi, ateş, plevral efüzyon, akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) gibi sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Bu durumun nedeni muhtemelen aktive olmuş pankreas enzimleri ve pankreastan dolaşıma salınan sitokinlerdir. Şok ve miyokardiyal iskeminin vazoaktif peptidlere ve miyokard depresan faktörüne sekonder olduğu ve akut böbrek yetmezliğinin ise hipotansiyon ve hipovolemiye sekonder olduğu düşünülmektedir. AP'de hipokalsemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz gibi metabolik komplikasyonlar görülebilir. Hipokalseminin patogenezi; kalsiyum miçel oluşumu, hormonal dengesizlikler (örneğin parathormon (PTH), kalsitonin), kalsiyumun serbest yağ asidi ve albümin kompleksleri ile bağlanması ve kalsiyumun hücre içi göçü ile açıklanabilir (41).

Gastrointestinal sistemde bakterilere karşı immünolojik, bakteriyolojik ve morfolojik bileşenlerden oluşan kompleks bir bariyer sistemi mevcuttur ve bu bariyer sistemik dolaşıma bakteriyel geçişi önler. AP tablosu esnasında bu bariyerin yapısı bozularak lokal ve sistemik enfeksiyonlar gelişebilir. Bu bariyerdeki bozulmanın hipovolemi ve AP kaynaklı iskeminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (42). AP'de enfeksiyonların çoğunun kaynağı gastrointestinal sistemdir. AP'de bakteriyel translokasyon ölümcül olabilir. Şiddetli AP'li hastaların yaklaşık %30'unda potansiyel olarak multiorgan yetmezliği ile sonuçlanabilen pankreasta ve peripankreatik dokularda lokal bakteriyel enfeksiyon görülebilir. AP'de enteral beslenmenin erken başlanması hayvan ve insan modellerinde bakteriyel translokasyonu engellemede en etkin yol olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (43).

#### 2.2.4. Akut Pankreatit Etiyolojisi

Akut pankreatit etiyolojisinde birçok parametre sayılabilir. Hastalığın gelişmesinde birçok etyolojik faktör sorumluya da bazı vakalarda etyoloji net olarak aydınlatılamayabilir. AP olgularının etiyolojisinin %80'inin Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre safra taşına veya alkol kullanımına bağlı olduğu bilinmektedir (44, 45). Ülkemizde AP'nin en sık sebebi safra taşlarıdır (46, 47). AP etiyolojisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Obstrüktif Nedenler:** Obstrüksiyon ilişkili AP'lerin en sık nedeni safra taşlarıdır. AP'lerin yaklaşık %40'ını oluşturur (48). Safra kesesi taşı olan hastaların yaklaşık %3-7'sinde AP tablosu gelişir. Safra taşına bağlı AP'de; 5 mm üzerindeki taşların ortak kanalı obstrükte etmesi sonucu pankreatik kanalda basınç artışı ve safra reflüsüne neden olması AP'nin muhtemel mekanizmasını oluşturmaktadır (49). Ampulla vateri tıkanıklığına neden olan her durum AP yapabilmektedir. Periapüller divertikül, biliyer askariazis, intraduktal papiller müsinöz neoplazi, pankreasın ve periampüller bölgenin tümörleri ampullada darlık yapabilir. Nadir olarak, çölyak hastalığına sekonder gelişen duodenal inflamasyon neticesindeki papilla darlığı tekrarlayan AP ataklarının sebebi olabilir (50). Periapüller bölgenin tümörleri pankreatik kanalı tıkamak suretiyle AP gelişimine neden olabilir. AP'ye neden olan en sık tümör intraduktal papiller müsinöz neoplazmlardır (51).

Pankreasın konjenital anatomik varyasyonları AP etyolojik nedenleri arasındadır. Bunlardan pankreas divisiumda pankreas salgıları drene olamaz ve pankreasın intraduktal basıncı artar ve neticede AP gelişebilir. Biliyer kistler, ampulla divertikülleri, anüler pankreas gibi anomaliler ve Oddi sfinkter disfonksiyonu gibi durumlar intraduktal basıncı artırarak AP oluşumuna sebep olabilir (52).

**Travma İlişkili Nedenler:** Özellikle penetran travmalarda (delici, kesici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları vs.) daha sık olmak üzere penetran ve künt abdominal travmalarda %17 vakada amilaz ve lipaz seviyelerinde artış, %5 oranında da AP gelişebilir (53). Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP) günümüzde

safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinde diagnostik ve terapötik amaçlarla sık kullanılan invaziv bir girişim işlemi olup pankreas dokusunun direkt hasarı veya intraduktal basınç artışına yol açarak AP'ye sebep olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda ERCP işlemi sonrası AP gelişme oranları %1 ile %5 arasında olduğu gösterilmiştir (53). Safra yolları, Oddi sfinkteri üzerinde yapılan cerrahi girişimler transduodenal sfinkterotomi veya sfinkteroplasti yapılan cerrahi girişimlerde, pankreas kanalının hasar görmesi sonucu AP gelişebilmektedir. Splenektomi esnasında pankreas kuyruğunun hasar görmesi AP'ye neden olabilmektedir. (54).

**Toksik Nedenler:** AP vakalarında alkol etyolojinin yaklaşık %25-35'inden sorumludur. Etanolün duodenumdan kolesistokinin salınımını uyarması, tripsin aktivasyonuna neden olması ve proteinden zengin salgı ile pankreatik kanalda tıkaça yol açması AP geliştirme mekanizmaları arasındadır (55). Genetik ve çevresel faktörlerin yarattığı yatkınlıkla birlikte alkolün AP gelişimine katkıda bulunduğu öngörülmektedir.

İlaç ilişkili AP'nin prognozu oldukça iyidir, mortalitesi düşüktür ve hafif AP olarak görülürler. İlaça bağlı AP şüpheli olgularda belirli bir ilacı suçlamak her zaman mümkün değildir bu nedenle ilaçları yeniden başlatılan hastalar yakın takip edilmeli semptomlar tekrarlanırsa ilaç derhal kesilmelidir (56). Birçok ilaç AP gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin AP yapma mekanizması; ACE kullanımına bağlı artan bradikinin pankreasta yaptığı ödem neticesinde pankreas enzimlerinin ve diğer toksik maddelerin pankreas içinde sıkışmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (57). Östrojen içeren ilaçların hipertrigliseridemi yapması, var olan hipertrigliseridemiye alevlendirmesi AP'ye neden olabilir (58). Diüretiklerden furosemid pankreasa direk toksik etki göstererek salgılarını uyarır ve iskemi yaparken, hidroklortiyazidler ise hiperkalsemi ve hipertrigliseridemi yaparak AP yapabilirler (59). Valproik asit pankreas üzerindeki direkt toksik etkisi ile AP yapabilir (60). Biguanidler ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları diyabet tedavisinde kullanılan ve AP gelişimine neden olabilen ilaçlardandır. GLP-1 analoglarından eksenatidin bazı çalışmalarda AP riskinde 6 kat artışa sebep olduğu gösterilmiştir (61). 6-merkaptopurin, aminosalisilatlar, sülfonamidler gibi ilaçlar immünolojik reaksiyonlar sonucunda; diüretik, sulfonamid gibi ilaçlar doğrudan toksik etki ile; valproik asit, didanozin, pentamidin, tetrasiklin toksik metabolit birikimi ile; azatioprin iskemi ile; östrojen

intravasküler tromboz ile diüretik ve steroidler ise pankreatik salgı vizkozite artışı mekanizmaları ile AP'ye yol açabilmektedir (56).

Organofosfor insektisidler, pankreasın ekzokrin sekresyonunda, aşırı stimülasyona sebep olarak AP gelişmesine yol açarlar. Örümcek ve akrep zehrinin AP geliştirme sebebi kolinerjik stimülasyona neden olmasıdır (62).

**Otoimmün Pankreatit:** Serum gama globülin veya IgG düzeyinde artma, otoantikör pozitifliği, lenfoplazmositik infiltrasyonla birlikte olan fibrotik değişiklikler ve steroid tedavisine yanıt ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün pankreatitin primer sklerojen kolanjit, retroperitoneal fibrozis, Riedel tiroiditi, primer biliyer siroz, Sjögren sendromu gibi otoimmün bozukluklarla birlikteliği vardır. Otoimmün pankreatitli hastalarda serumda IgG4 ve anti nükleer antikor (ANA) düzeyi artar. Pankreasta diffüz veya fokal genişleme, peripankreatik lenf bezlerinde büyüme, pankreasta kalsifikasyon, ana pankreatik kanalda diffüz irregüler daralma, peripankreatik sıvı birikimi BT ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) görülürken, Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP)'de pankreatik kanalda striktür, sklerozan kolanjit benzeri lezyonlar saptanır. Mikroskopisinde, periduktal alanda lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, periduktal fibrozis ve venulitis bulunur, %40 oranında granülositik epitelyal lezyon bulunur. Otoimmün pankreatitli hastalarda, yüksek oranda inflamatuvar barsak hastalığı da görülür.

**Metabolik Nedenler:** Kandaki trigliserid düzeyi 1000 mg/dL'yi aştığında AP gelişebilir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte serbest yağ asitlerinin salınımı, pankreatik asiner hücrelerde veya kapiller endotelde hasar yapması ile açıklanabilir (63). Hiperkalsemi pankreasta intraduktal kalsiyum taşı oluşumu, hiperkalsemi ilişkili bazı pankreas enzimlerinin aktif hale gelmesi ve kalsiyumun asiner hücrelerde sentez ve sekresyon fazındaki etkileri sonucu AP gelişiminde rol oynar (64).

**Herediter Nedenler:** Katyonik tripsinojeni kodlayan serin proteaz 1 geni (PRSS1), kimotripsin c geni (CTRC), kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyen

regulatör geni (CFTR), serin peptidaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK1), katepsin B (CTSB), kalsiyum duyarlı reseptör (CASR), klaudin 2 (CLDN2), karboksipeptidaz 1 (CPA1) genlerindeki mutasyonlar ve polimorfizmler AP ile ilişkilendirilmiştir (65). Özellikle genç hastalarda (< 35 yaş) izlenen idiyopatik ve tekrarlayan AP olgularının çoğunun genetik risk taşıdığı görülmektedir.

**İskemik Nedenler:** Pankreasın vasküler hastalıklarında, iskemi, vaskülit (sistemik lupus eritematozus ve poliarteritis nodoza vb.), ateroembolizm, intraoperatif hipotansiyon ve hemorajik şok gibi durumlarda AP gelişebilmektedir. (66).

**Enfeksiyöz Nedenler:** Enfeksiyöz ajanların bazıları AP etyolojik faktörleri arasındadır. Bunlar arasında kabakulak, Cocksackie, hepatit B virüsü (HBV), sitomegalovirüs (CMV), varicella zoster, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), herpes simpleks virüsleri; *mikoplazma*, *lejyonella*, *leptospira*, *salmonella* gibi bakteriler; mantarlardan aspergillus; toksoplazma, kriptosporidium, ascaris gibi parazitler etiyolojide yer almaktadır (67).

**İdiopatik Nedenler:** Bazı bilinmeyen mutasyonlar ve genetik anormallikler ve bazı bilinmeyen etkenler bu grupta AP etiyolojisinde yer alır.

**Tablo 1.** Akut Pankreatit Etiyolojisi

Obstrüktif Nedenler	Safra taşları, periampuller bölge tümörleri, ampuller stenoz, duodenal striktür, askaris, Pankreas divisium, Oddi sfinkter disfonksiyonu
Travma İle İlişkili Nedenler	Künt veya delici batin yaralanmaları, cerrahi ve ERCP ilişkili travmalar
Toksik Nedenler	Alkol, akrep, yılan zehiri, organofosfatlara maruziyet. İlaçlardan; kortikosteroidler, metildopa, didanozin, metronidazol, tetrasiklin, furosemid, L-asparaginaz, azatiyoprin, valproik asit, sulindak, salisilatlar, tiazid diüretikler
Otoimmün Pankreatit	
Metabolik Nedenler	Hiperkalsemi, hipertrigliseridemi
Hereditör Nedenler	CFTR, SPINK1, PRSS1 mutasyonlar
İskemik Nedenler	Emboli, vaskulit, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok, majör kardiyak cerrahiler sonrasında.
Enfeksiyöz Nedenler	Virüsler (Sitomegalovirüs, Epstein Barr virüs, Hepatit B virüs) bakteriler ( <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Leptospira</i> ) mantarlar ( <i>Aspergillus</i> ) parazitler ( <i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i> )
İdiopatik Nedenler	

CFTR: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör, SPINK1: Serin proteaz inhibitör kazal tip 1

PRSS1: Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları, ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

### **2.2.5 Akut Pankreatitin Kliniği**

Akut pankreatitin majör semptomu karın ağrısıdır. Birçok AP hastası ani başlangıçlı, dirençli, şiddetli epigastrik ağrıdan yakınrlar ve bu ağrı epigastrium ve paraumbulikal bölgede lokalize olup genelde sırta kuşak tarzında, daha nadir olarak göğüs, paraumbulikal bölge ve alt abdomene yayılım gösterebilir. Ağrının şiddeti hafif tolere edilebilir epigastrik hassasiyetten şiddetli karın ağrısına kadar değişen bir skala gösterebilmektedir. Uzun süreli ağrı AP'nin şiddetli olduğunu gösterebilir (68). Şiddetli AP'de diyafragma inflamasyonuna bağlı plevral efüzyon gelişebilir ve bu durum hastada dispneye yol açabilir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda ağrı görülmeyebilir.

Ağrıya genelde iştahsızlık, bulantı, kusma gibi semptomlar eşlik eder. Bulantı ve kusma vakaların yaklaşık %80-90'ında görülür. Bulantı, kusma, gastrik ve intestinal hipomotilite ve abdominal distansiyon sık karşılaşılan bulgulardır (68).

Obstruktif nedenlere bağlı AP'lerde hastada ikter görülebilir. Olguların %60-90'ında ateş görülebilir. Ateş varlığı infeksiyon olduğu anlamına gelmemekle birlikte, infekte pankreatik nekroz, apse, pnömoni ve kolanjit gibi septik nedenlere bağlı görülebilir (69, 70).

Periumblikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber bölgede (Grey Turner belirtisi) morarmış lekeler nadir görülmekle birlikte ciddi hemorajik pankreatiti gösterir. Bu belirtiler fasiyal tabakalar boyunca subkutan dokuya kan veya kanlı asitin yayılmasıyla oluşan ve nadir görülen lezyonlardır (69, 71).

### **2.2.6. Akut Pankreatitin Tanısı**

Akut pankreatit tanısı öykü, fizik muayene, klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulur.

Tanı, aşağıdaki üç bulgudan ikisinin pozitif bulunmasıyla konulur (31).

1. Ani başlangıçlı üst karın ağrısı,

2. Serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme,

3. Ultrasonografi veya BT ile AP'ye özgü bulgularının saptanması.

### **2.2.7. Akut Pankreatitin Laboratuvarı**

Laboratuvar testleri arasında amilaz ve lipaz yükseklikleri tanı kriterlerinden olması nedeniyle daha ön planda kullanılmakla birlikte diğer birçok laboratuvar parametreleri de hastalığın prognozu ve şiddetini öngörmeye yardımcı olmaktadır (72). AP tanısında en çok kullanılan test serum amilaz düzeyi olmakla birlikte sensitivitesi yaklaşık %91-100 ve spesifitesi %71-98'dir. Amilazın yarılanma ömrü 10 saat olup kanda 3-5 gün yüksek kalabilir (73). Kandaki daha uzun süreli amilaz yüksekliği pankreatik psödokist veya pankreatik apseyi düşündürür. Kandaki amilaz düzeyi ile AP şiddeti arasında ilişki yoktur. Amilazın 3-5 gün zaman zarfında düzeylerinin normale gelmesi, hiperlipidemi, alkol ilişkili AP'de normal saptanabilmesi, pankreasa spesifik olmaması gibi durumlar kullanımını kısıtlayan bazı faktörler arasındadır (74).

Pankreas dışında birçok organda da amilaz bulunmaktadır. Bunlar arasında tükrük bezi, over, meme, akciğer, karaciğer ve ince barsak gibi organlar bulunur. Bu nedenle benign ovaryan kist, papiller kistadenokarsinom gibi durumlarda amilaz yüksek saptanabilir. Böbrek yetmezliğinde amilazın atılımı azalır ve kanda daha yüksek değerlerde ölçülebilir (75). AP dışında hiperamilazemiye neden olan birçok hastalık vardır. Bu durumlar aşağıdaki Tablo 2'de özetlenmiştir.



**Tablo2.** Hiperamilazemi Nedenleri

<b>Pankreas İlişkili Nedenler</b>	<b>Pankreas Dışı Nedenler</b>	<b>Diğer Nedenler</b>
Akut pankreatit	Böbrek yetmezliği	Biliyer patolojiler (kolesistit, koledokolitiazis)
Kronik pankreatit	Tükrük bezi hastalıkları (kabakulak, sialolitiazis)	Perfore peptik ülser
Pankreatit komplikasyonları (psödokist, assit, nekroz, abse)	Tümörler (akciğer, özefagus, meme ve over kanserleri)	İntestinal obstrüksiyon
Pankreatik travma	Makroamilazemi	Rüptüre ektopik gebelik
	Diabetik ketoasidoz	Peritonitler
	Renal transplantasyon	Aort anevrizması
	Serebral travma, hamilelik, yanıklar	Kronik karaciğer hastalığı

Akut pankreatitli hastalarda idrar amilaz değeri serum amilazından önce yükselip on güne kadar yüksek kalabildiğinden tanıda yardımcı olabilecek önemli bir parametredir. Hastaların periton ve plevra sıvılarındaki amilaz düzeyi de yine serum düzeyine göre 4-5 kat yüksek olabilir.

