

**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**KRONİK PANKREATİTLİ HASTALARDA
SERUM SİTOKERATİN 18 DÜZEYİ TAYİNİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TEOMAN ŞAKALAR**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET CİNDORUK**

**ANKARA
EYLÜL 2014**

ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen ve tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, beni destekleyen ve cesaretlendiren tez danışmanım; Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK 'a,

Asistanlık dönemi boyunca eğitimime katkısı olan tüm İç Hastalıkları öğretim üyelerine ve İç Hastalıkları AD başkanımız; Prof. Dr. Musa BALI'ye,

Asistanlık eğitimimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan aileme ve dostlarıma, hayatıma girdiği andan itibaren sevgisini ve desteğini eksik etmeyen sevgili eşime,varlığı ile 6 aydır hayatımıza neşe ve tat katan canım oğluma,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Teoman Şakalar

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kronik Pankreatit	3
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2 Etyoloji	3
2.1.3 Patogenez	7
2.1.4 Klinik Özellikler	9
2.1.5 Tanı	10
2.1.6 Tedavi	13
2.1.7 Kronik Pankreatit Komplikasyonları	15
2.2Apoptozis	17
2.2.1 Apoptozisde Morfolojik Değişiklikler	17
2.2.2 Apoptozis Mekanizması	18
2.2.3 Apoptozisi Gösterme Yöntemleri	20
2.3. Sitokeratinler	22
2.3.1. Sitokeratin ve Apoptozis	22
2.3.2. Sitokeratin 18	23
2.3.4 Kronik Pankreatit ve Apoptozis	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi	24
3.2 Sitokeratin 18 Düzeyinin Ölçümü	26
3.3 İstatistiksel Değerlendirme	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
ÖZET	41

SUMMARY	43
ÖZGEÇMİŞ	45
KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

KP	: Kronik Pankreatit
CK	: Sitokeratin
SPINK1	: Serin proteaz inhibitörü Kazal tip 1
CFTR	: Cystic fibrosis transmembrane regülatör
GP-2	: Glikoprotein -2
PSP	: Pancreatic Stone Protein
PABA	: P-aminobenzoik asidin
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi
MRCP	: Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
ESWL	: Extracorporeal Shock-Wave Litotripsy
TGF- β 1	: Tümör growth faktör- β 1
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
CCK	: Kolesistokinin
ATP	: Adenozin trifosfat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
TNFR	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör
TRADD	: TNFR adapter protein with a death domain
FADD	: Fas adapter protein with a death domain
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
TUNEL	: The terminal deoxynucleotidyl transferase-dUTP nick end labeling
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
KASPAZ	: Aspart Spesifik Sistein Proteazlar
CRP	: C Reaktif Protein

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1.	Kronik Pankreatit Tanısında Rosemont Kriterleri	25
Tablo 4.1.	Hasta ve kontrol gruplarında bazı parametrelerin karşılaştırılması	27
Tablo 4.2.	Hastaların Cinsiyet dağılımları	28
Tablo 4.3.	Hastaların başvuru şikayeti, etyoloji ve diyabet varlığı dağılımları	28
Tablo 4.4.	Cinsiyete göre sitokeratin düzeyleri	29
Tablo 4.5.	Kadın cinsiyette hasta ve kontrol grubu sitokeratin düzeyleri	29
Tablo 4.6.	Erkek cinsiyette hasta ve kontrol grubu sitokeratin düzeyleri.	30
Tablo 4.7.	Kr. Pankreatit hastalarında Amilaz yüksek/düşük olma durumuna gore parametrelerin karşılaştırılması..	30
Tablo 4.8.	Kr. Pankreatit hastalarında Lipaz yüksek/düşük olma durumuna gore parametrelerin karşılaştırılması.	31
Tablo 4.9.	Kr. Pankreatit hastalarında sedimentasyon yüksek/düşük olma durumuna gore parametrelerin karşılaştırılması.	32
Tablo 4.10.	Kr. Pankreatit hastalarında CRP yüksek/düşük olma durumuna gore parametrelerin karşılaştırılması.	33
Tablo 4.11.	Kr. Pankreatit hastalarında Diyabet varlığına gore parametrelerin karşılaştırılması.	34
Tablo 4.12.	Kr. Pankreatit hastalarında komplikasyon varlığına gore parametrelerin karşılaştırılması..	35

1. GİRİŞ

Kronik pankreatit (KP), endokrin ve ekzokrin fonksiyonel bozukluk ile giden, pankreasta kalıcı yıkım, fibrozis, fonksiyon bozukluğu oluşturan morfolojik değişikliklerle karakterize inflamatuvar bir durumdur. (1). Dünyada KP insidansı 1,6 ile 23/ 100000 arasında değişmektedir.(2)Erken dönemde sindirim ve emilim gibi ekzokrin fonksiyonlar bozulurken, geç dönemde kan şekeri düzensizliği gibi endokrin fonksiyonlar bozulur.(3)KP etyolojisinde toksik-metabolik, genetik, oto-immün, tekrarlayan akut pankreatit atakları, obstrüktif faktörler rol alır.(1,4) Ayrıca birçok çalışma pankreas parankim harabiyetinde apoptozisin rol oynadığını göstermiştir.(5) Apoptozis embriyogenezis sırasında istenmeyen dokunun yok edilmesini ve yaşam boyunca fonksiyonunu kaybetmiş, hasarlanmış, yaşlanmış, hücrelerin komşu hücrelere zarar verilmeden yok edilmesini sağlayan, genetik kontrollü programlanmış fizyolojik hücre ölümüdür.(6)

Sitokeratinler epitelyal hücre iskeletini yapan ara filamentlerdir. Hücrede şekil ve bütünlüğü koruduğu gibi motilite, hücre-hücre etkileşimi gibi hücresel olayları da sağlar. (7)Yapılan çeşitli çalışmalarda apoptozis sırasında sitokeratinlerin (CK) önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir.(8) Sitokeratinler üretildekları yer, yapı ve fonksiyonlarına göre çeşitli alt gruplara sınıflandırılmıştır. Sitokeratin 18, embriyogeneziste üretilen ilk sitokeratindir. Mesane epiteli, ince barsak ve kolon mukozası, hepatosit, ekrin ter bezleri, follop tüpü, pankreas asiner hücresi, serviks ve endometriumdan sentezlenir(9). Apoptoziste rol oynadıkları gösterilmiştir (8,9)

Bizim de bu çalışmadaki amacımız kronik pankreatit patogenezinde rol oynayan apoptozisin, apoptozisin serum belirteçlerinden biri CK18 düzeyi ile arasında ilişki olup olmadığını değerlendirerek, CK18 in kronik pankreatit tanı ve takibinde bir marker olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek ve ilişki saptanırsa geliştirilebilecek tedavi metotlarına yol göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Pankreatit

Kronik pankreatit, endokrin ve ekzokrin fonksiyonel bozukluk ile giden, pankreasta kalıcı yıkım, fibrozis, fonksiyon bozukluğu oluşturan morfolojik değişiklikler ile karakterize inflamatuvar bir durumdur. (1)

2.1.1 Epidemiyoloji

Otopsi çalışmalarında pankreatik fibrozis oranı %0.04 ile %5 arasındadır.(10) Dünyada KP insidansı 1,6 ile 23/ 100000 arasında değişmektedir.(11)İnsidans 45-54 yaşında pik yapar ve KP li olgularda mortalite oranı %30-40 dır (12).