Serum amilazının anormal serum proteinlerine (immunglobulinler, polisakkaritler) bağlanarak bir makroamilaz kompleksi oluşturmasından kaynaklanan makroamilazemi durumunda amilazüri olmadan serum amilazında yükselmeler görülür (76).

Pankreas vücuttaki lipazın ana kaynağıdır ve bu sebepten ötürü AP tanısında amilaza göre daha değerlidir. AP’de serum lipaz değeri %82 ile 100 aralığında bir

sensivite ve spesifiteye sahiptir (77). Serum lipazı AP'de semptomların başlamasından 4 ila 8 saat sonra yükselip, 24 saatte pik yapar ve 8-14 gün zaman zarfında normal seviyelere iner (78). Serum lipazı alkol nedenli AP'lerde amilaza göre daha hassastır. Serum lipazının serum amilazına göre daha uzun süre yüksek kalması geç dönem hastaların tanısında daha çok yarar sağlar (79).

Serum lipazı AP ve diğer hiperamilazemi sebepleri arasındaki ayırıcı tanıda yardımcıdır. Yine peritoneal veya plevral boşluklarda artmış amilaz seviyeleri ayırıcı tanıda yarar sağlamaktadır. Amilaz ve lipaz düzeyi takibi klinik gidiş ve prognoz hakkında bilgi vermez ve bu amaçla kullanılmamalıdır (80).

Fosfolipaz A, tripsin, karboksilester lipaz, karboksi peptidaz A, kolipaz gibi pankreatik enzimlerin de AP'de serum değerleri yükselebilmekle birlikte hiçbirinin tek başına ya da birlikte değerlendirilmelerinin amilaz ve lipaza üstünlüğü gösterilememiştir.

AP'de granüositlerin ve makrofajların aktivasyonu, C-reaktif protein (CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF gibi bir takım sitokin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur (81).

C-reaktif protein inflamasyona cevap olarak karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır. AP'ye spesifik olmayıp CRP değerinin >150 mg/dL olması, şiddetli pankreatiti öngörmeye yardımcı olur ve uzun süreli devam eden yüksek CRP değerleri pankreas nekrozunu düşündürülebilir (25).

Genelde yükselmiş alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirübin değerlerinde yükselme sıklıkla obstrüktif nedenli AP'de görülmekle birlikte inflamasyonun ortak kanalı etkilemesi nedeniyle tüm AP'lerde de görülebilmektedir.

Lökositler sıklıkla AP'de yükselir. Bu nedenle enfeksiyöz sebeplerin ekartasyonu önemlidir. AP'li hastalarda intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstravazasyonu hematokrit değerinde yükselmeye neden olur. AP'li hastalarda yüksek kan üre azotu (BUN), hipokalsemi, hiperglisemi ve hipoglisemi gibi metabolik anormallikler olabilir (72). Hipokalsemi nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, erken dönemde yağ nekrozu bölgelerinde kalsiyum tuzu birikimine bağlı gelişen sabunlaşma sonucu kalsiyum tüketimi ile geçici hipomagnezemi ve hipoparatiroidi oluşumu suçlanmaktadır (82, 83).

Serum kalsiyum düzeyindeki azalma AP şiddeti ile koreledir. Serum kan şekeri artışı artmış glukagon düzeyine sekonder veya rölatif insülin yetersizliği sebebi ile olabilmektedir.

### **2.2.8. Akut Pankreatitin Görüntüleme Yöntemleri**

Görüntüleme yöntemleri AP'nin tanısı, şiddeti, komplikasyonların gösterilmesi ve prognozunu öngörmeye kullanılmaktadır. AP tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri genel olarak ayakta direk batın grafisi, postero-anterior akciğer grafisi, batın ultrasonografisi ve BT'dir.

Akciğer grafisinde plevral effüzyon, diafragma yükselme, bazolateral atelektaziler ve pulmoner ödem görülebilmektedir (84). Ayakta direk batın grafisinde ise, pankreasa komşu ince barsak anslarındaki lokal ileusa bağlı "sentinel loop" belirtisi, transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı transvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (Cut-off belirtisi) ve pankreas lojunda kalsifikasyonlar dikkat çekebilir (85).

Abdomen ultrasonografisi AP tanısı, takibi ve komplikasyonlarını belirlemede kolay, ucuz ve tekrarlanabilir olması nedeniyle de oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Gaz nedeniyle vakaların yaklaşık %20'sinde bulgu vermeyebilir. Abdomen ultrasonografisi özellikle safra taşı kaynaklı AP etiyolojisini belirlemede faydalı olabilir. Abdomen ultrasonografisi pankreastaki ödemi, peripankreatik sıvıyı, pankreasın sınırlarında düzensizliği, biliyer sistem taşlarını, pankreatik psödokist, apse ve kalsifikasyonları gösterebilir.

Bilgisayarlı tomografi, AP ve batın içi komplikasyonları saptamada en önemli görüntüleme yöntemidir (86). BT, diğer hayati intraabdominal hadiselerin tespitinde (mezenter iskemisi, perforasyon vb.), AP'nin şiddetini belirlemede ve AP ilişkili komplikasyonların tespitinde kullanılmaktadır. AP'de BT'deki bulgular normal bir görünümünden nekroz görüntüsüne kadar giden geniş bir aralıkta olabilmektedir. AP'nin BT bulguları arasında; pankreasta fokal veya diffüz genişleme, parankimde heterojenite, pankreasın kenarlarında irregüler veya kaba kontur görünümü, peripankreatik yağ dokusunda heterojenite, fasial yüzeylerde kalınlaşma, intraabdominal veya

retroperitoneal sıvı koleksiyonları yer almaktadır. BT kullanılarak yapılan Balthazar sınıflamasına göre prognoz hakkında bilgi vermektedir (87, 88).

Akut pankreatitte MRG kontrast alerjisi, böbrek yetmezliği veya tomografinin kontrendike olduğu durumlarda tercih edilebilen bir görüntüleme yöntemidir. MRG erken AP tanısında, pankreas-safra yolu görüntülemesinde ve komplikasyonların saptanmasında BT'ye kıyasla yüksek sensitiviteye sahiptir (89, 90). MRG BT'ye göre azalmış nefrotoksisite riski ve akut sıvı koleksiyonu, nekroz, abse, hemoraji ve psödokist ayırımını yapmada daha yararlı olması, hafif AP vakalarını BT'ye göre daha iyi saptaması nedeniyle BT'ye üstündür fakat BT'den daha pahalı ve daha az ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemi olması dezavantajlarıdır (91).

MRCP ise pankreatik kanal ve safra kanallarının daha iyi görüntülenmesini sağlaması nedeniyle BT'ye nazaran üstündür (92).

Endoskopik ultrasonografi (EUS) geç dönemde pankreas parankimini değerlendirmede, oluşan koleksiyonun türünü belirlemede, kitle/koleksiyon ayırımı yapmada, ayrıca ince iğne aspirasyonu ve çeşitli girşimsel uygulamalarda kullanılmaktadır. EUS pankreasın parankimi ve kanalını görüntülemeye transabdominal ultrasonografiden daha üstün olan bir işlemdir (93).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi çeşitli diagnostik ve terapötik amaçlarla kullanılan bir yöntemdir. ERCP, BT ve ultrasonografi ile saptanamayan çok küçük taşların bulunmasında daha başarılı bir yöntemdir (94). AP'de ERCP özellikle şiddetli biliyer pankreatit ve beraberinde kolanjit bulunan vakalarda, sfinkterotomi ile birlikte taş ekstraksiyonu yapılması amacıyla kullanılır (95).

### **2.2.9. Akut Pankreatitin Klinik Önemi**

Akut pankreatit gastrointestinal sistem hastalıkları içinde tüm dünyada hospitalizasyon gerektiren en sık hastalıklardan birisidir (1). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre yılda ortalama 270.000 kişi AP nedeniyle hastanelere başvurmakta, yaklaşık 3.000 hasta ise bu nedenle ölmektedir. AP nedeniyle yıllık tedavi giderleri 2,5 milyar doları geçmektedir (2). Ülkemizde AP insidansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Genel olarak AP'de mortalite ortalama %2-5 iken şiddetli olan grupta mortalite oranı %10-20'lere kadar yükselmektedir. En büyük mortalite nedenleri ilk 14 günlük sürede sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve organ yetmezliği iken 14 günlük süreç sonrasında sepsis ve diğer komplikasyonlardır (3).

Akut pankreatit tedavi ve takibinin maliyeti, mortalite ve morbidite riski göz önüne alındığında hastaların prognozunun önceden tahmin edilebilmesi, şiddet skorlamalarının geliştirilmesi, hastaların takip ve tedavilerinin bu sınıflandırmalar doğrultusunda yapılabilmesi maliyetin, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında son derece önem arz etmektedir.

### **2.2.10. Akut Pankreatit Şiddeti ve Sınıflaması**

Akut pankreatit Atlanta sınıflandırma sistemine göre ikiye ayrılır. Birincisi doku nekrozunun olmadığı pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların akut inflamasyonu ile karakterize interstisyel ödematöz pankreatit, ikincisi ise pankreasın parankimal nekrozu ve veya peripankreatik dokularda nekroz ve inflamasyonun olduğu nekrotizan pankreatittir (31).

**İnterstisyel Ödemli Pankreatit:** BT'de peripankreatik alanda inflamatuvar değişikliklerin görüldüğü, çevredeki mezenter ve omentumda beyazımsı gri renkli, sertçe yağ nekrozu alanlarının dikkati çektiği pankreas parankiminin homojen dağılım gösterdiği durumdur. İnterstisyel ödemli AP genellikle ilk hafta içinde düzelir (96).

**Nekrotizan Pankreatit:** Retroperitoneal alanda peripankreatik dokuda ya da her ikisinde birden nekrozun geliştiği, makroskopik olarak glandın şiş ve büyük görüldüğü durumdur (31).

Akut pankreatit ciddiyetine göre ise; hafif, orta ve şiddetli AP olarak üçe ayrılır. Organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonların olmadığı pankreatit hafif; geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir) ve / veya kalıcı organ yetmezliği olmadan

lokal veya sistemik komplikasyonlarla karakterize edilen AP orta; bir veya daha fazla organı tutabilen kalıcı organ yetmezliği ile karakterize AP ciddi pankreatit olarak sınıflandırılır (97).

### 2.2.11. Akut Pankreatitte Şiddet ve Prognoz Skorlama Sistemleri

Akut pankreatit hastalarının %70-80'inde hafif seyirli bir gidişat görülürken yaklaşık %20-30'luk kısmında ağır ve mortal bir gidişat görülebilir. Şiddetli pankreatitlerin erken tanı alması tedavi ve yaklaşımı belirlemek yoğun bakım yatışı yapılıp yapılmayacağını belirlemek, agresif bir tedavi uygulanıp uygulanmayacağı kararını almak açısından son derece önemlidir. Bu nedenle çeşitli araştırmalar sonucunda hastalığın şiddet ve prognozunu belirlemeye yönelik kriter ve skorlama yöntemleri halihazırda geliştirilmiştir. AP'de birçok skorlama sistemi kullanılmaktadır ve bu skorlama sistemlerinin hiçbiri prognoz tayininde tek başına yeterli olamamaktadır. Bazı skorlama sistemlerinin tamamlanması 48 saat sürer, yalnızca bir kez kullanılabilir ve yüksek derecede duyarlılığı ve özgüllüğü yoktur, bazılarının ise klinikte yararı sınırlı olabilmektedir (98).

**Ranson Kriterleri:** Ranson kriterleri prognozu ve AP şiddetini belirlemeye yönelik en sık kullanılan ve en çok bilinen skorlama sistemlerinden biridir. Ranson kriterleri Ranson ve arkadaşları tarafından 1976 yılında AP şiddetini öngörmek için klinik, biyokimyasal ve hematolojik verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle geliştirilmiştir. Ranson kriterleri 5'i başvuru esnasında, 6'sı sonraki 48 saat içinde olmak üzere toplamda 11 kriterden oluşur (Tablo 3) (99). Biliyer pankreatit için ise 10 parametre değerlendirilir (100). Mortalite puan arttıkça artmaktadır. Ranson kriterleri puanlaması neticesinde mortalite beklentileri şu şekildedir; Skor 3'ten küçükse mortalite %0-3, skor 3 ve üzerinde ise %11 ile 15, skor 6 ve üzerinde iken bu oran %40'tır (97).

**Tablo 3.** Ranson Kriterleri (101).

<b>Başvuru Anında</b>		<b>48. Saatte</b>	
<b>Non biliyer pankreatit</b>	<b>Biliyer pankreatit</b>	<b>Non biliyer pankreatit</b>	<b>Biliyer pankreatit</b>
Yaş > 55	Yaş > 70	Hematokritte düşme > %10	Hematokritte düşme > %10
Lökosit > 16.000/mm <sup>3</sup>	Lökosit > 18.000/mm <sup>3</sup>	Baz açığı > 4 mEq/L	Baz açığı > 5 mEq/L
Glukoz > 200 mg/dL	Glukoz > 220 mg/dL	BUN artışı > 5 mg/dL	BUN artışı > 2 mg/dL
AST > 250 IU/L	AST > 250 IU/L	Kalsiyum < 8 mg/dL	Kalsiyum < 8 mg/dL
LDH > 350 IU/L	LDH > 400 IU/L	Sıvı açığı > 6 L	Sıvı açığı > 4 L
		PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg	

AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz BUN: Kan üre azotu, PaO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı

**APACHE-II Skorlaması:** Apache-2 skoru yoğun bakımlarda yatan kritik durumdaki hastalar için kullanılan, AP'de ise yoğun bakım yatış ve mortalite riskini öngörmeye faydalanan bir skorlama sistemidir. Skorlamada yaş, rektal yoldan ölçülen ateş, kalp hızı, ortalama arter basıncı, arteriyel pH, parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>), serum sodyum, serum potasyum, serum kreatinin seviyesi, hematokrit, beyaz hücre sayısı, Glasgow Koma Skalası parametrelerine bakılır. Skoru 8'in üstünde olması şiddetli pankreatiti, skor 13'ün üstünde olması ise yüksek mortalite riskini göstermektedir (97). Skorlamanın dezavantajları kompleks olması ve AP'ye spesifik olmamasıdır (102, 103).

**Imrie's Skor (Modifiye Glasgow II Skorlaması):** Imrie ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup 8 laboratuvar parametresi kullanılarak hesaplanmaktadır (Tablo 4). Başvurudan 48 saat sonra skor  $\geq 3$  ise ciddi AP olarak kabul edilmektedir. Imrie skorlaması etiyojiden bağımsız olarak Ranson kriterleri ile benzer doğrulukta etkili bir mortalite göstergesidir (104). Imrie skorlama sisteminin; şiddetli AP'de sensitivitesi %71, spesifitesi %78; organ yetmezliğinde sensitivitesi %76, spesifitesi %74,5; pankreatik nekrozda sensitivitesi %64,7, spesifitesi %63,6; mortalitede sensitivitesi %100, spesifitesi %58,7 olarak görülmüştür. Imrie skorlamasının kısıtlılıkları arasında 48 saatte hesaplanması ve yapılan bazı çalışmalarda şiddetli AP olan hastaların %30'unu atlamış olması sayılabilir (98, 105).

**Tablo 4.** Imrie's Skor (Modifiye Glasgow II Skorlaması)

1	Yaş > 55	5	Albumin < 3,2 g/dL
2	Lökosit > 15.000/ mm <sup>3</sup>	6	Kalsiyum < 8 mg/dL
3	BUN > 45 mg/dL	7	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg
4	Glukoz > 180 mg/dL	8	LDH > 600 IU/L

BUN: Kan üre azotu LDH: Laktat dehidrogenaz, PaO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı

**Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) skoru:** SIRS varlığı artan mortalite ile ilişkilidir ve kolay hesaplanabilirliği açısından iyi bir alternatif olmuştur. Dört parametreden oluşmaktadır (Tablo 5). Toplam 2 veya üstündeki parametrenin varlığı AP'nin şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.



**Tablo 5.** SIRS kriterleri (106).

Vücut ısısı > 38 °C veya < 36 °C
Nabız > 90/dk
Solunum sayısı > 20/dk veya PaCO <sub>2</sub> < 32mmHg
Beyaz küre sayısı > 12.000/mm <sup>3</sup> veya < 4.000/mm <sup>3</sup>

**BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis):** 2000-2001 yılları arasında Wu ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir skorlama sistemidir (107). Ucuz, kolay, şiddetli AP'ye ilerleyecek hastaları erken dönemde belirleyebilen bir skorlama sistemidir. BISAP skorunu 5 parametre oluşturur ve her parametre 1 puandır (Tablo 6). Hastanın başvurusunun ilk 24 saatinde değerlendirilir. Skorlamadaki parametreler BUN değerini 25mg/dL'den yüksek olması, mental durum bozukluğunun olması, iki veya daha fazla SIRS kriteri olması, yaşı >60 olması ve plevral effüzyon varlığıdır (107). 0 puan alan hastalarda mortalite oranı yaklaşık %1'in altındayken, 5 puan alan hastalarda mortalite oranı %22'ye kadar artmaktadır.

**Tablo 6.** BISAP kriterleri

Kan üre azotu (mg/dL) > 25
Mental durumda bozulma
SIRS ≥ 2
Yaş (yıl) > 60
Plevral efüzyon

**EPIC (Tomografide Ekstrapankreatik İnflamasyon) Skorlaması:** BT şiddet skorlamaları arasında, ekstrapankreatik inflamasyon (plevral efüzyon, asit ve retroperitoneal inflamasyon) belirtilerinin varlığına dayanan yeni tanımlanmış bir skorlama sistemidir (108). EPIC skoru 0 ile 7 arasında değişir (Tablo 7).

**Tablo 7.** EPIC skorlaması kriterleri

<b>Ekstrapankreatik İnflamasyon Bulguları</b>		<b>Puan</b>
Plevra Efüzyon	Yok	0
	Unilateral	1
	Bilateral	2
Asit (perisplenik, perihepatik, interloop, pelvik)	Yok	0
	Tek bölge	1
	Birden fazla bölge	2
Retroperitoneal İnflamasyon	Yok	0
	Unilateral	1
	Bilateral	2
Mezenterik İnflamasyon	Yok	0
	Var	1

\*EPIC: Extrapaneatic Inflammation on CT

\*Skor 0-2: Hafif, Skor 3-4: Orta, Skor 5-7: Şiddetli

**Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru):** Balthazar Skoru; nekroz derecesine, inflamasyona ve sıvı koleksiyonunun varlığına bağlı olarak geliştirilmiştir (Tablo 8). Skorlamadaki kriterlere göre 0-3 puan: hafif, 4-6 puan: orta şiddetli, 7-10 puan: şiddetli pankreatititi göstermektedir (96). Balthazar şiddet skoru 2 puanın altında mortalite %0 iken, 7 puanın üzerinde %17'dir (109).

**Tablo 8.** Balthazar şiddet skorlaması kriterleri

<b>İnflamasyona ve Sıvı Koleksiyonu</b>	<b>Skor</b>	<b>Nekroz Oranı (%)</b>	<b>Skor</b>
Normal	0	Yok	0
Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi	1	%30'dan az	2
Peripankreatik inflamasyon	2	%30-50 arası	4
Tek peripankreatik sıvı toplanması	3	≥ %50'den çok	6
Birden fazla peripankreatik sıvı toplanması	4		

**Revize Atlanta Klasifikasyonu:** AP sınıflandırılmasında kullanılan Atlanta kriterleri, 1992 yılında yayınlanmış, 2012 yılında revize edilmiştir (31). Revize edilmiş Atlanta klasifikasyonu AP'yi akut interstisyel ödematöz (hastaların yaklaşık %80'ini oluşturur) ve akut nekrotizan pankreatit olarak iki sınıfa ayırmıştır (31, 110). Mortalite oranları hafif ödematöz formda yaklaşık %3 iken, akut nekrotizan formda yaklaşık %15 olarak saptanmıştır (111). AP şiddetine göre ise genel olarak 3'e ayrılır (Tablo 9).

- Hafif AP: Organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonlar yoktur.
- Orta şiddette AP: 48 saat içerisinde düzelen geçici organ yetmezliği ve/veya kalıcı organ yetmezliğinin eşlik etmediği lokal veya sistemik komplikasyonlar mevcuttur.
- Şiddetli AP: Bir veya daha çok organda kalıcı organ yetmezliği bulunur (31).

**Tablo 9.** Revize Atlanta Klasifikasyonu

Hafif akut pankreatit	<ul style="list-style-type: none"><li>• Organ yetmezliği yok</li><li>• Lokal komplikasyon yok</li></ul>
Orta akut pankreatit	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lokal komplikasyon var ve/veya</li><li>• Geçici organ yetmezliği var (&lt; 48 saat)</li></ul>
Şiddetli akut pankreatit	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kalıcı organ yetmezliği var (&gt; 48 saat)</li></ul>

Akut pankreatitte lokal komplikasyonlar; akut pankreatik sıvı koleksiyonu, pankreatik psödokist, akut nekrotik koleksiyon ve walled-off nekroz olarak tanımlanmıştır. Akut pankreatik sıvı koleksiyonu interstisyel ödematöz pankreatitin başlangıcından itibaren 4 hafta içerisinde oluşan, çevresinde bir duvar yapısı bulundurmayan bir sıvı koleksiyonudur ve peripankreatik nekroz bulunmaz. Psödökist pankreatitin başlangıcından yaklaşık 4 hafta sonra oluşan ve genelde pankreas dışına yerleşen enkapsüle sıvı koleksiyonudur. Akut nekrotik koleksiyon nekroz içeren sıvı koleksiyonu olarak tanımlanırken, walled-off nekroz ise kapsülü bulunan pankreatik veya peripankreatik nekroz içeren sıvı koleksiyonudur (31).

Atlanta klasifikasyonunda organ yetmezliğini tanımlamak için Modifiye Marshall Skorlama Sistemi kullanılmıştır (Tablo 10). Solunum, kardiyovasküler ve renal olmak üzere üç organ sistemi değerlendirilir ve organ yetmezliği, bu üç organ sisteminden biri için 2 veya daha fazla puan alması olarak tanımlanmaktadır (112).

**Tablo 10.** Modifiye Marshall Skorlama Sistemi

Respiratuar Sistem	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : > 400	0
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : 301-400	1
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : 201-300	2
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : 101-20	3
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : < 101	4
Renal Sistem	Serum kreatinin: < 1,4 mg/dL	0
	Serum kreatinin: 1,4-1,8 mg/dL	1
	Serum kreatinin: 1,9-3,6 mg/dL	2
	Serum kreatinin: 3,6-4,9 mg/dL	3
	Serum kreatinin: > 4,9 mg/dL	4
Kardiyovasküler sistem	Sistolik Kan Basıncı > 90 mmHg	0
	Sistolik Kan Basıncı < 90 mmHg (sıvı yanıtı var)	1
	Sistolik Kan Basıncı < 90 mmHg (sıvı yanıt yok)	2
	Sistolik Kan Basıncı < 90 mmHg ve pH < 7,3	3
	Sistolik Kan Basıncı < 90 mmHg ve pH < 7,2	4

PaO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı, FiO<sub>2</sub>: Fraksiyone oksijen konsantrasyonu

### 2.2.12. Akut Pankreatitin Komplikasyonları

Akut pankreatit komplikasyonları, lokal komplikasyonlar ve sistemik komplikasyonlar olarak iki ana grupta incelenir.

### 2.2.12.1 Lokal Komplikasyonlar

**Peripankreatik Sıvı:** AP sonrası erken dönemde pankreasın içinde veya yakınında, pankreas çevresinde, fibröz doku granülasyonundan oluşan bir duvarı olmadan sıvı toplanmasıdır. Hastaların yaklaşık %50'sinde kendiliğinden gerileme görülürken hastaların geri kalan kısmında ilerleyip pankreas absesine veya pankreas psödokistine dönüşebilir.

**Pankreatik Psödokist:** AP'de lokal komplikasyonların en sık görülenidir. Başta amilaz olmak üzere diğer pankreatik enzimler bakımından fazla içerikli, fibröz bir doku ile çevrili olup epiteli bulunmayan lokalize sıvı birikimidir. Duktal basınç artışı neticesinde, protein tıkaçları, darlıklar veya daha sonrasında gelişen nekroza bağlı nedenlerle meydana gelmektedir. AP tanısı ardından genellikle 4-6. haftada oluşur, geçmeyen künt karakterde karın ağrısı, bulantı, ateş, sarılık, kusma, kilo kaybı, iştahsızlık, asit, ileus tablosu kliniğiyle görülebilir (113). İnatçı şekilde devam eden amilaz yüksekliği, psödokist belirtisi olabilir (114). Psödokist tanısında ultrasonografi ve abdominal BT kullanılır ve psödokistlerin yaklaşık 1/3'ü pankreas başında, 2/3'ü gövde ve kuyrukta görülür. Psödokistlerin yaklaşık %40 kadarı kendiliğinden gerilemektedir. Gerilemediğinde eğer kistin çapı 5 cm'den azsa ve komplikasyonlara yol açmıyorsa 3-6 aylık periyodlarla usg ile takip edilir. Kistin çapındaki artış veya komplikasyonlara neden olması endoskopik veya cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Psödokistlerde genellikle tercih edilen kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi gibi internal drenaj yöntemleridir (115, 116).

**Pankreatik nekroz:** Pankreatik nekroz ölü pankreatik parankim dokusu olup, çoğunlukla lokal ya da diffüz peripankreatik yağ doku ile ilişkilidir (117). Tanıda altın standart dinamik abdomen BT'dir. Pankreatik nekroz steril veya enfekte halde bulunabilir. Enfekte form pankreatik nekrozlu hastaların yaklaşık %40-70'inde görülebilir. Enfekte formdaki etkenler arasında intestinal flora benzer gram negatif

bakteriler çoğunlukta olmakla birlikte, anaerob bakteriler ve mantarlar da görülebilmektedir (118). Pankreatik nekrozların steril komponentte olanları medikal yolla tedavi edilir. Pankreatik nekrozların enfekte olanlarında ise perkutan, endoskopik veya cerrahi debridman tedavisi yapılır (119).

**Pankreatik abse:** Pankreatik abseler pankreas psödokistlerinin veya pankreas nekrozunun enfekte olmasıyla oluşup tanısı radyolojik incelemede absenin karakteristik görünümünün tespiti veya abse içinden aspire edilen materyalden gönderilen kültürde üreme olması ile konulur. Tedavisi drenaj veya cerrahi girişim ile olur. Hastaya tanı sonrasında hızlıca uygun antibiyoterapi başlanmalıdır (31, 113, 120).

#### 2.2.12.2. Sistemik Komplikasyonlar

Akut pankreatitte en sık görülen komplikasyon sıvı elektrolit bozukluklarıdır. Ölümlerin yaklaşık %80'ine sıvı elektrolit dengesindeki bozukluklar neden olmaktadır. Sıvı elektrolit dengesinin AP'li hastalarda bu denli önemli olmasının nedeni, kana karışan pankreas içeriğinin vazoaaktif nitelikte olması, çeşitli organ ve dokularda kaotik vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonlara neden olmasından kaynaklanmaktadır (121). AP gelişmesi ardından genellikle ilk belirti hiperglukagonemi nedeniyle hiperglisemi gelişimidir. Beta hücrelerinin harabiyeti neticesinde de hiperglisemi de gelişebilmektedir (122). AP'li hastalarda prediyabet ve diyabet gelişimi açısından artmış bir risk görülmektedir (117).

Akut pankreatitin bir diğer önemli sistemik komplikasyonu ise akut böbrek hasarı (ABH) 'dir. ABH pankreatik salgıların sistemik dolaşıma geçişi ardından bu salgıların renal damarlarda vazokonstriksiyona neden olması ile hipovolemi ve hipotansiyon gelişmesi neticesinde oluşmaktadır. AP'de ABH gelişiminin mortalite oranlarını 5 kata kadar arttırdığı bilinmektedir (118).

Plevral efüzyon gelişmesinde intraperitoneal pankreatik salgıların transdiyafragmatik olarak plevra boşluğuna veya retropetritoneal alana yayılması suçlanmaktadır ve torasentez materyalinden amilaz çalışılması ile kesin tanı konulabilir. AP nedeniyle oluşan plevral efüzyon atelektazi ve ARDS'ye sebep olabilir. ARDS

oluşum mekanizması, akciğer surfaktanının major komponenti olan aktif fosfolipaz A (lesitinaz) aracılığı ile mikrovasküler trombozis oluşması ve fosfolipaz A2'nin lesitini parçalayarak damarsal geçirgenliğin artmasına ve akciğer ödeme yol açması ile açıklanır (123).

Akut pankreatitli hastalarda koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı gibi kronik hastalığı olanlarda bu gibi komorbiditelerin alevlenmesi riski yüksektir. Sistemik komplikasyonların en mortal olanları arasında hipovolemi, şok, ARDS, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) bulunur.

Akut pankreatitte SIRS sık görülmekle birlikte SIRS'ın fizyopatolojisinde muhtemelen aktifleşmiş pankreas enzimlerinin (fosfolipaz, elastaz, tripsin ve diğerleri) ve çeşitli sitokinlerin (TNF-alfa, platelet aktive edici faktör) dolaşıma katılması suçlanmaktadır.

### **2.2.13. Akut Pankreatitin Tedavisi**

Akut pankreatitin spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte hastalarda yatıştan itibaren yeterli sıvı replasmanı, analjezinin sağlanması, oksijen desteği ve beslenme desteğinin uygun bir biçimde planlanması tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Akut pankreatitli tüm hastalara kristalloid solüsyonlar (örn. serum fizyolojik veya laktatlı ringer solüsyonu) 5-10 mL/kg/saat miktarında agresif hidrasyon şeklinde kardiyovasküler, renal veya diğer komorbid faktörler göz önüne alınarak verilir. Hipovolemisi olan, hipotansiyonu, taşikardisi olan hastalara ilk olarak yarım saatte 20 mL/kg olacak şekilde, sonraki 8-12 saatte 3 mL/kg IV olacak şekilde hidrasyon verilmelidir. Hastanın hidrasyon ihtiyacı sık aralıklarla yeniden değerlendirilir. Hidrasyon desteği hastanın doktorunun klinik değerlendirmesi, hematokrit takibi ve BUN takibine göre ayarlanır (124). AP'li hastada yeteri kadar sıvı replasmanı yapıldığının göstergeleri arasında, hastanın vital bulgularında düzelmeler (nabız < 120 atım/dakika, ortalama arter basıncı 65 ila 85 mmHg arasında), idrar çıktısının 0,5-1 mL/kg/saat arasında seyretmesi ve hematokrit düzeyinin yüzde 35 ila 44 arasında seyretmesi sayılabilir (3, 125). AP'nin ilk saatlerinde yapılan agresif sıvı replasmanı morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur (126, 127). Yetersiz hidrasyon hipotansiyona



ve akut tübüler nekroza neden olabilmekle birlikte 24 saatte devam eden hemokonsantrasyon, nekrotizan pankreatit gelişimine neden olabilmektedir (128).

Akut pankreatitli hastalarda en sık yakınma karın ağrısıdır. Karın ağrısının analjeziklerle tedavi edilmesi gerekmektedir çünkü kontrolsüz ağrının hastanın hemodinamisini bozduğu bilinmektedir. AP'li hastalarda ağrı kontrolü sağlamada opioidler etkili ve genilidir (129). Bazı çalışmalarda morfinin oddi sfinkter basıncında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden meperidin morfine tercih edilmektedir. Ayrıca morfinin pankreatit veya kolesistite sebep olabileceğini ngren herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır (130).

Akut pankreatit katabolik bir süreç olduğu için, hastanın beslenmesi oldukça önemlidir. Genelde oral alımın hastalık tanısı ardından kesilmesi kabul gören bir yöntemdir. Oral beslenmeye başlamak için hastanın ağrısının tamamen geçmesi ve labaratuvar değerlerinin normale dönmesini beklemek gerekemeyebilmektedir (131). Hastanın ağrısının hafiflemesi ve gıda alımını tolere edebilir hale gelmesi ile oral beslenmeye geçilir. Hafif pankreatitli hastalarda normal diyet ile oral alımın sağlanmasının genili olduğu ve hastanede yatış süresini kısalttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiş, başka bir çalışmada ise lipaz seviyelerinin normale dönmesini beklemeden, oral beslenmeye başlanabileceği gösterilmiştir (132). şiddetli AP'li hastalarda, enteral tüple beslenme yapılmalıdır. Parenteral beslenme ise oral beslenmenin yapılamadığı veya enteral tüpü tolere edemeyen hastalara başlanmalıdır (133).

Akut pankreatitte antibiyoterapiyle ilgili 14 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; profilaktik antibiyotik kullanımının, enfeksiyoz komplikasyonları önlemede yerinin olmadığı gösterilmiştir (134). AP'de anitibiyotik tedavisinin enfekte nekrotizan pankreatit varlığında ve daha ileri girişimsel işlem düşünüldüğü durumlarda yararlı olduğu gösterilmiştir (135).

Akut pankreatitin tedavisinde gerek görülen durumlarda bazı girişimsel tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır. ERCP biliyer pankreatitlerde bir tedavi seçeneğidir. ERCP, impakte olmuş safra taşı gösterildiğinde 72 saat içinde yapılmalıdır (136). Akut kolanjitli hastalarda ilk 24 saat içinde ERCP önerilirken; kolanjiti olmayan hastalarda ERCP'nin ne zaman yapılacağını ngren kanıtlar bulunmamaktadır (137).