2.1.2 Etyoloji

Alkol kullanımı

Gelişmiş ülkelerde KP in % 70 i uzun süreli alkol kullanımı ile ilgilidir. KP oluşumu, tüketilen alkolün miktarı ve zamanıyla paralellik göstermektedir. Birçok olguda en az 5 yıl boyunca 150 g / gün tüketim vardır.(10) Etanolun dijestif enzim aktifleşmesinde rol oynadığı düşünülür.(13)Buna rağmen sadece alkol tüketimi KP oluşması için tek faktör değildir. Yüksek miktarda alkol tüketenlerin sadece %10’unda pankreatik hastalık oluşumu görülmüştür. (14,15)

Sigara

KP de sigara kullanımı doz bağımlı bir risk faktörüdür. (16) Sigara bikarbonat sekresyonunu, tripsin inhibitör kapasitesini ve alfa-1 antitripsin düzeyini azaltır. (17)

Tropikal Pankreatit

Hindistan, Afrika ve Güney Amerika gibi dünyanın çeşitli bölgelerinde endemiktir. Genellikle çocuk ve genç yetişkinleri etkiler, 40 yaş sonrası nadirdir. Karın ağrısı ataklarıyla başlayıp, endokrin ve ekzokrin yetersizliğe neden olur. Nedeni tam bilinmemekle birlikte, etyolojide nutrisyonel faktörler önemlidir. (18)

İdiopatik Pankreatit

KP hastalarının % 10-30'unun nedenidir. Erken ve geç başlangıçlı tipleri bulunur. Erken başlangıçlı tipte 2.dekatta karın ağrısı, geç başlangıçlı tipte, 5. dekatta hafif karın ağrısı ve pankreatik yetmezlik oluşur. Olası nedenler arasında gizli alkol kullanımı, bilinmeyen genetik nedenler sayılabilir. (10)

Kistik Fibrozis Geninde Mutasyon

Kistik fibrozis, otozomal resesif kalıtım gösteren tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bronşektazi ve pankreas yetmezliği ile karakterize bir hastalıktır. 7.Kromozomdaki kistik fibroz transmembran kondüktans regülatörü genin (CFTR) deki mutasyona bağlı oluşur(19).Bu gen tarafından kodlanan protein, epitel hücre zarından su ve elektrolit taşınmasını

sağlayan siklik AMP ile düzenlenen bir klorid kanalıdır.(10).Kistik fibrozisli, hastada protein yapısında bozukluk nedeniyle oluşan sekresyon, koyu ve yapışkandır. Kanal lümeninde biriken sekresyonlar, obstrüksiyona ve kanalda genişlemeye neden olur. Biriken sekresyonların taşıdığı proteolitik enzimler ile pankreasın kendi dokusuna zarar vermeye başlar ve pankreasta fibrozis, atrofi ve yağlanmaya neden olur (20).

Otoimmün Kronik Pankreatit

Sistemik lupus eritematozus, Sjögren Sendromu, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi immunité ile ilişkili hastalıklarla beraber görülebileceği gibi tek başına da görülebilir. Pankreas baş kısmında belirgin olmak üzere pankreasta diffüz şişme ve genişleme görülür. Genişleme pankreas kanserini taklit edebilir ve hastalar obstrüktif sarılık ile başvururlar. Pankreatik biyopside yaygın fibrozis ve lenfoplazmositik infiltrasyon görülür. Antinükleer, antilaktoferrin, antikarbonik anhidraz I -II gibi otoantikor yüksekliği ve hipergamaglobulinemi vardır. Özellikle IgG4 düzeylerinde belirgin yükselme görülür.(10,21).

Toksik-Metabolik hastalıklar

Hiperparatiroidizm, hiperkalsemi, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, ilaçlar (10) KP nedeni olabilir.

Genetik Bozukluklar

Otozomal Dominant Herediter Pankreatit:

Nadir görülen, otozomal dominant kalıtılan % 80 penetrans gösteren bir hastalıktır.

Tripsinojen genindeki mutasyona bağlı oluşur. Çocukluk çağında başlayan pankreatik ağrı atakları ile kendini gösterir(10).

SPINK1 Mutasyonları: Serin proteaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK1)geni aktif tripsin salgısını inhibe ederek asiner hücrelerin aktif tripsine karşı savunma hattı oluşturmasını sağlar(10).

Duktal Obstrüksiyon

Pankreatik kanalda gelişen intralobuler fibrozis, kist, tıkaçlar, kalsifikasyonlar, pankreatik kanalı tıkayan pankreas adenokarsinomu, nöroendokrin tümörler ve intrapapiller müsinöz tümörler, oddi disfonksiyonu ve pankreas divisum kanal içi hipertansiyonu artırır. İnterlobüler hipertansiyon fibrogenesis, glandüler hasar ve ağrı patogenezinde rol oynar(10).

Diğer Nedenler

Travmatik striktür, girişimsel işleme bağlı oluşan striktür, akut pankreatit sonrası striktür, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, radyoterapi,

hiperlipidemi, safra kesesi taşları da pankreatik kanal obstrüksiyonu ve pankreatik fibrozis yaparak kronik pankreatit oluşturabilir.(10)

2.1.3 Patogenez

Kronik pankreatitin patogenezi net değildir. Son 3 dekadta ileri sürülen hipotezler şunlardır.(10)

Oksidatif stres teorisi

Braganza ve arkadaşlarının çalışmasında, pankreatik hastalıklarda esas nedenin oksidaz enziminin aşırı aktivitesi olduğu düşünülmüştür.(22) Oksitkenmiş ürünler peroksidasyon ile hücre membranında hasar oluşturur.(23) Antioksidan tedavi kp de ağrı tedavisinde kullanılmıştır.(24)Yüksek doz antioksidan tedavisinin bir sıçan modelinde fibrozu önlediği gösterilmiştir.(25)

Toksik metabolik teori

Bordalo ve arkadaşları, alkolün asiner hücrelere, hücre metabolizmasını değiştirerek direk toksik etkiye bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu metabolik etki asiner hücrelerde lipid birikimine, yağlı dejenerasyona, hücresel nekroza ve nihai olarak fibrozise sebep olur.(10)

Duktal obstrüksiyon teorisi:

Bu teoriye göre alkol, ekzokrin salgıları değiştirerek pankreatik kanalda protein plakları ve taş oluşturur. Taş ve plaklar ile epitelin teması, skar oluşumuna neden olur. Skar oluşumu sonrası obstrüksiyon, staz ve daha fazla taş oluşur.

Alkolün yanısıra, pankreatik taş peptidi (PSP), litostatin ve GP-2 de taş oluşumuna katkıda bulunur.(10)

Nekroz- fibrozis teorisi

Akut pankreatit ataklarında oluşan inflamasyon ve nekroz, peritübüler alanlarda skar dokusu oluşturur. Skar dokusu, duktuslarda obstrüksiyon ve taş oluşturur. Obstrüksiyon ise atrofi ve fibroz oluşumuna neden olur. (26)

Primer kanal hipotezi:

Cavallini bu hipotezde kanal epiteline karşı patojenik faktörün, immunolojik bir atak olduğunu öne sürmüştür. Kp li hastalarda duktal epitel içinde karbonik anhidraz I ve II için antikorlar gösterilmiştir. Bu immunolojik durumun kanalda inflamasyon ve skar oluşumuna neden olduğu düşünülür.(10)

SAPE (Sentinel Acute Pancreatitis Event) hipotezi:

Whitcomb ve Schneider KP de fibrozis patogenezi için ilginç bir hipotez önermiştir.

Özetlenecek olursa bu hipotez:

1- Pankreatik asiner hücreler toksik-metabolik durum ve oksidatif strese yanıt olarak spesifik sitokinler üretirler. Fakat fibrozis hemen oluşmaz. Çünkü stellat hücreler henüz periasiner alanda değildir.

2-Akut pankreatit atağı, büyük bir inflamatuvar yanıt oluşturur. Bu yanıt, geç faz anti-inflamatuvar sitokinler mononükleer çekirdekler tarafından TGF-β1

sitokinlerin salgılanmasına neden olur. Bu sitokinler stellat hücrelerin periasiner alana geçmesini sağlar.

3-Devam eden oksidatif stres, alkol ve tekrarlayan akut pankreatit atakları pankreatik stellat hücreler tarafından kollojen sentezlenmesine ve fibrozis oluşumuna neden olur. (10)

2.1.4 Klinik Özellikler

Karın ağrısı

Karın ağrısı KP hastalarının %50-80'in de bildirilmiştir.(10) KP li hastalarda iş kaybına, depresyon ve narkotik bağımlılığına neden olan en önemli semptomdur.

Karın ağrısı, kronik pankreatitin dominant klinik özelliğidir. Karın ağrısı genellikle yemek sonrası oluşur ve epigastriumdan başlayıp sırta doğru yayılır. Öne eğilmekle hafifler.

Ağrı perinöral irritasyona, pankreatik kanalın genişlemesine, psödokist olup olmamasına bağlı olabilir.(27,28)

Pankreatik Yetmezlik(steatore ve maldigesyon)

Klinik olarak protein ve yağ emilim bozukluğu, pankreatik fonksiyonların %90'ı bozulmadan görülmez. Yağ ve proteinin sindirimi için pankreatik enzim ve bikarbonat üretimi gerekir. Aşık steatore KP hastalarının % 30 'unda görülmektedir. Yağ emilim bozukluğu genellikle protein malabsorbsiyonundan daha erken gerçekleşir. Altta yatan etyolojiye bağlı olarak sindirim bozukluğu gelişmesi KP tanısı aldıktan sonra 5.6 ile 26 yıl arasında süre almaktadır (10).

Pankreatik Diyabet

Glukoz intoleransı erken görülebilmesine rağmen aşikar diyabetes mellitus hastalığın geç dönemlerine kadar bile görülmeyebilir. Distal pankreatektomili, kalsifik pankreatitli ve tip 1-2 diyabetes mellitus aile hikayesi olan hastalarda daha sık pankreatik diyabet gelişimi görülür. Patogenez insülin üretim eksikliğinden kaynaklanır. Bu hastalarda glukagon eksikliği, olması nedeni ile insülin doz aşımında ciddi hipoglisemi oluşur. (10)

Kilo Kaybı

Steatoreye, sitofobiye, mide bulantısı ve kusmaya bağlı olabilir. Çoğu durumda hasta daha fazla yiyerek kayıtelafi edebilir. Ciddi kilo kayıpları mide çıkışı tıkanıklığı, fibrozis gibi komplikasyon yada pankreas kanseri gibi bir durumun ortaya çıktığını gösterebilir. (10)

2.1.5 Tanı

KP de pankreatik kalsifikasyon, steatore ve diyabetes mellitusun hep beraber olması ilerlemiş hastalıkta mümkündür. Başlangıç dönemindeki hastada tanı koymak zordur ve bir özgül bir yöntem tanımlanmamıştır.(29).

Laboratuvar Testleri:

Kronik pankreatite özgü biyokimyasal bir değer yoktur. Atak anında amilaz ve lipaz düzeyi hafif yükselmiş olabilmekle beraber normal de olabilir.

Fibrozis ilerledikçe amilaz ve lipaz düzeyi azalır. Tam kan sayımı ve serum elektrolitleri normal olabilir. Safra kanalı tıkanıklığı gelişmesi durumunda bilirubin,alkalen fosfataz artabilir. Otoimmün pankreatitli hastada sedimentasyon, serum IgG4, anti nükleer antikor, anti-düz kas antikorlarında yükselme görülebilir.(30)

Fekal elastaz ölçümü, pankreatik ekzokrin disfonksiyonun değerlendirilmesinde yardımcıdır. Özellikle pankreatik yetmezliğin erken fazında yapılan fekal elastaz ölçümü, pankreatik fonksiyon testleri arasında en sensitif ve spesifik olanıdır.(30)

72 saatlik kantitatif dışkı yağ ölçümü: Gaytada yağ miktarının 7 gr/günden fazla bulunması malabsorbsiyonu, 10 gr/günden fazla bulunması steatoreyi düşündürür. (30)

Sekretin veya kolesistokinin stimülasyon testi: Pankreas fonksiyon testleri içinde en duyarlı testtir (%90-95) fakat sık kullanılmaz. (28,31)

Bentiromide testi: Bentiromide kimotripsin tarafından parçalanarak p-aminobenzoik asidin (PABA) ortaya çıkar. Altı saatlik idrarda ölçülen PABA'nın verilen değerin %60'ından az bulunması pankreas yetmezliğini düşündürür. (28,31)

Görüntüleme yöntemleri:

Düz karın grafisi, pankreatik kalsifikasyonu göstermede kullanılmasına rağmen spesifite ve duyarlılık % 30 ila % 70 arasında değişiklik gösterir.

Transabdominal ultrasonografi pankreas parankimal ve duktal özelliklerini gösterebilen noninvaziv, ucuz bir testtir. Duyarlılığı

% 60-70, özgüllüğü % 80-90 arasında değişiklik gösterir. Bilgisayarlı tomografi glandüler atrofi, kalsifikasyon, kanal dilatasyonunu iyi gösterir ve duyarlılığı % 74-90, özgüllüğü % 84-100 arasındadır. Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi(MRCP) ile hem duktal hem parankimal yapı değerlendirilebilir. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP),pankreas duktal anatomisini en iyi gösteren tetkiktir. Dilatasyonlar, kistik yapılar, darlıklar, taşlar görüntülenir ve sitoloji için materyal de alınabilir. (10)Endoskopik ultrasonografinin (EUS), KP tanısında, tedavisinde ve evrelemesinde rolü giderek artmaktadır. ERCP ye göre daha az invazivdir fakat tecrübeli biri tarafından yapılması gerektir. Kronik pankreatit tanısında ERCP ile yapılan bir çok karşılaştırmalı çalışmada benzer etkinlikte veya daha üstün bulunmuştur.(32)Karakan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biliyer mikrolitiasiste EUS kese ve koledoka yakın komşuluk yoluyla alınan yüksek rezolüsyonlu görüntüler sayesinde manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve transabdominal ultrasonografi (USG)'ye üstün olarak saptanmıştır(33).