Akut pankreatit sonrasında ortaya çıkmış komplikasyonların ve hastalık seyri esnasında ortaya çıkan bazı durumların bazı girişimsel yöntemlerle tedavisi yapılabilmektedir. Bu girişimsel tedavi yöntemleri perkutan drenaj, endoskopik drenaj, video yardımcı retroperitoneal debridman, endoskopik veya perkutan transluminal drenaj, endoskopik ultrason eşliğinde endoskopik transgastrik veya transduodenal drenaj olarak sayılabilir. Cerrahi tedavi ise minimal invaziv bir yaklaşımın başarısız olmasından sonra tercih edilir (138).

### **2.3. Prolidaz**

#### **2.3.1. Prolidazın Tanımı ve Özellikleri**

Prolidaz enzimi proteinlerin karboksi terminal ucundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizleyen bir iminodipeptidazdır. Prolidaz enzimi uluslararası sınıflandırmaya göre; hidrolazlar sınıfında EC 3.4.13.9'da yer alan sitoplazmik, homodimerik  $Mn^{2+}$  ile aktivasyonu olan bir metalloenzimdir (4). Prolidaz enziminin molekül ağırlığı 112 kDa'dur (139, 140). Bergmann ve Fruton 1937 yılında domuz intestinal mukoza artıklarında aminopeptidaz ve karboksipeptidaz aktivitelerinin araştırılması sırasında glisil-prolin'in önceden bilinen peptidazlardan farklı bir enzim tarafından hidroliz edildiğini saptamışlardır. Bu enzime o tarihten itibaren prolidaz adı verilmiştir. Sonrasında prolidaz enziminin memelilerin pek çok dokusunda var olduğu kanıtlanmıştır. Prolidaz enziminin yaklaşık 80 yıl önce keşfedilmesine rağmen enzimin önemi yaklaşık 45 yıl önce eksikliği ile ilgili çalışmaların yapılmasıyla anlaşılmıştır (141-143).

Prolidaz enzimi beyin, kas dokusu, eritrosit, incebarsak mukozası, uterus ve serumda bulunur. Embriyonik gelişme, yara iyileşmesi, inflamasyon, karsinogenez, anjiyogenez, hücre göçü ile hücre farklılaşması gibi fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rol oynayan bir enzimdir (144).

### 2.3.2. Prolidazın Yapısı

Prolidaz enzimi glikoprotein yapısında olup %5 karbonhidrat içermektedir. Prolidaz enziminin sekonder yapısında  $\alpha$ -heliks (%33),  $\beta$ -tabakalı (%41) ve 30 potansiyel beta bağlantı bölgelerine homojen bir şekilde dağılmış hidrofobik ve hidrofilik alanlar vardır (145). Prolidaz enzimi primer sırası bilinen proteinlere benzememekle birlikte, bu enzimin %29'dan fazlasının F1-adenozin trifosfataz (ATPaz)'ın  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitelerinin sırasına benzerlik gösterdiği bilinmektedir (146, 147). Prolidaz enziminin aktif merkezinde tiyol grubu bulunmaktadır. Bu tiyol grubu inhibe edilirse prolidaz enzim aktivitesi düşer bu da bize sisteinin enzimin aktivitesi için gerekli olduğunu gösterir. Prolidaz enzimi için ideal pH:7,6-7,8'dir ve izoelektirik nokta pH'sının 4,4-4,5 olarak saptanması yapıdaki asidik aminoasitlerin varlığını göstermektedir (146). Enzimin karakteristiği detaylı incelendiğinde dietilaminoetil selüloz dizi kromatografisinde prolidazın iki piki görülür (148). 1992 yılında Bai Hu yapmış olduğu bir çalışmada prolidazda her monomer için iki aktif bölgenin bulunduğunu saptamıştır. Bu iki aktif bölgenin prolidaz enziminin duruma bağlı olarak substrat spesifikliğı ve  $Mn^{2+}$  ile preinkübasyon ortamındaki aktivasyon bakımından farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (148).

Prolidaz geni insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda (19p 13,2 bölgesi) lokalizedir ve sembolü PEPD'dir. Karboksi terminalinde prolin veya hidroksoprolin bulunan dipeptidlere özel bir hidrolaz olduğu için kollajen yıkımında önemli rol oynar. Kollajen yıkımı, matriks metalloproteinazların (MMP) aktivasyonu ile başlar. Kollajen peptidazlar tarafından küçük proteinler ve peptidlere kadar parçalanır. Ekzopeptidazlar amino ve karboksi terminallerinden aminoasit kalıntılarını ayırırken endopeptidazlar peptit zincirindeki bağları kırar. Prolidaz enzimi yüksek miktarda prolin içeren prokollajenin yıkımı ve prolinin tekrar kollajen yapımına katılmasında rol oynar. Bu yüzden kollajen metabolizmasının hız kısıtlayıcı basamağının prolidaz enziminin katalizlediğı basamak olduğu kabul edilir (149, 150).

Prolidaz enzim eksikliğı otozomal resesif kalıtım gösterir. Prolidaz enzim eksikliğinde mental retardasyon, iskelet anomalileri, kendine özgü yüz özellikleri, cilt ülserleri, splenomegali, hematolojik bozukluklar ve kronik enfeksiyonlar görülür (151).

Yapılan birçok çalışmada serum prolidaz enzim aktivitesi ile oksidatif stres ve kollajen yapım-yıkımı arasında ilişki saptanmıştır. Serum prolidaz enzim aktivitesinin metabolik sendrom, diyabetik nefropati, Behçet hastalığı ve kronik hepatitte arttığı saptanmıştır. Sistemik skleroz, ankilozan spondilit, keratokonus, silikozis, dekompanse siroz, miyeloproliferatif hastalıklarda ve dismatür bebeklerde ise serum prolidaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (152).

### 2.3.3. Prolidaz Enzim İnhibitörleri ve Aktivatörleri

1957 yılında domuz böbreği prolidazı üzerinde yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan  $Mn^{2+}$  iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile enzim aktivitesinde inhibisyon olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarda  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Ag^{1+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  ve  $Pt^{4+}$  iyonlarının prolidaz enzim aktivitesini inhibe ettiği glutatyonun ise kullanıldığı konsantrasyonlara göre aktivasyona ya da inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur. Aynı araştırmalarda iyodoasetamin ve p-kloromerküri benzoatın da prolidaz enziminin inhibisyonuna neden olduğu gözlenmiştir (153).

1988 yılında yapılan bir çalışmaya göre  $Mn^{2+}$  ve  $Fe^{2+}$  metal iyonlarının enzim aktivitesine önemli bir etkisinin olmadığı,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  iyonlarının ise enzimde önemli derecede inhibisyona neden olduğu bulunmuştur (154).

### 2.3.4. Prolidaz Enziminin Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi

Önemli bir destek proteini olan kollajenin yapısında yaklaşık her beş aminoasitten biri prolin veya hidroksprolindir. Total vücut kollajeninin yaklaşık yarısı kemik dokuda bulunmakla birlikte diş, tendon, deri, damarlar başta olmak üzere birçok dokuda kollajen vardır. Bu dokuların temel iskeletini oluşturan kollajen, yara iyileşmesinde ve inflamasyonda görev almaktadır. Sentezi farklı genler tarafından kodlanan ribozomlarda preprokollajen olarak başlar, sitozolde prokollajene dönüşür ve son olarak hücre dışı alanda kollajen oluşumu ile sonlanır. Kollajenin yapısında %33 glisin, %20-25 prolin ve hidroksprolin, %5-11 lizin ve hidrokasilizin aminoasitleri bulunur. Kollajenin 15 tipi bulunur. Birçok dokuda fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajenlerden tip I, II, III, V ve XI kollajenlere fibriller kollajen denir. Kollajen, birbiri etrafında sarılarak ip benzeri

yapı oluşturan alfa zincirleri olarak isimlendirilen üç polipeptitten oluşur. Polipeptit yapılarında en küçük aminoasit olan glisin her üç birimde bir bulunur. Birçok proteinden farklı olarak üçlü heliks yapısının dayanıklılığını sağlamada kollajenin hidroksiprolin ve hidroksilizin içermesi sorumludur. Kollajenin yarı ömrü büyüme, gelişme, yara iyileşmesi ve doku yapımı gibi durumlara bağlı olarak yaklaşık 50 ila 300 gün arasında değişkenlik gösterir.

Nötral pH'da aktif olan MMP'ler, kollajenin amino ucuna yakın bir bölgesine bağlanmasıyla kollajenin yıkımını başlatır. Fibroblast, osteoblast, kondrosit ve endotelial hücrelerden proenzim formunda salınan kollajenazlar plazminle aktive olduktan sonra çapraz bağlı kollajeni parçalayarak iki adet küçük sarmal yapıda molekül açığa çıkarırlar ve sonuç olarak bu küçük moleküller kuvvetli bağlar içermedikleri için proteazlar tarafından kolaylıkla daha küçük peptitler veya serbest aminoasitlere parçalanırlar (155, 5).

Prolidaz enzimi diyet ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajenden aminoasitlerin geri kazanılmasında görevlidir ve eksikliğinde çok miktarda prolin ve hidroksiprolinin idrarla kaybedilmesi sonucunda prolin eksikliği oluşur. İminopeptidüri; hiperparatiroidizm, raşitizm, Paget hastalığı gibi durumlarda da olmakla birlikte prolidaz eksikliğinde çok daha yüksek görülmektedir. Prolidaz eksikliği olan kişilerde prolidaz I enzim aktivitesinin eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşük olduğu yapılan bazı çalışmalarda kanıtlanmıştır (156).

Prolidaz, C-ucunda prolin veya hidroksiprolin içeren bileşiklerin hidrolizini hızla katalizleyen, prolini yeniden döngüye katan ve yeni protein sentezinde kullanılmasını sağlayan tek enzim olduğundan kollajen turnoverını göstermede spesifitesi yüksektir (148, 157). Prolin ve hidroksiprolin ise kollajen dokudaki aminoasitlerin önemli bir kısmını oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır (158).

### **2.3.5. Prolin ve Hidroksiprolin**

İminoasit olarak adlandırılan ve esansiyel olmayan aminoasitlerden olan prolin ve hidroksiprolin, prolidin halkasına bir hidrojen atomunun eklenmesi ile oluşmaktadır. Aminoasitlerin hücre dışı havuzunun temel bileşeni L-prolindir ve bunu glutamin ve

alanin aminoasitleri takip eder. Bu aminoasit yan zinciri radikal grubun hem amino grubuna hem de  $\alpha$ -karbon grubuna bağlanarak siklik bir yapıya yol açması yönünden diğer aminoasitlerden ayrılır. Prolinin siklik yapısı fonksiyonel grup içermemekte ve polipeptid omurganın yapısal yönlerini sınırlamaktadır ve bu durumda prolin hidrojen bağına veya peptid bir bağın stabilizasyonuna katılamamaktadır. Bu nedenle prolin  $\alpha$ -heliks ve  $\beta$ -tabakalı sekonder yapılarıyla uyum göstermeyen tek aminoasittir. Hidroksiprolin ise protein yapısındaki peptide bağlı prolinin hidroksillenmesi ile oluşur (159).

### **2.3.6. Prolidaz Enziminin Hastalıklarla İlişkisi**

Prolidaz enzim eksikliği 1968 yılında Goadma tarafından tanımlanan, insidansı 1 milyon doğumda yaklaşık 1-2 olan ve otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir metabolik bozukluktur (146, 160). Prolidaz enzim eksikliği olan hastaların kliniğinde en sık görülen belirtileri kronik bacak ülseri, mental retardasyon, kendine özgü bir yüz görünümü ve fazla miktarda iminodipeptidürüdür. Bu belirtilere ek olarak sinüzit, otitis media, splenomegali, anemi ve gama globulinlerin artması gibi bozukluklara da rastlanmaktadır (5, 160). Prolidaz enzim eksikliği bulunan hastalarda idrarla günlük 1-6 g kadar izole prolin atılımı görülürken diğer aminoasitlerin kaybı yok denecek kadar azdır (5). Bu hasta grubundaki prolidaz enzim aktivitesinin sağlıklı kişilere oranla yaklaşık %50 daha az olduğu görülmüştür (146). Hastalığın tanısında iminodipeptidlerin ölçümü, eritrosit, lökosit ve deri fibroblast kültüründe prolidaz enzim aktivitesi ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır (140).

Prolidaz enzim eksikliği hastalığının kesin tedavisi henüz yoktur. Hastalarda günlük topikal uygulanan L-prolin ve glisin uygulamalarının ayak ülserlerinde düzelme sağladığı görülmüştür. Hastaların diyetine eklenen  $Mn^{2+}$  ve askorbik asitin ise cilt lezyonlarında iyileşmeye ve iminodipeptidüride azalmaya katkısı bulunmaktadır. Prolinin diyete eklenmesinin veya normal prolidaz aktivitesi içeren eritrositlerin hastalara transfüzyonunun cilt belirtilerinde iyileşmeye katkısı yoktur (146).

Miyotonik distrofi ile prolidaz genindeki bir patolojinin ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Bazı yapılmış çalışmalarda serum prolidaz enzim aktivitesinin diyabetes mellitus, siroz ve sistemik skleroderma gibi hastalıklarda oldukça düşük olduğu

gösterilmiştir (161). Bununla birlikte halen birçok çalışma prolidaz enzim aktivitesi ve spesifik hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemeye devam etmektedir. Bu çalışmaların daha geniş hasta gruplarıyla desteklenmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir.

Karaciğer sirozlu hastalarda, fibrozisin erken evresinde serum prolidaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Bundan yola çıkılarak serum prolidaz aktivitesinin fibrotik süreçleri değerlendirmede bize öngöründe bulunabileceği düşünülmüştür (158). Türkiye'den yapılan bir çalışmada non alkolik steatohepatit (NASH)'li hastaların serum prolidaz enzim aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanması ardından hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (162).

### **2.3.7. Akut Pankreatit Prolidaz İlişkisi**

Kollajen insan vücudunda en bol bulunan, bağ dokusu iskeletinin temel yapısını oluşturan, canlılık ve yara iyileşmesinde anahtar rol oynayan bir proteindir. Birçok organ ve dokunun yanı sıra hücre dışı matriksin yapısal bileşeni olması nedeniyle kollajen; birçok organ, doku ve hücrenin patolojik olaylarından etkilenebilir (163).

Prolidaz enzimi,  $Mn^{2+}$  tarafından aktive edilen  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  gibi elementlerle ise inhibe edilen hidrolaz ailesine ait olan bir metaloenzimdir. Prolidazın kollajen döngüsündeki önemi büyüktür. Prolidaz enzimi, prolin ve hidroksiprolin imino azotu içeren bir peptit bağına sahip bileşiklerin hücre içi hızlı hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğundan kan ve doku seviyelerindeki prolidaz enzim aktivitesini ölçerek kollajen metabolizması hakkında fikir elde edilebilir (5, 6). İnflamasyonel seyreden hastalıklarda prolidaz enzim aktivitesini ele alan birkaç çalışmaya bakıldığında prolidaz enzim aktivitesi bu çalışmalarda kollajen yıkımı nedeniyle oldukça yüksek bulunmuştur (164). AP'de bildiğimiz gibi etyolojik neden ne olursa olsun pankreatik dokuda şiddetli asiner hücre hasarı, yoğun interstisyel ödem ve kanama nedeniyle doku inflamasyonu gelişir. Yalçın ve arkadaşları tarafından Türkiye'de ratlarla yapılan bir çalışmada indüklenmiş AP neticesinde ratların pankreas dokusunda ve serumunda artmış prolidaz enzim aktivitesi gösterilmiştir (8). Bu artmış prolidaz enzim aktivitesinin AP'de pankreatik dokuda şiddetli asiner hücre hasarı, yoğun interstisyel ödem ve kanamaya bağlı doku inflamasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2019- Ocak 2020 tarihleri arasında gastroenteroloji ve genel dahiliye servis ve yoğun bakımlarına AP tanısıyla yatırılıp tedavi edilen hastalar ve sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Hasta ve sağlıklı gönüllülere çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmak için gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan 84 hasta ve 53 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız için Hitit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.01.2019 tarihinde 2019-04 karar numarası ile onay alındı.

Çalışmaya alınan hastaların AP tanısı, aşağıdaki üç bulgudan ikisinin pozitif bulunmasıyla konuldu (31)

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

Çalışmaya 18- 75 yaş aralığında olan ve AP tanısı olan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyeti, yaşı, gebelik durumu, ek hastalık varlığı, kullanmakta oldukları ilaçları, alışkanlıkları, laboratuvar inceleme sonuçları, görüntüleme bulguları, vücut ısısı, nabız, kan basıncı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, FiO<sub>2</sub> değerleri, aldığı-çıkardığı takipleri kaydedildi.

Alkol veya sigara kullananlar, intravenöz ilaç bağımlıları, son 1 ay içinde antioksidan ilaç kullananlar, balık yağı kullananlar, gebe olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, diyabeti olanlar, hipertansiyonu olanlar, kronik karaciğer/böbrek hastalığı



olanlar, malignite öyküsü olanlar, kardiyopulmoner hastalığı olanlar ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### **3.1. Kullanılan Gereçler**

Santrifüj, buzdolabı, -80 °C'lik derin dondurucu, inkübatör, manyetik karıştırıcı, hassas terazi, pH metre, vorteks, çalkalayıcı, kan alma tüpü, cam deney tüpü, enjektör, otomatik pipet, otomatik pipet ucu, endorf tüp, spektrofotometre, distile su cihazı ve etüv.