Genetik Testler

Kistik fibrozis ile ilişkili CFTR, tripsin inhibitörünü kodlayan SPINK-1 geni bakılabilir.(10)

2.1.6 Tedavi

Tedavide amaç: Ağrı kontrolü ve komplikasyonların engellenmesi, endokrin-ekzokrin fonksiyonların devamı, sosyal destek ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır.(34)

Ağrının Tedavisi

Karın ağrısı, KP li hastaların en önemli semptomudur.

Tedavide:

A-Yaşam tarzı değişikliği: Tedavi başarısı için çok önemlidir. Alkol ve sigara kullanılmamalıdır.(35)

B-Analjezik Tedavi: İlk olarak, asetaminofen ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar denenmelidir. Bağımlılık riskinden dolayı narkotik analjezikler gerekli olmadıkça tercih edilmemelidir.(10)

Pankreatik Enzim Desteği

Oral uygulanan enzimlerin ana etkisi pankreatik ekzokrin sekresyonu feedback ile inhibe etmektir. KP li hastalarda asiner hücrede hasar olduğundan dolayı tripsin sekresyonu bozulur ve CCK-releasing peptid denatürasyonu azalır. CCK'nin artışı pankreatik enzim sekresyon artışı yaparak ağrıya sebep olur. Pankreatik enzimler oral alındığında CCK-releasing peptid denatüre olur ve CCK salgısı azalır. (36)

Oktreotide: Sentetik somatostatin analogudur ve pankreas sekresyonunu ve CCK düzeyini azaltır. Pankreatik kanal çıkış darlığında oluşan kanal basıncını negatif feedback inhibisyonla azaltır. (37)

Antioksidan Tedavi:

Bhardwaj ve arkadaşları KP'li hastalarda bazı besinlerin (Vitamin E, riboflavin, magnezyum, bakır, manganez ve sülfür) alımında azalma olduğunu söylemişlerdir. Bu besinlerin eksikliği oksidatif stres artışına neden olabilir. Kronik pankreatitli hasta grupları karşılaştırıldığında, KP li grupta plazma selenyum, vitamin A ve E, beta karoten, ksantin daha az bulunmuştur.(38)

Endoskopik Tedaviler:

Bu tedavideki amaç pankreatik kanal obstrüksiyonunun kaldırılması, duktal basıncın azaltılması, sıvı drenajının sağlanması ve ağrının azaltılmasıdır. ERCP ile kanaldaki striktürler, taşlar, psodokistler, fistüller ve safra yolu striktürleri tedavi edilebilir. (10)

ESWL(Extracorporeal Shock-Wave Litotripsy) ile pankreatik kanaldaki taşlar parçalanabilir.(10)

Sinir Blokajı:

Endoskopik ultrasonografi ile çölyak gangliyon blokajı yapılabilir. İnvaziv bir işlem olması ve kısa bir süre yarar gösterdiği için bu yöntem diğer tıbbi tedavilerle fayda görmemiş olgular için yapılmalıdır.(39)

Cerrahi Tedavi:

Medikal ve endoskopik tedaviden fayda görmemiş hastalarda, obstruksiyon durumlarında, malignite şüphesinde uygulanabilir. (40)

Lateral pankreatikojejunostomi (Puestow ameliyatı) ile ağrı azalma sağlanabilir. Rezekтив ameliyatlarda pankreatikoduodenektomi (whipple ameliyatı) distal yada total pankreatektomi yapılmaktadır.(41)

Steatore Tedavisi

Pankreatik lipaz düzeyi %10 'un altına düşene kadar steatore(yağ malabsorpsiyonu), görülmez.

Steatore tanısı, fekal yağ atılımının 6 gr/günden çok olması, kilo kaybı ve şişkinlik ile konur. Dışkıdaki yağ miktarı 15 gr/günden çok olan, kilo kaybı olan ve steatore ile ilişkili semptomları olan hastalara, lipaz desteği verilmelidir.(42)

2.1.7 Kronik Pankreatit Komplikasyonları

Psödokist

Psödokist, akut ve kronik pankreatitte inflamasyon sonucu oluşan duvar epiteli içermeyen pankreas sekresyonlarından zengin sıvı kolleksiyonlarıdır. Transabdominal ultrasonografi yada bilgisayarlı tomografiyle tanı konulabilir. Daha çok pankreasın gövde ve kuyruk kesiminde gelişir. Klinik tablosu akut pankreatitten birkaç hafta sonra yada bilinen kronik pankreatit tanısı olan hastalarda gelişen karın ağrısıdır. Çoğu destek tedavisi ile geriler, semptomatik olanlar malignite şüphesi olanlar drene edilir.(10)

Safra Kanalı, Gastrik, Duodenal Obstrüksiyon

Nadir komplikasyonlardır. Anatomik yakınlık nedeni ile oluşur. Artan karın ağrısı, kusma ve oral alımı tolere edememe ile başvururlar. Malignite şüphesinde cerrahi tedavi gerekir.

Pankreatik kanser

KP pankreas kanseri için risk faktörüdür. 20 yıl izlenen KP li hastaların % 4 ünde pankreas kanseri gelişmiştir.(10) Akut karın ağrısı, kilo kaybı veya fonksiyonel kötüleşme durumunda şüphe edilmelidir.(10)

Splenik Ven Trombozu

Kronik pankreatitli hastalarda %45 oranında splenik ven trombozu görülebilir ama çoğu asemptomatiktir. Morbidite mide varis kanamalarına bağlıdır. Bu durumda splenektomi tercih edilebilir.(10)

Psödoanevrizma

Splenik arter etrafında oluşan inflamasyon ve nekroza bağlı oluşur. Hemobili yada periton içi kanama yapabilir. Kanama durumunda mortalite riski %40-60 arasındadır.(10)

2.2Apoptozis

Apoptoz embriyogenezis sırasında istenmeyen dokunun ve yaşam boyunca fonksiyonunu kaybetmiş, hasarlanmış, yaşlanmış hücrelerin komşu hücrelere zarar verilmeden yok edilmesini sağlayan, genetik kontrollü programlanmış fizyolojik hücre ölümüdür.(5) Hücre çoğalması mitozla belirlenirken, dokuda bulunması gerekli hücrelerde apoptozisle belirlenir(43). Apoptozis ve mitozis normal bir canlıda dengededir. Apoptozisi, nekrozdan ayıran durum fizyolojik olması ve doku homeostazına katkıda bulunmasıdır.(44)