### **3.2. Yöntemler**

Gastroenteroloji ve genel dahiliye servis ve yoğun bakımlarına AP tanısıyla yatırılan ve çalışmaya dahil edilen hastaların yatışı esnasında yaş, cinsiyet, lökosit, eritrosit, hemoglobin, hemotokrit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), platelet, eritrosit dağılım genişliği (RDW), lenfosit sayısı, ortalama platelet hacmi (MPV), platelet yüzdesi (PCT), trombosit dağılım genişliği (PDW), monosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı, açlık kan glukozu, üre, kreatinin, AST, ALT, total bilirubin, laktat dehidrogenaz (LDH), albumin, kalsiyum, sodyum, potasyum, amilaz, arter kan gazı, CRP, prokalsitonin parametreleri ile prolidaz enzim aktivitesi ölçüldü. Bu parametreler hastanın yatışının ikinci günü alınan kandan tekrar ölçüldü.

Biyokimyasal testler hazır ticari kitler kullanılarak Beckman Coulter AU 5800 ve AU 680 otoanalizörleri ile çalışıldı. Tam kan sayım analizleri Sysmex XN- 1000 cihazı ile yapıldı. Kan gazı analizleri Rapidlab 1200 cihazı ile yapıldı. CRP analizleri Siemens BN II System nefelometri cihazı ile yapıldı. Prokalsitonin analizleri COBAS E601 cihazı ile yapıldı.

Kullanılan laboratuvar parametreleri; hastaların servis veya yoğun bakımlara yatışı ve takibi esnasında gönderilen tetkiklerden arta kalan serumlardan elde edildi. Arta kalan serumlar prolidaz enzim aktivitesi ölçümü için çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Hastaların yatışı esnasında alınan serum örnekleri ve laboratuvar parametreleri

0. saat veya tedavi öncesi değerleri olarak, yatışının 2. gününde alınan serum örnekleri ve laboratuvar parametreleri ise 48. saat veya tedavi sonrası değerleri olarak adlandırıldı.

Endikasyonu olan hastalara batın BT çekildi. Çalışmaya alınan 60 hastanın görüntülemesinde kontrastlı batın BT kullanıldı. Geri kalan 24 hastanın batın BT'si bulunmamaktaydı.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında olacak şekilde Glaskow Koma Skorlaması, APACHE-2 skoru, Ranson Skoru tanımlandığı şekilde hesaplandı ve SIRS bulguları, organ yetmezliği bulguları not edildi. Ayrıca hastaların BISAP skorlaması, Balthazar skorlaması, EPIC skorlaması, Atlanta skorlamaları tariflendiği şekilde hesaplandı (31, 96, 97, 99, 100, 106-108).

Çalışmaya alınan hastaların AP etyolojilerine yönelik tedavi planlaması yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların hastaneye yatışı ardından oral alımları kapatılıp uygun hidrasyon tedavisi, nazal oksijen desteği, analjezik tedavisi başlandı, vital bulguları yakından takip edildi. Hastalara yattığı süre boyunca aldığı – çıkardığı sıvı takibi yapıldı.

Çalışma günü çözdürülen serum örnekleri 5.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra prolidaz enzim aktivitesi analizi için 100 µL alınarak 100 µL distile su ile dilüe edildi ve 15 saniye vorteks yapıldı. Bu karışımdan ise 25 µL alınarak 75 µL ön inkübasyon solüsyonu (1 mmol/L GSH, 50 mmol/L MnCl<sub>2</sub> içeren pH 7'de 50 mmol/L Tris HCl tampon) ile 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Karışıma 144 mmol/L Gly-Pro içeren substrat çözeltisinden (pH 7,8) 100 µL eklenip 37 °C'de 5 dakika inkübe edildi. Tepkimeyi durdurmak için deney tüpüne 1 mL glasiyal asetik asit eklendikten sonra karışıma 300 µL Tris HCl tamponu (pH 7,8) ve 1 mL ninhidrin solüsyonu (600 µL glisial asetik asit ve 400 µL 0,5 mol/L'lik ortofosforik asit içersinde 30 mg ninhidrin eritilir) eklenip karışım 90 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda buzlu suda soğutulan örneklerin 515 nm'deki absorbansları zaman kaybetmeden spektrofotometrede okutuldu. Ölçülen prolin konsantrasyonları standart olarak kullanılan 12,5 mg/dL'lik L-prolin ile karşılaştırılarak prolidaz enzim aktivitesi, 1 dakikada oluşturan µmol/L prolin cinsinden hesaplandı. Yöntemin gün içi ve günler arası varyasyon katsayıları %10'un altında bulunmuştur (165).

### 3.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov analizi ile belirlendi. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapmayla, normal dağılmayan sürekli değişkenleri ise median (25.-75. çeyreklik) ile gösterildi. Normal dağılan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması student's *t*-testiyle, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması ise Mann Whitney U testiyle yapıldı. Ayrıca hastaların servise yatış ve yatışından 48 saat sonraki tüm klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının karşılaştırılması için grupların normal dağılım gösterip göstermemesine göre bağımlı gruplarda *t*-testi ya da Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Tüm klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların hastalık şiddetini tahmininde Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapıldı. Normal dağılım gösteren gruplarda korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise korelasyon analizleri için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya akut pankreatit tanısı alan 84 hasta ve 53 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyo-demografik özellikleri Tablo 11’de gösterildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortanca değeri 65(52-72) olup sağlıklı kontrol grubunun ise 57(53-67) idi. Hastaların 52’si kadın, 32’si erkek, sağlıklı kontrol grubunun ise 32’si kadın 21’i erkekti. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $P= 0,102$  ve  $P= 0,858$ ).

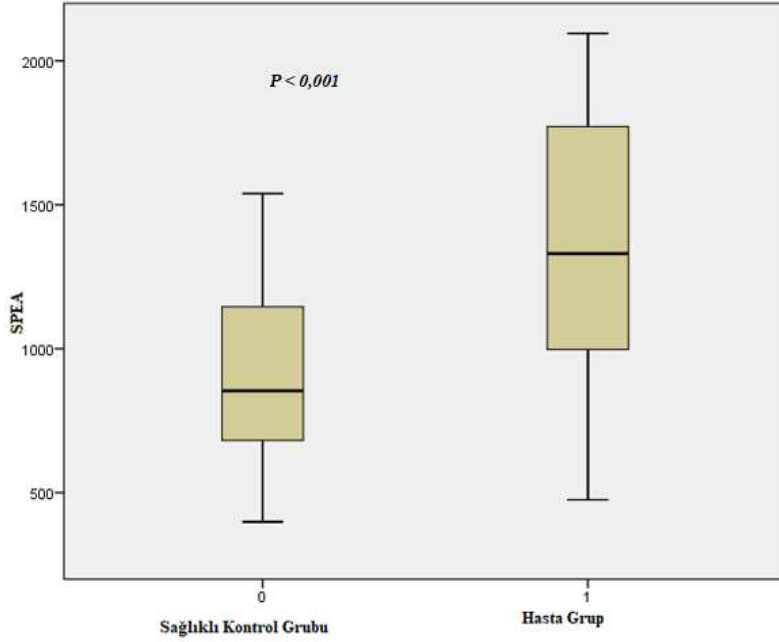
**Tablo 11.** Hastaların demografik özellikleri

	<b>Hasta</b> <b>n=84</b>	<b>Kontrol</b> <b>n=53</b>	<b>P</b>
<b>Yaş, yıl</b>	65(52-72)	57(53-67)	0,102
<b>Cinsiyet, K/E</b>	52(%62) / 32(%38)	32(%60) / 21(%40)	0,858

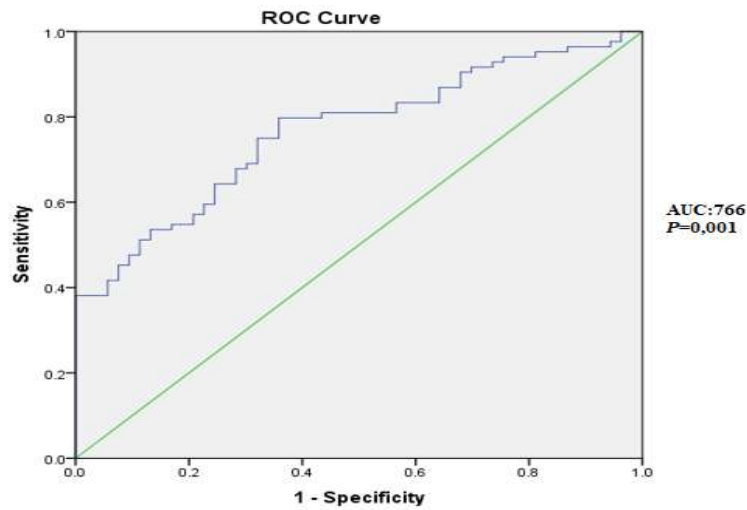
Hasta grupta serum prolidaz enzim aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (Şekil 3) ( $P < 0,001$ ). Serum prolidaz enzim aktivitesi AP’de 1.330 (980-1.772) U/L, kontrol grubunda 854 (674-1.161) U/L idi. AP olan tüm hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı Tablo 12’de verildi.

AP tanısında başvuru sırasında bakılan SPEA’nın kullanılabilirliğini değerlendirmek için ROC curve analizi yapıldı (Şekil 4). Buna göre eğri altında kalan alan (AUC)= 0,766 (0,688-0,844) olarak saptandı ( $P= 0,001$ ). Eşik değeri 935 olarak alındığında %64,2 spesifite ve %79,8 sensitivite elde edildi.

Hastaların laboratuvar sonuçlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarına göre dağılımı Tablo 12’de verildi. Hastaların serum prolidaz enzim aktiviteleri tedavi sonrasında (48. saat) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük tespit edildi ( $P < 0,001$ ).



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda serum prolidaz aktivitesi ortalamaları ( $P < 0,001$ )



Şekil 4. Serum prolidaz aktivitesinin AP tanısı için ROC eğrisi (AUC= 0,766,  $P = 0,001$ ).

**Tablo 12.** Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçlarının dağılımı

Parametreler	Tedavi Öncesi (0. saat) n= 84	Tedavi Sonrası (48. saat ) n= 84	P
SPEA, U/L	1.331(980-1.772)	1.203(995-1.539)	< 0,001
Lökosit, 10 <sup>9</sup> /L	9.630(7.190-12.037)	7.025(5.530-8.767)	< 0,001
Eritrosit, 10 <sup>12</sup> /L	4,51 ± 0,56	4,19 ± 0,51	< 0,001
Hemoglobin, g/dL	12,8 ± 1,86	11,9 ± 1,67	< 0,001
Hematokrit, %	38,1 ± 4,8	35,4 ± 4,36	< 0,001
MCV, fL	84,7 ± 5,8	84,7 ± 5,7	0,789
Platelet, 10 <sup>9</sup> /L	232(198-278)	214(173-262)	< 0,001
RDW, %	14 ± 1,7	13,9 ± 2,11	0,432
Lenfosit, 10 <sup>9</sup> /L	1.130(862-1.527)	1.365(1.055-1.840)	< 0,001
MPV, fL	10,1 ± 0,72	10,1 ± 0,76	0,858
Plateletcrit, %	0,24 ± 0,06	0,22 ± 0,06	< 0,001
PDW	11,6 ± 1,53	11,5 ± 1,7	0,483
Monosit, 10 <sup>9</sup> /L	530(422-692)	615(427-812)	0,068
Nötrofil, 10 <sup>9</sup> /L	7.800(5.497-10.510)	4.770(3.307-6.272)	< 0,001
Eozinofil, 10 <sup>9</sup> /L	40(10-110)	105(50-157)	< 0,001
Bazofil, 10 <sup>9</sup> /L	20(10-30)	30(20-40)	0,245
Glukoz, mg/dL	135(106-166)	99(84-125)	< 0,001
Üre, mg/dL	32(25-39)	22(17-28)	< 0,001
Kreatinin, mg/dL	0,75(0,6-0,97)	0,65(0,6-0,8)	< 0,001
AST, U/L	165(57-250)	37(26-58)	< 0,001
ALT, U/L	201(55-286)	83(28-135)	< 0,001
T.Bil, mg/dL	1,3(0,6-2,3)	0,84(0,49-1,23)	< 0,001
LDH, U/L	329(266-444)	220(184-296)	< 0,001
Albumin, g/dL	37,3 ± 4,5	33,6 ± 4,2	< 0,001
Kalsiyum, mg/dL	8,9 ± 0,7	8,7 ± 1,07	0,047
Sodyum, mg/dL	136 ± 3,2	136 ± 2,8	0,458

<b>Potasyum, mg/dL</b>	3,9 ± 0,44	3,6 ± 0,38	< 0,001
<b>Amilaz, U/L</b>	1.369(839-2.080)	137(86-209)	< 0,001
<b>pH</b>	7,43 ± 0,04	7,45 ± 0,04	< 0,001
<b>PO<sub>2</sub>, mm Hg</b>	87,9 ± 24,3	83,3 ± 23,1	0,160
<b>PCO<sub>2</sub>, mm Hg</b>	33,2 ± 4,5	32,3 ± 3,87	0,037
<b>SO<sub>2</sub>, %</b>	94,7 ± 4,6	94,5 ± 4,3	0,787
<b>HCO<sub>3</sub>, mmol/L</b>	23,4 ± 2,2	25 ± 6,7	0,033
<b>BE, mmol/L</b>	-1,1(-2,8--0,5)	0,35(-1,8-+1,4)	0,001
<b>CRP, mg/dL</b>	11,4(5,9-29,7)	60(22-120)	< 0,001
<b>Procalcitonin, ng/mL</b>	0,15(0,08-0,4)	0,14(0,08-0,41)	0,244

SPEA: Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, PDW: trombosit dağılım genişliği, T.bil: Total bilirubin, LDH: Laktat dehidrogenaz, HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat, BE: Baz açığı, CRP: C-reaktif protein

Çalışmaya alınan hastalar skorum sistemleri kullanılarak şiddete göre sınıflandırıldı. Çalışmadaki hastaların Ranson total skoru < 3 olanlar hafif, ≥ 3 olanlar şiddetli, BISAP skoru < 3 olanlar hafif, ≥ 3 olanlar şiddetli, Balthazar skoru ≤ 3 olanlar hafif, > 3 olanlar şiddetli, Atlanta sınıflamasına göre organ yetmezliği ve lokal komplikasyonları olmayanlar hafif şiddetli AP, lokal komplikasyon var ve/veya geçici organ yetmezliği (<48 saat) var olanlar orta şiddetli AP, kalıcı organ yetmezliği (>48 saat) var olanlar şiddetli AP olarak gruplandı, EPIC skoru < 3 olanlar hafif ≥ 3 olanlar şiddetli olarak gruplandı (31, 96, 99, 100, 107, 108). Tablo 13'te skorum sistemlerinin gruplandırması ve hasta sayıları ve yüzdeleri gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Skorlama sistemleri gruplaması

Skorlama Türü	Şiddet Derecesi	n(%)
<b>Ranson Total Skoru</b>	Hafif	51 (60,7)
	Şiddetli	33 (39,3)
<b>Bisap Skoru</b>	Hafif	77(91,7)
	Şiddetli	7(8,3)
<b>Balthazar Skoru</b>	Hafif	58(69)
	Şiddetli	2(2,4)
<b>SIRS</b>	Yok	68(81)
	Var	16(19)
<b>Atlanta Skoru</b>	Hafif	49(58,3)
	Orta	9(10,7)
	Şiddetli	2(2,4)
<b>EPIC Skor</b>	Hafif	52(61,9)
	Şiddetli	8(9,5)

\*Hastaların 60'ının görüntülemesi (batın BT) bulunduğuundan Balthazar, Atlanta ve EPIC skorlamalarındaki hasta sayısı (n) toplamı 60'tır.

Atlanta skorlamasına göre hafif ile orta şiddetli ve şiddetli hastaları içeren gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum prolidaz enzim aktivitesi farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla,  $P= 0,962$ ,  $P= 0,709$ ). Tablo 14'te SPEA ve bazı laboratuvar değerlerinin Atlanta Skoruna göre karşılaştırılması gösterilmiştir.



**Tablo 14.** Serum prolidaz aktivitesi ve bazı laboratuvar değerlerinin Atlanta Skoruna göre karşılaştırılması

	<b>Atlanta Grup 0 (n:49)</b>	<b>Atlanta Grup 1 (n:11)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	61(51-75)	59(51-68)	0,433
<b>Lökosit, 10<sup>9</sup>/L</b>	10.040(8.040-12.070)	9.180(8.220-14.250)	0,760
<b>CRP, mg/dL</b>	11,4(6,2-29,3)	27,8(7,9-114)	0,095
<b>AST, U/L</b>	172(100-292)	98(28-214)	0,191
<b>LDH, U/L</b>	342(272-495)	316(244-374)	0,335
<b>Üre, mg/dL</b>	32(25-38)	32(23-46)	0,901
<b>Kreatinin, mg/dL</b>	0,7(0,6-0,95)	0,8(0,6-1,7)	0,429
<b>SPEA, U/L tedavi öncesi (0. saat)</b>	1.187(844-1.545)	1.175(762-1.778)	0,962
<b>SPEA, U/L tedavi sonrası (48. saat)</b>	1.103(875-1.347)	1.029(696-1.731)	0,709

CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, SPEA: Serum prolidaz enzim aktivitesi

\*Grup 0: Atlanta kriterlerine göre hafif hastalık olan hastaları içermektedir.