Nekrozda hücreler genişler, mitokondri ve organeller bozulur, plazma zarı yırtılır. Apoptoziste plazma zarı yırtılmaz. Apoptozisin oluşabilmesi için ATP gereklidir. Hücredeki ATP düzeyi, hücrenin apoptozisle mi yada nekrozla mı öleceğine karar verir. ATP kullanılışı mitokondrinin apoptozis için vazgeçilmez olduğunu gösterir. Apoptozis için gerekli olan enerji yoksa hücre nekroz ile ölür. Apoptoziste hücre kendi kendisini aktif olarak öldürür. Bunu da nükleer bozulma ve DNA fragmentasyonu ile yapar.(45). Nekroz patolojik bir uyarıyla oluşabilen bir durum olmasına rağmen, apoptozis fizyolojik yada patolojik bir uyarıyla olabilir.(46)

2.2.1 Apoptoziste Morfolojik Değişiklikler

Apoptoziste ana olay, nükleusun parçalanmasıdır. Normal şartlar altında hücre birbirini takip eden 7 kırılmayı onarıken, apoptozis durumunda 30×10^5 kırılma oluşur ve hücre tarafından onarılamaz. Apoptozisin erken fazında hücre yüzeyel yapılarını kaybeder ve büzülüp küçülmeye başlar ve plazma zarında

tomurcuklanmalar oluşur. Daha sonra hücre, sitoplazmayla çevrili kromatin parçalarından oluşmuş apoptotik cisimlere parçalanır ve en sonunda apoptotik hücre makrofajlar tarafından tanınır, fagositoza uğrar. Apoptozise uğrayacak hücreler, plazma zarındaki değişikliklerle tanınır. Hücre zarının iç kısmındaki fosfatidil serin, aminofosfolipid transferaz sayesinde zarın dış kısmına geçer. (phosphatidylserine translocation). Fagositik hücre reseptörleri fosfatidil serine bağlanıp, fagositozu başlatır.(47)

Diğer ölüm türü olan nekroz hipoksi, mekanik hasar, hipo-hipertermi, kompleman uyarılması, UV ışık gibi hücre dışı oluşan zararlı uyaranlar sonucu meydana gelen patolojik istemsiz bir olaydır. Hücre zarı lipidlerinin oksidasyonu hücre içeriği boşalır, inflamatuvar bir yanıt oluşur.(45)

2.2.2 Apoptozis Mekanizması

Apoptotik Ölümünün Basamakları

- 1-Apoptozisin uyarılması
- 2- Hücre içi proteazların (kaspazların) aktifleşmesi
- 3-Morfolojik ve biyokimyasal değişimlerin olması ve fagositoz

Apoptozisin Uyarılması (Sinyal Üretici Kaynaklar)

Apoptozis oluşması için genetik mekanizmayı aktifleştirecek hücre içi veya dışı kaynaklı bir uyaran olmalıdır.(48).

Hücre Dışı Kaynaklı Uyaranlar

1-Büyüme Faktörleri: Hücreler diğer hücreler ve ekstrasellüler matriks kaynaklı büyüme uyarılarına ihtiyaç gösterir. Bu uyarılar bozursa hücre apoptozise gider. (48)

2-Ölüm Reseptör Aktivasyonu (Reseptör-Ligand Etkileşimi):Bazı sitokinler hücre zarındaki reseptöre tutunarak apoptozisi başlatan sinyal üretir. Bu sitokinler içinde majör rol oynayan grup “Tümör Nekrozis Faktör Reseptör (TNFR)” grubudur. Bunların da en önemlileri Fas ve TNRF1’dir. (48).

a)Fas-Fas Ligand Kaynaklı Apoptozis: Fas ligand Fas reseptörüne bağlanır ve FADD’la (Fas adapter protein with a death domain) birleşir. Bu birleşme prokaspaz 8’in aktifleşmesine neden olur ve apoptozis başlar. (49).

b) Tümör Nekrozis Faktör (TNF) Kaynaklı Apoptozis: TNF TNF reseptörü olan TRADD’la (TNFR adapter protein with a death domain) birleşir ve prokaspaz 8 aktive olur. (48)

c) Sitotoksik T Lenfosit Kaynaklı Apoptozis: Sitotoksik T lenfosit (CTL) infekte hücrenin yüzeyindeki yabancı antijeni tanır ve Fas ligand oluşur. CTL’ler granzim B ve perforin adlı apoptozis oluşturan proteinler içerir. Perforin, hedef hücre zarında por oluşturarak, hedef hücre sitoplazmasına granzim B salgılar. Granzim B de hedef hücrede kaspazları aktifleştirerek apoptozisi başlatır.(48)

d) Diğer Kaynaklara Bağlı Apoptozis: Hipoksi, radyasyon, ilaçlar, hipo-hipertermi, ultraviyole ışınlar DNA hasarı yaparak apoptozisi başlatırlar.(48)

Hücre İçinden Kaynaklanan Sinyaller:

DNA hasarı, hücre içi pH'da azalma, metabolik bozukluklar, hücre siklus bozuklukları, hücre içi Ca^{2+} seviyesinde yükselme gibi değişiklikler ile hücreyi apoptozise götüren hücre ölüm sinyallerini aktifleştirebilirler.(50).

Hücre İçi Proteazların Aktivasyonu

İç ve dış sinyaller hücredeki kaspaz adı verilen proteazları aktive eder. Ölüm sinyalleri mitokondrideki apoptozisi başlatan kaspazları aktive eder.(48). Mitokondrinin dış membranında geçirgenlik artar. Geçirgenlik artınca sitokrom C sitozole çıkar. Sitokrom C sitoplazmada kaspaz 9 ve ATP ile birleşir ve apoptozom oluşur. Apoptozom kaspaz 3'ü aktive eder ve apoptozis başlar. (50)

Apoptozise uğramış hücreler parankim hücreleri ve fagositler tarafından fagosit edilib ortamdan temizlenir. (48)

2.2.3 Apoptozisi Gösterme Yöntemleri

1. Morfolojik görüntüleme yöntemleri: Apoptozisin değişik dönemlerinde apoptotik olayı göstermek için (51)

a) Işık Mikroskobu

b) Floresan Mikroskobu

c) Elektron Mikroskopi: Apoptozis gösteriminde altın standart olarak düşünülür.

d)Faz Kontrast Mikroskobu kullanılabilir.

2. Histokimyasal yöntemler

Anneksin V yöntemi: Hücre membran lipidlerinden biri olan fosfatidil serin, apoptozis olursa özel boyalarla Anneksin V ile görünür hale gelir.(52)

Bcl-2, bax ve kaspaz 3 yöntemi: Bax, bcl-2 ve anti-kaspaz antikorları kullanılarak yapılır.

TUNEL yöntemi (the terminal deoxynucleotidyl transferase-dUTP nick end labeling): Terminal deoksiribonükleotid transferaz (TdT)'ın DNA kırıklarına bağlanması ile kırık varlığının ışık mikroskopunda gösterilmesiyle apoptotik hücrenin tanınması sağlanır.(53)

M30 yöntemi: M30 yönteminde apoptotik epitelial hücrede kaspaz aktivitesiyle kırılan sitokeratin 18'in kırılmış formuna has antikorlar saptanarak gösterilir.