\*\*Grup 1: Atlanta kriterlerine göre orta şiddetli ve şiddetli hastalık olan hastaları içermektedir.

Ranson skorlamasına göre hafif ve şiddetli gruplar arasında ve ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupları arasındaki serum prolidaz enzim aktivitesi farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla,  $P= 0,644$ ,  $P = 0,191$ ). Tablo 15'te SPEA ve bazı laboratuvar değerlerinin Ranson Total Skoruna göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

**Tablo 15.** Serum prolidaz aktivitesi ve bazı laboratuvar değerlerinin Ranson Total Skoruna göre karşılaştırılması

	<b>Ranson Grup 0 (n:53)</b>	<b>Ranson Grup 1 (n:33)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	64(48-71)	64(59-71)	0,706
<b>Lökosit, 10<sup>9</sup>/L</b>	9.260(7.140-12.000)	10.460(8.460-13.380)	0,238
<b>CRP, mg/dL</b>	11,4(6,2-33,4)	10,6(4,7-25)	0,632
<b>AST, U/L</b>	151(48-214)	380(167-607)	0,001
<b>LDH, U/L</b>	319(253-354)	511(430-717)	< 0,001
<b>Üre, mg/dL</b>	32(23-40)	32(28-35)	0,819
<b>Kreatinin, mg/dL</b>	0,7(0,6-1)	0,8(0,7-0,95)	0,490
<b>SPEA, U/L tedavi öncesi</b>	1.304(945-17.78)	1.467(1.098-1.696)	0,644
<b>SPEA, U/L tedavi sonrası</b>	1.246(990-1.544)	1.045(950-1.368)	0,191

CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, SPEA: Serum prolidaz enzim aktivitesi

\*Grup 0: Ranson Skorlamasına göre hafif şiddetli hastalık olan hastaları içermektedir.

\*\*Grup 1: Ranson Skorlamasına göre şiddetli hastalık olan hastaları içermektedir.

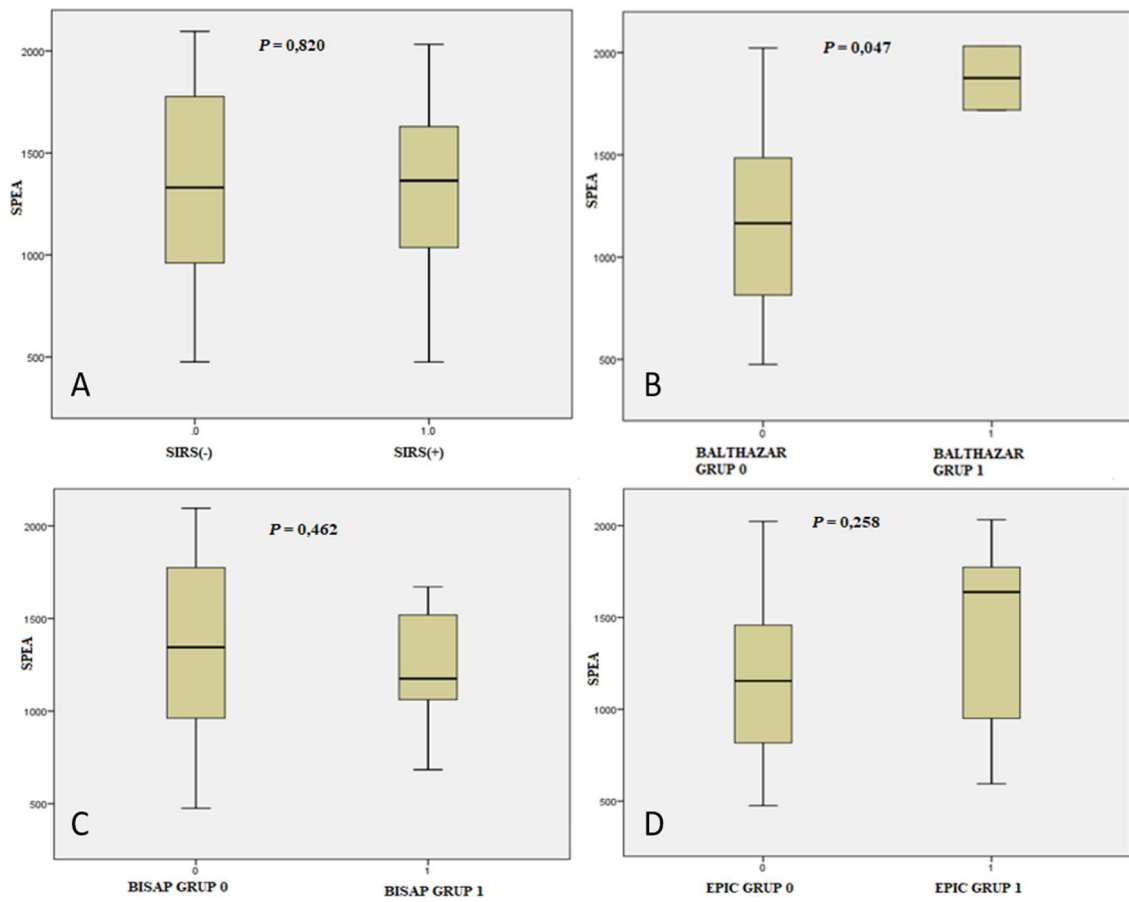
Hastalar SIRS tablosu var ya da yok diye iki gruba ayrıldı. SIRS tablosu var olan grupta olmayan gruba göre ortalama serum prolidaz enzim aktivitesi daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ( $P= 0,820$ ) (Şekil 5A).

Hastaların Balthazar skoru şiddetli olan grupta serum prolidaz enzim aktivitesi hafif olan gruba göre istatistiksel olarak sınırdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu, ancak şiddetli gruptaki hasta sayısı yalnızca 2 adet idi ( $P= 0,047$ ) (Şekil 5B).

BISAP skoru şiddetli ve hafif olan gruplar arasında serum prolidaz enzim aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P= 0,462$ ) (Şekil 5C).

Hastaların EPIC skoru şiddetli olan grubunda ortalama serum prolidaz enzim aktiviteleri hafif olan gruba göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ( $P= 0,258$ ) (Şekil 5D).

Şekil 5'te çeşitli skora sistemlerinin gruplara göre ayrımı ve ortalama serum prolidaz enzim aktiviteleri gösterilmiştir.



**Şekil 5.** SIRS, Balthazar, Bisap, Epic skorlama sistemlerinin gruplara göre ayrımı ve ortalama serum prolidaz enzim aktiviteleri

SPEA: Serum prolidaz enzim aktivitesi, SIRS (-): SIRS bulgusu yok, SIRS (+): SIRS bulgusu var, BALTHAZAR GRUP 0: Hafif şiddetli hastalık, BALTHAZAR GRUP 1: Şiddetli hastalık, BISAP GRUP 0: Hafif şiddetli hastalık, BISAP GRUP 1: Şiddetli hastalık, EPIC GRUP 0: Hafif şiddetli hastalık, EPIC GRUP 1: Şiddetli hastalık

Bazı laboratuvar değerleriyle ve skorlama sistemleriyle 0. ve 48. saat SPEA değerleri arasında korelasyon analizi yapıldığında 48. saat LDH değeri ile 48. saat SPEA arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ( $r= 0,355$ ,  $P= 0,001$ ). Diğer laboratuvar değerleri ve skorlama sistemleriyle 0. ve 48. saat SPEA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı. Tablo 16 ve 17’de korelasyon analizleri gösterilmiştir.

**Tablo 16. Tedavi öncesi (0. saat) ve tedavi sonrası (48. saat) SPEA değerleri ile bazı skorlama sistemleri arasındaki korelasyon**

	Ranson Total	Apache-2	Balthazar	BISAP	Atlanta	EPIC	SIRS	Organ yetmezliği
<b>0. saat</b>	$r= -0,035$	$r= -0,129$	$r= -0,005$	$r= -0,034$	$r= 0,005$	$r= 0,145$	$r= -0,025$	$r= 0,018$
<b>SPEA</b>	$P= 0,752$	$P= 0,243$	$P= 0,969$	$P= 0,756$	$P= 0,969$	$P= 0,269$	$P= 0,821$	$P= 0,874$
<b>48. saat</b>	$r= -0,207$	$r= -0,113$	$r= -0,089$	$r= 0,128$	$r= -0,055$	$r= 0,148$	$r= -0,052$	$r= 0,026$
<b>SPEA</b>	$P= 0,059$	$P= 0,306$	$P= 0,501$	$P= 0,247$	$P= 0,674$	$P= 0,258$	$P= 0,639$	$P= 0,812$

SPEA: Serum prolidaz enzim aktivitesi

\* 0. saat (hastanın yatış anındaki) SPEA ile 0. saat skorlama sistemleri arasında, 48. saat (hastanın yatışı ardından 48 saat geçtiğinde) SPEA ile 48. saatteki skorlama sistemleri arasındaki korelasyona bakılmıştır.

**Tablo 17. Tedavi öncesi (0. saat) ve tedavi sonrası (48. saat) SPEA değerleri ile bazı laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon**

	Glukoz	AST	Kreatinin	LDH	Üre	PO <sub>2</sub>	CRP	Lökosit	Nötrofil
<b>0. saat</b>	$r= -0,142$	$r= -0,083$	$r= 0,053$	$r= 0,075$	$r= 0,002$	$r= -0,205$	$r= -0,001$	$r= 0,049$	$r= 0,115$
<b>SPEA</b>	$P= 0,198$	$P= 0,451$	$P= 0,630$	$P= 0,498$	$P= 0,986$	$P= 0,062$	$P= 0,990$	$P= 0,660$	$P= 0,299$
<b>48. saat</b>	$r= -0,152$	$r= 0,061$	$r= 0,077$	$r= 0,355$	$r= 0,045$	$r= -0,038$	$r= 0,091$	$r= 0,198$	$r= 0,125$
<b>SPEA</b>	$P= 0,169$	$P= 0,584$	$P= 0,489$	$P= 0,001$	$P= 0,687$	$P= 0,733$	$P= 0,412$	$P= 0,071$	$P= 0,258$

SPEA: Serum prolidaz enzim aktivitesi, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, PO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı, CRP: C-reaktif protein,

\* 0. saat (hastanın yatış anındaki) SPEA ile 0. saat laboratuvar değerleri arasında, 48. saat (hastanın yatışı ardından 48 saat geçtiğinde) SPEA ile 48. saat laboratuvar değerleri arasındaki korelasyona bakılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Akut pankreatit patogenezinde; bazı etyolojik faktörlerin etkisi ile asiner hücreler içindeki tripsinojenin aktivasyonu sonrası birçok proenzim, kinin ve kompleman sisteminin aktive olması, inflamatuvar hücrelerden salgılanan sitokinler ve açığa çıkan reaktif oksijen radikallerinin lipid ve proteinlere olan etkisi sonucunda hücre membranı ve fonksiyonlarında bozulmaya bunun sonucunda ise lizozomal enzimlerin serbestleşmesiyle pankreas dokusunda hasara yol açtığı düşünülmektedir (166, 167).

Akut pankreatit tanısı, tipik karın ağrısı, serum lipaz veya amilaz değerinin normalin üç katını aşması ve görüntülemelerde AP'e özgü bulgularının saptanması ile birlikte konmaktadır. Bu üç bulgudan ikisinin bulunması tanı için yeterlidir (31). Hastalığın şiddetinin erken belirlenmesi, hastaların yoğun bakım ünitesine alınmasına katkı sağlayabilir. Brivet ve ark. hastaların yoğun bakım ünitesine alınmasındaki 24 saatlik gecikmenin 4 kat artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (168, 169).

Akut pankreatit, gastrointestinal sistem hastalıkları içinde tüm dünyada hospitalizasyon gerektiren en sık hastalıklardan birisidir (1). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre yılda ortalama 270.000 kişi AP nedeniyle hastanelere başvurmakta, yaklaşık 3.000 hasta ise bu nedenle ölmekte, tedavi maliyeti ise 2,5 milyar doları geçmektedir (2). Genel olarak AP'de mortalite ortalama %2-5 iken şiddetli olan grupta mortalite oranı %10-20'lere kadar yükselmektedir. Bu bilgiler ışığında mortalitenin hafif AP'de daha az şiddetli AP'de oldukça yüksek olduğu görülmektedir. AP maliyeti, mortalite ve morbidite riski göz önüne alındığında hastaların prognozunun önceden tahmin edilebilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında son derece önem arz etmektedir. Bu nedenle biz de çalışmamızda SPEA'nın AP'de şiddeti öngörmede faydalı olup olamayacağını araştırdık. Çalışmamızın bir diğer hedefi de AP'li hastalarda şiddet skorlamalarıyla SPEA arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunup bulunmadığını tespit etmektir.

Bergmann ve Fruton 1937 yılında domuz intestinal mukoza artıklarında aminopeptidaz ve karboksipeptidaz aktivitelerinin araştırılması sırasında prolidaz adı verilen bir enzim keşfetmişlerdir. Sonrasında prolidaz enziminin memelilerin pek çok dokusunda var olduğu kanıtlanmıştır. Prolidaz, kollajen metabolizması, büyüme faktörleri ve transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde yer alarak yara iyileşmesi, inflamasyon ve anjiyogenez gibi çok sayıda patofizyolojik süreçte görev almaktadır. İnflamasyon ve yara iyileşmesinde önemli rol oynayan kollajenin yapısındaki aminoasitlerin önemli bir kısmı prolin ve hidroksprolinden oluşmaktadır. Prolidaz enzimi kollajenin yapısındaki prolin aminoasidinin glisin ile yaptığı peptid bağımlı yıkan tek enzimdir. Bu nedenle prolidaz enzim aktivitesi kollajen turnover hızı ile direkt olarak ilişkili olup kollajen turnover hızlandığında artmaktadır (139, 140).

Prolidaz enzim aktivitesinin kollajen metabolizmasında bu kadar önemli olması bu enzim aktivitesinin tayininin birçok hastalığı öngörmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Kollajen döngüsünde önemli bir role sahip olan prolidaz enzimi aktivitesinin insan vücudundaki birçok organ ve doku sistemini etkileyebilen AP'de de etkilenmesi beklenebilir.

Bununla ilişkili olarak Takayama ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AP hastalarında hastalığın 2 ila 5. günleri arasında idrarda bakılan hidroksprolin düzeyini en yüksek seviyede tespit etmişler ve AP şiddet değerlendirmesinde bir parametre olarak önermişlerdir (170). Ayrıca Elsässer ve arkadaşları tarafından yapılan bir deneysel AP rat çalışmasında da pankreatik rejenerasyonun erken aşamasında prolin ve hidroksprolin düzeyinin kontrol grubuna göre 15 kat daha yüksek tespit edilmiş (171). Bu çalışmalar ışığında AP'de kollajen yıkım ürünleri olan prolin ve hidroksprolin değerlerindeki artış AP'de prolidaz enzim aktivitesinin arttığının bir göstergesi olabilir.

Yapılmış bazı çalışmalarda inflamasyonla birliktelik gösteren çeşitli hastalıklarda prolidaz enzim aktivitesinin kollajen yıkımına bağlı olarak yüksek bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda serum prolidaz enzim aktivitesi ile fibrotik aktivite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (172-174).

Alparslan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada viral hepatit, kronik hepatit ve karaciğer sirozu olan üç hasta grubunda serum prolidaz enzim aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Çalışmadan elde edilen veriler ışığında serum prolidaz enzim

aktivitesinin karaciğer hastalığı tanısında ve kronik sürecin takibinde yararlı olabileceği bulunmuş. (142).

Çelik ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; prolidaz enzim aktivitesi karaciğer sirozlu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılmış ve karaciğer sirozlu hastalarda anlamlı derecede düşük bulunmuş. Sonuç olarak bu çalışmada insan karaciğerindeki siroz gelişimi ile kollajen turnover'nin bozulduğu ve prolidaz enzim aktivitesinin karaciğer sirozlu hastalarda azalacağı öne sürülmüştür (161). Buna karşın Myara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise karaciğer sirozlu ve yetmezlikli hastalarda serum prolidaz enzim aktivitesi artmış bulunmuştur (158).

Başka bir çalışmada *H. Pylori* pozitif olan hastalarda serum prolidaz enzim aktivitesinin *H. Pylori* negatif olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu prolidaz enzim aktivitesindeki artışın *H. Pylori* pozitif hasta grubunda; enfeksiyona sekonder oksidatif stresin indüklediği gastrik mukozadaki inflamasyon ve neticesindeki gastrik fibrozise bağlı kollajen sentezindeki artışla ilişkilendirilmiştir (173).