3. Biokimyasal yöntemler

Agaroz jel elektroforezi: DNA parçalarının agaroz jelde yürütülmesiyle apoptozis gösterilir. (54)

Western Blot Yöntemi: İstenilen bir proteine karşı antikor kullanımına dayanır. Apoptozise özgü bcl-2, kaspaz-3 gibi preteinler ölçülerek yapılır.(55)

Akım sitometri (flow cytometry) Yöntemi: İşaretli antikor yardımıyla apoptozda artan hücre proteininin gösterilmesine dayanır. (56).

4.İmünolojik Yöntemler:

1. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay):

ELISA yönteminde, antijen-antikor kompleksi, işaretli antiglobulinin eklenmesinden sonra substratın eklenmesiyle oluşan rengin izlenmesi esasına dayanır.(57) DNA fragmentasyonları ve M30 düzeyleri ölçülebilir.(51,52)

2. Fluorimetrik Yöntem:

Kültürü yapılmış hücrelerin kaspaz aktivitesinin ölçümünde kullanılır (51).

2.3. Sitokeratinler

Sitokeratinler epitelyal hücre iskeletini yapan ara filamentlerdir. Hücrelerin şekil ve bütünlüğünü koruduğu gibi motilite, hücre-hücre etkileşimi gibi hücreyel olayları da sağlar.(7) CK'ler, en çok basit, keratinize olmayan epitelden sentezlenir.(58)

Sekans homologilerine göre sitokeratinler;

Tip1 sitokeratinler: CK 9-23 (40-50 kDa, asidik proteinler)

Tip2 sitokeratinler: CK 1-8 (53-68 kDa, nötralden bazik protein komponentlerine kadar) şeklinde 2 ye ayrılır.(59)

2.3.1. Sitokeratin ve Apoptozis

Son çalışmalarda apoptozis sırasında CK'lerin önemli rol oynadıkları görülmüştür.(8) M30 antijen olarak da adlandırılan sitokeratin, kaspazla parçalanmış sitokeratin 18'dir. Kaspazlar, inaktif şekilde sitoplazmada bulunan ve

proteazlar diye isimlendirilen enzim gruplarıdır. Apoptozisde apoptotik biyokimyasal ve morfolojik değişimi sağlayan enzimlerdir. Kaspazların önemli substratlarından birisi de CK18'dir. CK18 apoptozis sırasında yeni bir epitop oluşturacak şekilde apoptoze özgü bir pozisyonda kırılır. Bu kırılma sonucu meydana gelen antijene kaspazla-kırılmış CK18 ya da M30 antijeni denir. M30 antijeni membran bütünlüğünün bozulmasıyla seruma çıkar ve ELISA ile rahatlıkla tespit edilir.(60)

2.3.2. Sitokeratin 18

CK18, embriogenezde üretilen ilk sitokeratindir. Mesane epitel, ince barsak ve kolon mukozası, hepatosit, ekrin ter bezleri, follop tüpü, pankreas asiner hücresi, serviks ve endometriumdan sentezlenir (9).Çalışmalarda “kaspazlar tarafından kesilmiş CK18 / total CK18” oranının hücrenin apoptoza mı yada nekroza mı gideceğini gösteren bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. Sitokeratin apoptozis ve proliferasyon olan hücrelerce sentezlenir. Total CK18(kaspazlarla kırılmamış sitokeratin M65 antijeni), proliferasyon olan hücrede üretilir ve nekroz durumunda hücre zarı bozulduğundan seruma salınır. Kırılmış CK18 yalnız apoptozis sonucu ölen hücrede, total CK18'in kaspazlarla kırılması sonucu oluşur. Dive ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, patogenezinde nekrotik hücre ölümünün rol oynadığı pankreas kanserli hastalarda, kanserli dokuda nekrozis hemotoksilen eozin ile gösterilmiş ve bu hastalarda kırılmamış sitokeratin 18(M65) düzeyi yüksek bulunmuştur.(61) Özetlersek total CK18, hücrenin nekrozis, kırılmış CK18 ise apoptozisle ölümü sonrası oluşur. Apoptozis sırasında CK18, kaspazlar tarafından aspartat 238 ve 396 noktasından kırılır. M30

antikoru, sadece apoptotik hücre ölümünde oluşan kırılmış sitokeratin 18 fragmanını yani M30 antijenini tanıyarak, kırılmış sitokeratinlerin apoptozis belirteci olarak kullanılmasını sağlar. (62)

2.3.4 Kronik Pankreatit ve Apoptozis

Kronik pankreatitte asiner hücre ölümü, hem nekroz hem de apoptozis ile gerçekleşir.(63) Birçok insan ve hayvan çalışmasında pankreatit oluşumunda programlanmış hücre ölümünün rolü gösterilmiştir.(63). Hashimoto ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı bir çalışmada kronik pankreatit patogenezinde apoptozisin rolü TUNEL yöntemi ve elektron mikroskopu ile gösterilmiştir(64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Araştırmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine Haziran 2014–Eylül 2014 döneminde başvurup, klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle (Magnetik Rezonans Görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi ve Endoskopik Ultrasonografi (Rosemont Kriterlerine göre) kronik pankreatit tanısı alan 35 hasta, hasta grubu olarak ve herhangi bir kronik ve malign hastalığı bulunmayan sigara alkol kullanmayan 35 sağlıklı, kontrol grubu olarak alındı. Gazi Üniversitesi Etik Kurulu’nun onayı alındıktan sonra polikliniğe başvuran hasta ve kontrol grupları bilgilendirilip, onam formu imzalatıldı. Polikliniğe başvuru sırasında rutin kan örneklerinden amilaz, lipaz, sedimentasyon

ve C reaktif protein, tam kan sayımı çalışıldı ve rutin kan alınırken hastadan 5 cc ekstra kan sitokeratin 18 düzeyi çalışılması için alındı. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş, sedimentasyon, c-reaktif protein, hasta grubunun kronik pankreatit etyolojisi, kaç yıldır kronik pankreatit hastası olduğu, özgeçmişte diyabetes mellitus olup olmadığı, varsa kaç yıldır diyabetes mellitus olduğu ve görüntüleme yöntemiyle psödokist gibi pankreasta oluşan komplikasyonun olup oluşmadığı kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan 5'cc'lik kan örnekleri 10 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek ependorf tüplerine konuldu. Sitokeratin-18 çalışılması için -80 °C'de muhafaza edildi.

Tablo 3.1. Kronik Pankreatit Tanısında Rosemont Kriterleri (65)

EUS Kriteri	Kriter
Parankimal Değişiklikler	
Akustik gölge veren hiperekoik odak	Major A
Akustik gölge vermeyen hiperekoik odak	Minör
Bal peteği görünümü veren lobülarite	Major B
Balpeteği görünümü olmaksızın lobülarite	Minör
Kistler	Minör
Çizgilenme	Minör
Duktal Değişiklikler	
Ana pankreatik kanalda taş	Major A
Duktal irregülarite	Minör
Hiperekoik ana pankreatik kanal kenarı	Minör
Görülebilir yan dallar	Minör
Ana pankreatik kanal dilatasyonu	Minör
Bu kriterlere göre	
Kesin kronik pankreatit	Kronik pankreatit telkin eden durumlar
• 2 Major A	1 Major A+ < 3 Minör
• 1 Major A+ 1 Major B	• 1 Major B+ ≥ 3 Minör
• 1 Major A+ ≥ 3 Minör	• ≥ 5 Minör

3.2 Sitokeratin 18 Düzeyinin Ölçümü

Sitokeratin 18 düzeyleri ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile hazır kit (Cusabio Biotech Co. Human Cytokeratin 18 (CK-18) ELISA KIT) kullanılarak analiz edildi. İntra-assay varyasyonu <%10, inter-assay varyasyonu <%15 du. Sonuçlar standart eğrisine göre hesaplanıp ng/mL olarak verildi.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, kesikli değişkenler ise sayı ve yüzdeler olarak verildi. Kategorik veriler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edildi. Çoklu bağımsız değişken analizinde ANOVA kullanıldı. $p<0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı $48,31 \pm 15,32$ yaş, kontrol grubunda $43,63 \pm 9,61$ yaştır hasta ve kontrol grubu yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,13$). Kronik pankreatit hastalarında sitokeratin düzeyi $0,45 \pm 1,40$, kontrol grubunda $0,16 \pm 0,16$ olarak ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,23$). Hasta grubunda amilaz düzeyi $169,4 \pm 159,93$, kontrol grubunda ise $59,15 \pm 22,41$ 'dir ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır ($t=4,025$, $p<0,001$). Hastaların Lipaz düzeyi $113,74 \pm 100,53$, kontrol grubunda $32,05 \pm 16,66$ olarak ölçülmüştür ve hasta grubundaki bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır ($t=4,742$, $p<0,001$). Hasta grubunda sedim $34,08 \pm 20,33$, CRP $19,63 \pm 27,29$ kontrol grubunda ise bu değerler sırası ile $9,28 \pm 3,99$ ve $4,05 \pm 1,34$ olarak ölçülmüştür bu farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$, $p=0,002$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarında bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Kronik Pankreatit (35)	Kontrol (35)		
	Ort $\pm$ S. Sapma	Ort $\pm$ S. Sapma	t	p
Yaş	$48,31 \pm 15,32$	$43,63 \pm 9,61$	1,532	0,13
Sitokeratin	$0,45 \pm 1,40$	$0,16 \pm 0,16$	1,201	0,23
Amilaz	$169,4 \pm 159,93$	$59,15 \pm 22,41$	4,025	<0,001
Lipaz	$113,74 \pm 100,53$	$32,05 \pm 16,66$	4,742	<0,001
Sedim	$34,08 \pm 20,33$	$9,28 \pm 3,99$	7,080	<0,001
CRP	$19,63 \pm 27,29$	$4,05 \pm 1,34$	3.372	0,002

Grupların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; Hasta grubunda %34,3 (12 kişi) kadın, %65,7 (23 kişi) erkek iken, kontrol grubunda ise %54,3 (19 kişi) kadın, %45,7 (16 kişi) erkek olduğu görülmektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Cinsiyet dağılımları

	Kadın		Erkek		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kr. Pankreatit	12	34,3	23	65,7	35	100,0
Kontrol	19	54,3	16	45,7	35	100,0
Toplam	31	44,3	39	55,7	70	100,0

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde %94,3'ünün (33 kişi) karın ağrısı şikayeti ile başvurmuştur. Etyolojiye bakıldığında %68,6'sı (24 kişi) bilinmeyen, %20,0 (7 kişi) etanol, %11,4 'ünün (4 kişi) otoimmün olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların %34,3'ünde diyabet varlığı göze çarpmaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların başvuru şikayeti, etyoloji ve diyabet varlığı dağılımları

Şikayet	Sayı	Yüzde
Karın Ağrısı	33	94,3
Diğer	2	5,7
Etyoloji	35	100,0
Bilinmeyen	24	68,6
Etanol	7	20,0
Otoimmün	4	11,4
Diyabet		
Var	12	34,3
Yok	23	65,7
Toplam	35	100,0
Var	12	34,3

Hastaların amilaz yüksekliği durumuna göre parametreler değerlendirildiğinde amilaz normal olan grubun yaş ortalaması $54,15 \pm 17,44$, yüksek olan grubun ise $44,86 \pm 13,15$ yaş olarak bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,08$). Amilaz normal olan grupta sitokeratin düzeyi $0,80 \pm 2,28$, yüksek olan grupta $0,24 \pm 0,29$ ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,39$). Amilaz normal olan grupta Lipaz düzeyi $61,07 \pm 44,02$, yüksek olan grupta $144,86 \pm 111,91$ ölçülmüştür ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır ($t=3,126$, $p=0,004$). Amilaz normal olan grupta sedim $28,23 \pm 15,61$, CRP $22,11 \pm 33,19$, Yüksek olan grupta sedim $37,54 \pm 22,28$, CRP $18,16 \pm 23,89$ olarak hesaplanmıştır, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,19$, $p=0,68$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Cinsiyete göre sitokeratin düzeyleri

	CINS	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	p
sitokeratin	kadın	31	0,1615	0,17458	0,27
	erkek	39	0,4255	1,33249	

Kadınlarda sitokeratin düzeyi $0,16 \pm 0,17$ iken erkeklerde $0,42 \pm 1,33$ dür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,27$).

Tablo 4.5. Kadın cinsiyette hasta ve kontrol grubu sitokeratin düzeyleri

	Grup	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	p
sitokeratin	kr. pankreatit	12	0,1249	0,01952	0,36
	Kontrol	19	0,1847	0,22159	

Hasta grubunda sitokeratin düzeyi $0,12 \pm 0,19$ iken, kontrol grubunda $0,18 \pm 0,22$ olarak ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,36$).

Tablo 4.6. Erkek cinsiyette hasta ve kontrol grubu sitokeratin düzeyleri.

	Grup	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	p
sitokeratin	kr. pankreatit	23	0,6231	1,72166	
	Kontrol	16	0,1416	0,06907	0,19

Hasta grubunda sitokeratin düzeyi $0,62 \pm 1,72$ iken, kontrol grubunda $0,14 \pm 0,06$ olarak ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,19$).

Tablo 4.7. Kr. Pankreatit hastalarında Amilaz yüksek/düşük olma durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması..