Başka bir çalışmada diz osteoartritli hastalarda oksidatif stresin arttığı ve hasta grubunda serum prolidaz enzim aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumu oksidatif stresle ilişkili olarak kollajen metabolizmasının azalabileceği şeklinde yorumlanmış (175).

Başka bir çalışmada ise astım hastalarında prolidaz enzim aktivitesinin bronşiyollerdeki submukozal hücrelerde gelişen inflamasyon ve fibrozise bağlı olarak artmış olduğu tespit edilmiştir (176).

Yakın zamanda Albayrak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada acil servise karın ağrısı ile gelen akut batın tablosu bulunan hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasındaki SPEA karşılaştırılmış ve SPEA hasta grubunda yüksek tespit edilmiş. Ancak bu çalışmadaki akut batın hasta grubunda AP tanısı olan hasta bulunmamaktadır (177).

Yalçın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlarda deneysel AP modeli oluşturulmuş, ratların serumu ve pankreas dokusunda prolidaz enzim aktivitesi çalışılmıştır. Bu çalışmada SPEA'nın AP grubunda daha yüksek olduğu ve AP'nin şiddeti arttıkça SPEA'nın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Pankreas doku analizlerinde de yine AP grubunda kontrol grubundan daha yüksek prolidaz enzim aktivitesi gözlenmiştir (8). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek SPEA bulunması bu çalışmayı destekler niteliktedir. Ancak bizim çalışmamızda SPEA ile şiddet skorlamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon sadece şiddetli Balthazar skoru olan hastalarda görülmüştür ( $P= 0,047$ ). Bu farklılık iki çalışmadaki türlerin farklı olması ve bizim çalışmamızdaki şiddetli AP hastalık grubunun sayıca az olması sebebiyle olabilir.

Etiyolojisi ne olursa olsun AP'de pankreas dokusunda şiddetli asiner hücre hasarı, yoğun interstisyel ödem ve kanama neticesinde doku inflamasyonu gerçekleşir. İnflamasyonun prolidaz enzim aktivitesinde değişiklikler yarattığını gösteren bu çalışmalar göz önüne alındığında, AP'li hastalarda da serum prolidaz enzim aktivitesindeki artış bu hastalardaki artmış inflamatuvar süreçle ilişkilendirilebilir.

Literatür incelendiğinde insanda AP ile yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak insanda AP ve serum prolidaz aktivitesiyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Biz bu çalışmada serum prolidaz aktivitesinin AP'deki önemini bulmayı amaçladık. Yaptığımız bu çalışmada AP'de SPEA'nın artmış olduğunu ve uygun tedavi ile birlikte bu seviyenin düştüğünü gözlemledik. Bu bize SPEA'nın AP patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir. SPEA'nın AP patogenezindeki yerinin daha net bir şekilde ortaya konabilmesi ile AP tedavisinde ve AP gelişmesinin korunmasında prolidaz enzimi yeni bir hedef olarak düşünülebilir. SPEA ve AP arasındaki bu ilişkinin daha iyi ortaya konabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda AP'li hastalarda sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve AP'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış SPEA görülmüştür ( $P<0,001$ ). Bizim çalışmamızda AP tanısında başvuru sırasında bakılan SPEA'nın kullanılabilirliğini değerlendirmek için ROC curve analizi yapıldı ve prolidazın AP tanısındaki AUC değeri: 0,766 (0,688-0,844) olarak saptandı. Her ne kadar çok yüksek bir AUC değeri elde edilemese dahi bu sonuç ışığında hastaların başvurusu sırasında bakılan SPEA'nın AP tanısında yararlı olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda AP'de mortalite ve morbidite tahmini açısından halen yaygın olarak kabul gören ve kullanılmakta olan, çeşitli skorlama sistemlerininin SPEA düzeyi ile ilişkisini irdeledik. Çalışmaya aldığımız hastaların Ranson Total Skoru, Bisap Skoru,



Balthazar Skoru, Atlanta Skoru, EPIC Skor, Apache 2 skoru değerlerini belirtildiği gibi hesapladık ve SIRS bulguları olanları not ettik (31, 96, 97, 99, 100, 107, 108). Çalışmamızda hesapladığımız bu skora değerleriyle tedavi öncesi ve tedavi sonrası (hastanın yatışının 0. saati ve 48. saati değerleri) SPEA arasındaki ilişkiyi irdeledik.

Atlanta skora sistemi AP'de tüm dünyada çokça kullanılan ve yaygın kabul gören bir sınıflama sistemidir. AP şiddetinin isimlendirilmesi genellikle Atlanta kriterlerine göre yapılmaktadır. Bu sınıflamaya göre AP olan hastalar lokal ve sistemik komplikasyon varlığı ve süresine göre hafif, orta şiddetli ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır (31). Çalışmamızda Atlanta skorlamasına göre hafif ile orta şiddetli ve şiddetli hastaları içeren gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası (hastanın yatışının 0. saati ve 48. saati değerleri) SPEA farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değildi (sırasıyla,  $P= 0,962$ ,  $P= 0,709$ ).

Benzer şekilde alışmamızda Ranson Total skoruna göre hafif ve şiddetli grupları arasında ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası (hastanın yatışının 0. saati ve 48. saati değerleri) grupları arasındaki SPEA farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla,  $P= 0,644$ ,  $P= 0,191$ ). Ayrıca yine AP şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılmakta olan BISAP, EPIC skorlarına göre hastalar hafif ve şiddetli hastalık olarak gruplandırıldığında gruplar arasında SPEA açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark izlenmedi. Çalışmamızda hastalar SIRS tablosu var ya da yok diye iki gruba ayrıldı. SIRS tablosu var olan grupta olmayan gruba göre SPEA daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Çalışmamızdaki hastaların Balthazar skoru şiddetli olan grupta serum prolidaz enzim aktivitesi hafif olan gruba göre istatistiksel olarak sınırdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $P= 0,047$ ). Yalnızca 2 hastanın şiddetli grupta olmasına rağmen SPEA seviyesinde anlamlı bir yükseklik görülmesi SPEA'nın AP'de BT şiddetini gösterme açısından önemli olabileceğini işaret etmektedir.

Ayrıca bu sınıflama sistemleri ile SPEA düzeyleri arasında ve prognoz göstergesi olarak kullanılan laboratuvar değerleri ile SPEA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

şiddet belirlemede kullanılan skora sistemleri ve laboratuvar parametreleri ile SPEA arasında ilişkinin saptanamamış olması nedeniyle prolidaz seviyesinin AP şiddetini belirlemede mevcut bulgulara göre kullanılmayacağı çalışmamızda

saptanmıştır. Daha önce bahsedilen Yalçın ve arkadaşları tarafından ratlarda yapılan çalışmada şiddetli hastalık olanlarda prolidaz enzim aktivitesi bizim çalışmamızdan farklı olarak daha yüksek bulunmuştur (8). Türler arası farkın ve çalışma dizaynındaki farklılıkların bu çelişkili bulgulara neden olmuş olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda SPEA ile AP şiddeti arasında ilişki saptanmamasının muhtemel bir sebebi çalışmamızdaki şiddetli AP grubu sayısının yeterli olmaması olabilir ve daha yüksek sayıda şiddetli AP hastası içeren çalışmalar ile SPEA bir prognoz göstergesi olarak ortaya konabilir. Balthazar sınıflamasına göre değerlendirildiğinde şiddetli AP olan kısıtlı miktardaki hastalarda sınırda anlamlı düzeyde SPEA yüksekliğinin tespit edilmesi önemli bir gösterge olabilir. AP şiddetinin erken belirlenmesinin hastalık prognozundaki önemi gözönüne alındığında SPEA'nın şiddet göstergesi olarak kullanılabilmesinin değerlendirilmesinin önemi açıktır. Bu nedenle daha yüksek hasta sayısı içeren, özellikle şiddetli AP grubu sayısının fazla olduğu çalışmalar yapılarak prolidaz enzim aktivitesinin AP şiddetini belirlenmesindeki yeri daha kesin olarak ortaya konulabilir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Bu kısıtlılıklar göz ardı edilmemelidir. Birincisi daha fazla hasta içeren bir çalışmada ve şiddetli hasta grubunun daha fazla olduğu bir çalışmada daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi. Ayrıca yalnızca hastaların 48. saat prolidaz değerlerine bakılmayıp sonrasında gelişebilecek AP'nin geç komplikasyonlarıyla SPEA ilişkisine de bakılmış olsaydı bu bize komplikasyonları öngörmede fayda sağlayabilirdi. Çalışmamızda kontrol gurubuyla AP grubu arasında SPEA'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmasına rağmen şiddetli AP grubunun sayıca az olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark sadece Balthazar skoruna göre şiddetli olan grupta görülmüştür. Hasta sayısının daha fazla olduğu bir çalışmada AP ile şiddet skorlamaları ve SPEA değerleri arasında anlamlı sonuçlar bulunabilir. Bu nedenle daha yüksek hasta sayısı ile yapılan bir çalışmada benzer değerlendirilmelerin yapılması önerilebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada AP ve SPEA arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak, kollajen dokusu ile ilişkili önemli bir enzim olan prolidazın etkisini belirlemek ve ayrıca gelecekteki çalışmalara ışık tutmayı amaçladık. Sağlıklı yetişkinlerde SPEA'nın büyük değişiklikler göstermemesi prolidaz enziminin AP'li hastalarda kollajen doku hasarının değerlendirilmesinde kullanılabileceğini öngörmektedir. Çalışmamız insanda AP'de SPEA ile yapılmış ilk çalışma durumundadır ve çalışmamızda AP olan hastalara SPEA seviyesi anlamlı yüksek saptanmıştır. Bulduğumuz sonuçlara göre çalışmamız prolidazın AP patogenezinde yerinin olabileceğini ve ilerleyen zamanlarda prolidazın tedavi için yeni bir hedef olabileceğini göstermektedir. SPEA'nın rutin olarak kullanılması durumunda kollajen doku hasarı olan hastalarda erken tanı ve takibe izin verecek güvenilir bir parametre olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda SPEA'nın AP tanısı, morbiditesi ve mortalitesini daha önceden belirlemek ve kontrol etmek için uygulanabilir bir test olarak kullanılabileceğine dair yeterince kanıt elde edilememiştir ancak umut veren bazı bulgular nedeniyle bu amaç ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Yadav D, Lowenfels A. B. *The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology, 2013; 144(6): 1252-1261.*
2. Peery A. F, Dellon E. S, Lund J, Crockett S. D, McGowan C. E, Bulsiewicz W. J, Ringel Y. *Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology, 2012; 143(5): 1179-1187.*
3. Besselink M, van Santvoort H, Freeman M, Gardner T, Mayerle J, Vege S. French, J. *IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13:(4, suppl 2) 1-15.*
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007; 28: 1598-1660.*
5. Milligan A, Brown G. *Prolidase deficiency: a Case Report and Literature Review. Br J Dermatol. 1989; 121: 405-409.*
6. Endo F, Matsuda I, Ogata A, & Tanaka S. *Human erythrocyte prolidase and prolidase deficiency. Pediatric research. 1982; 16(3): 227-231.*
7. Mayer J, Rau B, Schoenberg M. H, Beger H. G. *Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. Hepato-gastroenterology. 1999; 46(29): 2757-2763.*
8. Yalcin M, Oter V, Ozgonul A. *The value of prolidase enzyme in rats with experimentally induced mild and severe pancreatitis. Bratislavske lekarske listy. 2016; 117(11): 648-652.*

9. Balthazar E. J. *Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology.* 2002; 223(3):603-613.
10. Sadler T. W. *Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins.* 2015; 238- 47.
11. Skandalakis L. J, Rowe Jr J. S, Gray S. W, Skandalakis J. E. *Surgical embryology and anatomy of the pancreas. The Surgical clinics of North America.* 1993; 73(4): 661-697.
12. Rooms M. H, Rombrell L. J, Kaye G.I. *Histology A Text and Atlas, 3rd Edition, Williams and Wilkins Company, Philadelphia,1995; p. 415-424, 509-518.*
13. Junguerira L.C, Carnier O.J, Kelly R.O. *Temel Histoloji (Türkçe Çeviri) 8. Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul, 1998; p. 302-307, 394-395*
14. Schwartz T. *Principles of Surgery, 8th Edition, Pancreas: 2005; p. 1221-1297.*
15. Paulsen F, Waschke J. *Sobotta atlas of human anatomy. Naklada Slap. 15th edition, 2011*
16. Brunicaardi F. C, Schwartz S. I. *Schwartzs principles of surgery. McGraw-hill. 2015; pp.1222-96.*
17. Guyton AC, Squires BP. *Physiology of the human body: Saunders College Pub. 1984: pp.773-87*
18. Snell R. *The Gastrointestinal Tract. Clinical Anatomy. 4th edition. Little: Brown; 1992: 254-255.*
19. Brunicaardi C. *Schwartz'z Principles of Surgery. USA2005.*
20. Moore KL. *The Abdomen. Clinically Oriented Anatomy. 2nd edition. Williams & Wilkins; 1985: 20-224.*

21. Calderon B, Carrero J. A, Ferris S. T, Sojka D. K, Moore L, Epelman S, et al. *The pancreas anatomy conditions the origin and properties of resident macrophages. Journal of Experimental Medicine.* 2015; 212(10):1497-1512.
22. Guyton A.C. *Textbook of medical physiology. Academic Medicine,* 1961; 36(5): 556.
23. McHenry CR, Strain JW. *Anatomy and Embryology of the Pancreas. Textbook of Endocrine Surgery,* 1997; 549-555
24. Yeo C, Cameron J. *The pancreas. Sabiston Textbook of Surgery. 16 ed. Philadelphia: W.B. Saunders;* 2001; pp. 116-25.
25. Carroll J. K, Herrick B, Gipson T, Lee S. P. *Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. American family physician.* 2007; 75(10):1513-1520.
26. Sabiston, D. C. *Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice.* 1986.
27. Hermann R. E. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. JAMA,* 1991; 266(11): 1576-1576.
28. Halsted WS. *Retrojection of bile into the pancreas, a cause of acute hemorrhagic pancreatitis. Johns Hopkins Hosp Bull* 1901; 3: 179.
29. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. *Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surgery Gynecology Obstetry.* 1974; 139: 69-81.
30. Imrie C. W. *Prognostic indicators in acute pancreatitis. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology,* 2003; 17(5): 325-328.
31. Banks P. A, Bollen T. L, Dervenis C, Gooszen H. G, Johnson C. D, Sarr M. G, et al. *Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus.* 2013; 62(1):102-111.

32. Forsmark C.E, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology-Orlando*. 2007; 132(5): 2022-2044.
33. Gloor B, Müller C. A, Worni M, Martignoni M. E, Uhl W, Büchler M. W. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *British journal of surgery*. 2001; 88(7): 975-979.
34. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002; 17:15-39.
35. Fagenholz P. J, Fernández-del Castillo C, Harris N. S, Pelletier A. J, Camargo C. A. National study of United States emergency department visits for acute pancreatitis. 1993–2003. *BMC emergency medicine*. 2007; 7(1): 1.
36. Frey C. F, Zhou H, Harvey D. J, White R. H. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006; 33(4): 336-344.
37. Göral V. Akut pankreatit patogenez. *Gastroenteroloji ve Hepatoloji özel sayısı* 2005; 9(10): 24-27.
38. Eugene P. Acute pancreatitis. In: *Sleisenger&Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease* 1998; pp.816-818.
39. Grady T, Saluja A, Kaiser A, Steer M. Edema and intrapancreatic trypsinogen activation precede glutathione depletion during caerulein pancreatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 1996; 271(1): 20-26.
40. Bhatia M, Saluja A. K, Singh V. P, Frossard J. L, Lee H. S, Bhagat L, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2001; 280(5): 974-978

41. Agarwal N, Pitchumoni C. S. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *The Gastroenterologist* 1993; 1(2): 115-128.
42. Schmid S. W, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler M. W. The role of infection in acute pancreatitis. 1999; 45(2): 311-311.
43. Kotani J, Usami M, Nomura H, Iso A, Kasahara H, Kuroda Y, et al. Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Archives of surgery*. 1999; 134(3): 287-292.
44. Gorelick FS. Acute pancreatitis. In: Yamada T (edition). *Textbook of Gastroenterology*. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott. 1995; 2064-90.
45. Mennequier 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. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2007; 31(8-9): 664-667.
46. Fisher EW, Andersen DK, Bell RH Jr, Saluja AK, Brunnicardi FC. Pancreas. In: Brunnicardi FC, A.D., Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors, *Schwartz's Principles of Surgery*. 1st edition. USA. The McGraw-Hill Companies. 2005; pp: 1221-1297.
47. Grendell, J.H, Mcquaid K.R, Friedman S.L. *Current diagnosis & treatment in gastroenterology*. 1996: Appleton and Lange.
48. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting Gallstone Pancreatitis with Laboratory Parameters: A Meta--analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 1994; 89(10).
49. Moreau J. A, Zinsmeister A. R, Melton L. J, Dimagno E. P. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. In *Mayo Clinic Proceedings*. 1988; 63(5): 466-473).
50. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A. Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991; 101(6): 1701-1709.



51. Choudari C. P, Fogel EL, Sherman S, Reber H.A, Chari S.T, Layer P, et al. Idiopathic pancreatitis: yield of ERCP correlated with patient age. *Am Journal of Gastroenterology*. 1998; 93: 1654.
52. Foley T. R, McGarrity T. J. Transient changes of dorsal pancreatic duct in acute pancreatitis associated with pancreas divisum. *Digestive diseases and sciences* 1990; 35(6): 793-797.
53. Göral V. Akut Pankreatit. Klinik, Takip ve Tedavi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 2006; 2(15): 35-41.
54. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. In: Zuidema GD, editor. *Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract*, 1996; 18-37.
55. Gorelick F. S. Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell. *Pancreas*. 2003; 27(4): 305-310.
56. Lankisch P. G, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. 1995; 37(4): 565-567.
57. Griesbacher T. Kallikrein-kinin system in acute pancreatitis: potential of B2-bradykinin antagonists and kallikrein inhibitors. *Pharmacology*. 2000; 60(3): 113-120.
58. Underwood T, Frye C. Drug-induced pancreatitis. *Clinical pharmacy*. 1993; 12(6): 440-8.
59. Frick TW, Speiser DE, Bimmler D, Largiadèr F. Drug-induced acute pancreatitis: further criticism. *Digestive Diseases*. 1993; 11(2): 113-32.
60. Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *Journal of child neurology*. 2004; 19(7): 498-502.
61. Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(2): 284-6.

62. Chen J, Shi C, Teng M, Schloithe AC, Toouli J, Saccone G. Scorpion venom stimulates biliary/duodenal motility and pancreatic exocrine secretion. *Neurogastroenterology & Motility*. 2004; 16(4): 447-54.
63. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North America* 1990; 19: 783-91
64. Rünzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas*. 1996; 13(1): 100-9.
65. Kanth VR, Reddy DN. Genetics of acute and chronic pancreatitis: an update. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2014; 5(4): 427.
66. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Annals of surgery*. 1978; 188(2): 197.
67. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996; 13(4): 356-71.
68. Kasper D. L, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson J.L, Fauci A.S. *Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition*. 2004. pp. 1896-1902.
69. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. *Textbook of Surgery. 15th edition*. W.B. Saunders Company; 1997. pp. 1156-1165.
70. Banks PA. Acute Pancreatitis. *Bonkus Gastroenterology, 5th Edition Vol. 4 (Eds.) Haubrich W.S, Schaffner F, Berk J. E. W.B. Saunders Co*. 1995. pp. 2888-2917
71. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing paancreatitis. *N Eng. J. Med*. 1999; 340: 1412-1417.
72. Matull W, Pereira S, O'donohue J. Biochemical markers of acute pancreatitis. *Journal of clinical pathology*. 2006; 59(4): 340-4.

73. Yadav, D, Agarwal N, Pitchumoni C. S. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002; 97(6): 1309-1318.
74. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1990; 85: 356-66.
75. Kimmel P. L. Tenner S, Habwe V. Q, Henry J. Lakshminarayan S, Steinberg W. Trypsinogen and other pancreatic enzymes in patients with renal disease: A comparison of high efficiency hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pancreas*. 1995; 10: 325-30.
76. Mishier JM, Durr GH. Macroamylasemia induced by hydroxyethyl starch confirmation by gelfiltration analysis of serum and urine. *American Journal of Clinical Pathology*. 1980; 74(4): 387-91
77. Andersson R, Wang X. D. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1999; 28(1): 141.
78. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *American Journal of Gastroenterology*. 1999; 94(2): 463-9.
79. Banerjee A. K, Kaul A, Bache E, Parberry A. C, Doran J, Nicholson M. L. An audit of fatal acute pancreatitis. *Postgraduate medical journal*. 1995; 71(838): 472-475.
80. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97(6): 1309-18.
81. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology Hepatology*. 2002; 17: 15.
82. Condon J. R, Ives D, Knight M. J, Day J. The aetiology of hypocalcaemia in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 1975; 62(2): 115-118.

83. Mentula P, Kylänpää M. L, Kemppainen E, Jansson S. E, Sarna S, Puolakkainen P, Repo H. Early prediction of organ failure in acute pancreatitis. *Duodecim*. 2005; 121(12): 1331.
84. Ranson J. H, Turner J. W, Roses D. F, Rifkind K. M, Spencer F. C. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Annals of surgery*. 1974; 179: 557.
85. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Frulloni L, Di Francesco V, et al. Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple "routine" data. *International journal of pancreatology*. 1996; 19(1): 15-24.
86. Balthazar E. J, Freeny P. C, Van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*. 1994; 193: 297-306.
87. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990; 174: 331-6
88. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*. 1985; 156: 767-72.
89. Lecesne R, Taourel P, Bret P. M, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology*. 1999; 211: 727.
90. Štimac D, Miletic D, Radic M, Krznaric I, Mazur-Grbac M, Perkovic D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2007; 102:997.
91. Morgan D. E, Baron T. H, Smith J. K, Robbin M. L, Kenney P. J. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology*. 1997; 203(3): 773-778.
92. Matos C, Bali MA, Delhaye M, Devière J. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006; 20(1): 157-78.

93. Kim E, Telford J. J. *Endoscopic ultrasound advances, part 1: diagnosis. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2009; 23(9): 594-601.
94. Nichols M.T, Russ P.D, Chen Y.K. *Pancreatic imaging: current and emerging technologies. Pancreas.* 2006; 33(3): 211-220.
95. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. *JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2006; 13(1): 56.
96. Banks PA, Freeman ML. *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines in acute pancreatitis. Am Journal of Gastroenterology.* 2006; 101: 2379-2400.
97. Sarr M. G. *2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Polish Archives of Internal Medicine. Wewn.* 2013; 123(3): 118-24.
98. Corfield A, Williamson R, McMahon M, Shearer M, Cooper M, Mayer AD, et al. *Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. The Lancet.* 1985; 326(8452): 403-7.
99. Banks PA, Freeman ML. *Practice. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecolo Obstet.* 1974; 139: 69-81.
100. Ranson JH. *The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. Annals of surgery.* 1979; 189(5): 654.
101. Johnson C, Toh S, Campbell M. *Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. Pancreatology.* 2004; 4(1): 1-6.
102. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. *APACHE acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Critical care medicine.* 1981; 9(8): 591-7.

103. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. 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): 730-6.
104. Blamey, S. L., Imrie, C. W., O'Neill, J., Gilmour, W. H., Carter, D. C. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984; 25(12): 1340-1346.
105. Fan S-t, Lai EC, Mok FP, Lo C-m, Zheng S-s, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *The American journal of surgery*. 1993; 166(3): 262-9.
106. Bone R. C, Balk R. A, Cerra F. B, Dellinger R. P, Fein A. M, Knaus W. A, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101(6): 1644-1655.
107. Wu B. U, Johannes R. S, Sun X, Tabak Y, Conwell D. L, Banks P. A. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008; 57(12): 1698-1703.
108. Sharma V, Sharma R, Rana S. S, Chhabra P, Kang M, Gupta R, et al. Mo1323 extra pancreatic inflammation on computed tomography and severity of acute pancreatitis: comparison of extra pancreatic inflammation on CT (EPIC) score with BISAP, SIRS, renal rim, CTSI, and MCTSI scoring systems. *Gastroenterology*. 2014; 146(5): 620.
109. Papachristou GI. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI Scores in Predicting Organ Failure, Complications, and Mortality in Acute Pancreatitis, *The American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105(2): 435.
110. Thoeni R. F. "The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: Its Importance for the Radiologist and Its Effect on Treatment," *Radiology*. 2012; 262(3): 751-764,
111. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1254-1263.

112. Marshall J. C, Cook D. J, Christou N.V, Bernard G. R, Sprung C. L, Sibbald W. J. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*. 1995; 23(10): 1638-1652.
113. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vipperla K, Slivka A, et al. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(5): 854-62.
114. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implication. *British journal of Surgery*. 1992; 78: 981-984 63.
115. Schwartz S. I, Reber H A. *Pancreas. Principles of Surgery* 1999; 1467-1499.
116. Fong, Y, Blumgart L. H. *Surgery of the liver and biliary tract*. WB Saunders. 3rd edition. Edinburg. Churchill Livingstone; 2000.
117. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013; 42(6): 924-31.
118. Beger H G, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surgical Clinics of North America*. 1999; 79(4): 783-799
119. Varadarajulu S, Phadnis M. A, Christein J. D, Wilcox C. M. Multiple transluminal gateway technique for EUS-guided drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011; 74(1): 74-80.
120. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Annals of surgery*. 2004; 239(6): 876.
121. Neoptolemos J. P, Kemppainen E. A, Mayer J. M, Fitzpatrick J. M, Raraty M. G. T, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *The Lancet*. 2000; 355(9219); 1955-1960.

122. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi Doç. Dr. Salih Pekmezci. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi. 2002; 28(4): 239-262
123. McKay C, Imrie CW, Baxter JN. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1996; 219: 32-36.
124. Wu B. U, Hwang J. Q, Gardner T. H, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 9: 710.
125. Wu B. U, Conwell D. L. Acute pancreatitis part I: approach to early management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 8: 410
126. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 6:1070.
127. Haydock M. D, Mittal A, Wilms H. R, Phillips A, Petrov M. S, Windsor J. A. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Annals of surgery*. 2013; 257(2): 182-188.
128. Brown A, Baillargeon J. D, Hughes M. D, Banks P. A. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2002; 2: 104.
129. Basurto O. X, Rigau D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; CD009179.
130. Helm J. F, Venu R. P, Geenen J. E, Hogan W. J, Dodds W. J, Toouli J, et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut*. 1988; 29(10): 1402-1407.
131. Eckerwall, G.E, Tingstedt B.B, Bergenzaun P.E, Andersson R.G. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery – a randomized clinical study. *Clinical nutrition*. 2007; 26: 758–763.



132. 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.
133. Al-Omran M, Albalawi Z.H, Tashkandi M.F, Al-Ansary L.A. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; CD002837
134. Wittau, M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger E.P, Isenmann, R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011; 46(3): 261-270.
135. 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.
136. Chen P, Hu B, Wang C, Kang Y, Jin X, Tang C. Pilot study of urgent endoscopic intervention without fluoroscopy on patients with severe acute biliary pancreatitis in the intensive care unit. *Pancreas* 2010; 39: 398–402.
137. Tse F, Yuan, Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012; (5): CD009779.
138. Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono P. G, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Digestive and Liver Disease*. 2015; 47(7): 532-543.
139. Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem*. 1999; 45: 199-205.
140. Ohhashi T, Ohno T, Arata J, Sugahara K, Kodama H. Characterization of prolidase I and II from erythrocytes of a control, a patient with prolidase deficiency and her mother. *Clin Chim Acta*. 1990; 187: 1-9.

141. Davis N. C, Smith E. L. Purification and some properties of prolidase of swine kidney. *Journal of Biological Chemistry*. 1957; 224(1): 261-275.
142. Alparslan S, Gültepe M. Serum Prolidase Activity, Its value as an indicator of collagen accumulation in chronic liver diseases. *Biyokimya Dergisi*. 1993; 18: 1-9.
143. Sugahara K, Ohno T. The Use of liquid chromatography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipeptides in prolidase deficiency. *Eur J clin Chem Clin Biochem*. 1993; 31: 317-322.
144. Aslan M, Duzenli U, Esen R, Soyoral YU. Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. *Clinica Chimica Acta*. 2017; 473: 186–90.
145. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1366-1374.
146. Phang JM, Yeh GC, Scriver. Disorders of proline and hydroxyproline metabolism, in the *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 7th ed. Mc Graw Hill, Montreal. 1995; 1125-1141.
147. Endo F, Tanoue A, Nakai H, Hata A, Indo Y, Titani K, et al. Primary structure and gene localization of human prolidase. *Journal of Biological Chemistry*. 1989; 264(8): 4476-4481.
148. Mock WL, Zhuang H. Chemical modification locates guanidinyl an carboxylate groups within the active site of prolidase. *Biochem biophys Res Commun*. 1991; 180: 401-406.
149. Wilk P, Uehlein M, Kalms J, Dobbek H, Mueller U, Weiss MS. Substrate specificity and reaction mechanism of human prolidase. *FEBS J*. 2017; 284: 2870–2885.

150. Guszczyn T, Suraczyński A, Zaręba I, Rysiak E, Popko J, Pałka J. Differential effect of platelet-rich plasma fractions on  $\beta$ 1-integrin signaling, collagen biosynthesis, and prolidase activity in human skin fibroblasts. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 1849–1857.
151. Besio R, Gioia R, Cossu F, Monzani E, Nicolis S, Cucca L et al. In: Taylor P, editor. *Kinetic and Structural Evidences on Human Prolidase Pathological Mutants Suggest Strategies for Enzyme Functional Rescue.* *PLoS One.* 2013; 8: 58792-14.
152. Yildirim Y, Kaya A, Kar T, Muftuoglu T, Ayata A. Prolidase Enzyme Activity in Conjunctiva and Pterygium Tissues. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 3275–3278.
153. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Archives of internal medicine.* 2007; 167: 276-81.
154. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12): 1440-63.
155. Radzicka A, Wolfenden R. Analogues of intermediates in the action of pig kidney prolidase. *Biochem.* 1991; 30: 4160-4164.
156. Butterworth J, Priestman DA. Precense in human cells and tissues of two prolidases and their alteration in prolidase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1985; 8: 193-197.
157. Chamson A, Voigtlander V. Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen *Clin. Physiol Biochem.* 1989; 7: 128-136.
158. Myara I. Plasmma prolidase activity: A possible index of cologen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem.* 1984; 30: 211-215.

159. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low range concentrations. *Clin Chem.* 04; 50: 327-332.
160. Cosson C, Myara I, Miech G, Moatti N, Lemonnier A. Only prolidase I activity is present in human plasma. *Int J Biochem.* 1992; 24: 427-432.
161. Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Naligül Y, Barut S. Siroz Hastalarında Kollajen Metabolizmasının Bozulması *Turk J Biochem.* 2005; 29: 1-172.
162. Horoz M, Aslan M, Bolukbas FF, Bolukbas C, Nazligul Y, Celik H et al. Serum prolidase enzyme activity and its relation to histopathological findings in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Lab Anal.* 2010; 24: 207-211.
163. Myara I. Effect of long preincubation on the two forms of human erythrocyte prolidase. *Clinica chimica acta.* 1987; 170(2-3): 263-270.
164. Mayer J, Rau B, Schoenberg M. H, Beger H. G. Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology.* 1999; 46: 2757-2763.
165. Özcan Ö, Gültepe M, İpçioğlu OM, Bolat B, Kayadibi H. Prolidazın mutlak aktivitesini değerlendirmede fotometrik enzim aktivitesi ölçüm metodunun optimizasyonu. *Turk J Biochem.* 2007; 32: 12-16.
166. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World Journal of Gastroenterology.* 2007; 13: 5043-5051.
167. Beutler E. Red Blood cell metabolism: A manual of biochemical methods. In Beutler E, Edition. 2nd Edition. New York. Grune&Stratton Inc. 1984; p.74-76.
168. Brivet F, Chary I, Jacobs F. SIRS during acute pancreatitis: an interesting pathophysiologic concept but with poor clinical relevance. *Gastroenterologie clinique et biologique.* 2001; 25(11): 1S34.

169. Brivet F. G, Emilie D, Galanaud P. *Pro-and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Critical care medicine.* 1999; 27(4): 749-755.
170. Takayama N, Ogawa M, Nakano I, Funatomi H, Hatta Y. *Changes of the urinary excretions of hydroxyproline and fibronectin fragment in acute pancreatitis. Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi= The Japanese journal of gastro-enterology.* 1991; 88(8): 1579-1583.
171. Elsässer H. P, Adler G, Kern H. F. *Fibroblast structure and function during regeneration from hormone-induced acute pancreatitis in the rat. Pancreas.* 1989; 4(2): 169-178.
172. Oono T, Fujiwara Y, Yoshioka T, Arata J. *Prolidase activity in chronic wound and blister fluids. The Journal of dermatology.* 1997; 24(10): 626-635.
173. Aslan M, Nazlıgül Y, Horoz M, Bölükbaş C, Bölükbaş F, Aksoy N, Çelik H, Erel Ö. *Serum prolidase activity and oxidative status in helicobacter pylori infection. Clin Biochem.* 2007; 40: 37-40.
174. Söner Y, Gürdöl F, Tuğrul Y, Bekpınar S. *Prolidase I activity in liver tissue effects of ethanol and selenium. Research communications in alcohol and substances of abuse.* 1995; 16: 125.
175. Altındag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. *Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. Rheumatology international.* 2007; 27 (4): 339–344.
176. Kaleli S, Akaya A, Akdoğan M, Gültekin F. *The Effects of different treatments on prolidase and antioxidant enzyme activities in patients with bronchial asthma. Environmental Toxicology and pharmacology.* 2006; 22 (2006): 35-39.
177. Albayrak L, Sogut O, Çakmak S, Gökdemir M. T, Kaya H. *Plasma oxidative-stress parameters and prolidase activity in patients with various causes of abdominal pain. The American journal of emergency medicine.* 2020; 38(1): 99-104.