	Amilaz		t	p
	Normal	Yüksek		
	Ort $\pm$ S. Sapma	Ort $\pm$ S. Sapma		
Yaş	54,15 $\pm$ 17,44	44,86 $\pm$ 13,15	1,788	0,08
Sitokeratin	0,80 $\pm$ 2,28	0,24 $\pm$ 0,29	0,882	0,39
Lipaz	61,07 $\pm$ 44,02	144,86 $\pm$ 111,91	3,126	0,004
Sedim	28,23 $\pm$ 15,61	37,54 $\pm$ 22,28	1,324	0,19
CRP	22,11 $\pm$ 33,19	18,16 $\pm$ 23,89	0,409	0,68

Hastaların lipaz yüksekliği durumuna göre parametreler değerlendirildiğinde lipaz normal olan grubun yaş ortalaması $45,62 \pm 16,02$, yüksek olan grubun ise $49,86 \pm 15,14$ yaş olarak bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,44$). Lipaz normal olan grupta sitokeratin düzeyi $0,89 \pm 2,29$, yüksek olan grupta $0,19 \pm 0,10$ ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,29$). Lipaz normal olan grupta amilaz düzeyi $108,15 \pm 100,50$, yüksek olan grupta $214,52 \pm 178,04$ ölçülmüştür ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır ($t=2,224$, $p=0,03$). Lipaz normal olan

grupta sedim $28,23 \pm 15,61$, CRP $14,01 \pm 30,04$, Yüksek olan grupta sedim $38,09 \pm 24,61$, CRP $23,17 \pm 26,29$ olarak hesaplanmıştır, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,17$, $p=0,35$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kr. Pankreatit hastalarında Lipaz yüksek/düşük olma durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması.

	Lipaz		t	p
	Normal	Yüksek		
	Ort $\pm$ S. Sapma	Ort $\pm$ S. Sapma		
Yaş	$45,62 \pm 16,02$	$49,86 \pm 15,14$	0,768	0,44
Sitokeratin	$0,89 \pm 2,29$	$0,19 \pm 0,10$	1,098	0,29
Amilaz	$108,15 \pm 100,50$	$214,52 \pm 178,04$	2,224	0,03
Sedim	$28,07 \pm 9,56$	$38,09 \pm 24,61$	1,397	0,17
CRP	$14,01 \pm 30,04$	$23,17 \pm 26,29$	0,935	0,35

Hastaların sedimentasyon yüksekliği durumuna göre parametreler değerlendirildiğinde sedimentasyon normal olan grubun yaş ortalaması $44,17 \pm 6,27$, yüksek olan grubun ise $49,17 \pm 16,54$ yaş olarak bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,47$). Sedimentasyon normal olan grupta sitokeratin düzeyi $1,56 \pm 3,35$, yüksek olan grupta $0,22 \pm 0,26$ ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,37$). Sedimentasyon normal olan grupta amilaz düzeyi $89,66 \pm 28,30$, yüksek olan grupta $185,89,171,08$ ölçülmüştür ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır ($t=2,846$, $p=0,008$). Sedimentasyon normal olan grupta Lipaz düzeyi $113,50 \pm 86,29$, yüksek olan grupta $113,79 \pm 104,61$ ölçülmüştür ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı değildir ($p=0,99$). Sedimentasyon normal olan grupta, CRP $15,14 \pm 3,32$, Yüksek olan grupta $26,63 \pm 29,13$ olarak hesaplanmıştır, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,15$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kr. Pankreatit hastalarında sedimentasyon yüksek/düşük olma durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması.

	Sedim		t	p
	Normal	Yüksek		
	Ort ± S. Sapma	Ort ± S. Sapma		
Yaş	44,17±6,27	49,17±16,54	0,723	0,47
Sitokeratin	1,56±3,35	0,22±0,26	0,980	0,37
Amilaz	89,66±28,30	185,89,171,08	2,846	0,008
Lipaz	113,50±86,29	113,79±104,61	0,006	0,99
CRP	5,14±3,32	26,63±29,13	1,451	0,15

Hastaların CRP yüksekliği durumuna göre parametreler değerlendirildiğinde CRP normal olan grubun yaş ortalaması 44,92±10,81, yüksek olan grubun ise 50,32±17,38 yaş olarak bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,33). CRP normal olan grupta sitokeratin düzeyi 0,89±2,28, yüksek olan grupta 0,18±0,11 ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,28). CRP normal olan grupta amilaz düzeyi 102,61±43,71, yüksek olan grupta 208,86±189,54 ölçülmüştür ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır (t=2,518, p=0,01). CRP normal olan grupta Lipaz düzeyi 91,92±82,18, yüksek olan grupta 126,63±109,70 ölçülmüştür ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,33). CRP normal olan grupta, Sedimentasyon 24,84±11,05, Yüksek olan grupta 39,54±22,70 olarak hesaplanmıştır, bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlı değildir (t=2,177, p=0,03) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kr. Pankreatit hastalarında CRP yüksek/düşük olma durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması.

	CRP		t	p
	Normal	Yüksek		
	Ort ± S. Sapma	Ort ± S. Sapma		
Yaş	44,92±10,81	50,32±17,38	1,006	0,33
Sitokeratin	0,89±2,28	0,18±0,11	1,116	0,28
Amilaz	102,61±43,71	208,86±189,54	2,518	0,01
Lipaz	91,92±82,18	126,63±109,70	0,987	0,33
Sedim	24,84±11,05	39,54±22,70	2,177	0,03

Hastaların Diyabet durumuna göre parametreler değerlendirildiğinde Diyabet olan grubun yaş ortalaması 55,58±13,85, diyabet olmayan olan grubun ise 44,52±14,94 yaş olarak bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (t=2,129, p=0,04). Diyabet olan grupta sitokeratin düzeyi 1,02±2,35, diyabet olmayan grupta 0,15±0,08 ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,22). Diyabet olan grupta amilaz düzeyi 150,58±187,23, diyabet olmayan grupta 179,21±147,33 ölçülmüştür, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,62). Diyabet olan grupta Lipaz düzeyi 95,50±96,34, diyabet olmayan grupta 123,26±103,45 ölçülmüştür ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,44). Diyabet olan grupta, grupta sedim 31,75±16,39, CRP 17,76±30,43, diyabet olmayan grupta sedim 35,30±22,36, CRP 20,60±26,18 olarak hesaplanmıştır, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,63, p=0,77) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kr. Pankreatit hastalarında Diyabet varlığına göre parametrelerin karşılaştırılması.

	Diyabet		t	p
	Var (12)	Yok (23)		
	Ort $\pm$ S. Sapma	Ort $\pm$ S. Sapma		
Yaş	55,58 $\pm$ 13,85	44,52 $\pm$ 14,94	2,129	0,04
Sitokeratin	1,02 $\pm$ 2,35	0,15 $\pm$ 0,08	1,280	0,22
Amilaz	150,58 $\pm$ 187,23	179,21 $\pm$ 147,33	0,497	0,62
Lipaz	95,50 $\pm$ 96,34	123,26 $\pm$ 103,45	0,771	0,44
Sedim	31,75 $\pm$ 16,39	35,30 $\pm$ 22,36	0,485	0,63
CRP	17,76 $\pm$ 30,43	20,60 $\pm$ 26,18	0,288	0,77

Hastaların komplikasyon durumuna göre parametreler değerlendirildiğinde komplikasyon olan grubun yaş ortalaması 54,00 $\pm$ 16,75, yüksek olan grubun ise 44,05 $\pm$ 12,99 yaş olarak bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,05). Komplikasyon olan grupta sitokeratin düzeyi 0,79 $\pm$ 2,13, yüksek olan grupta 0,19 $\pm$ 0,11 ölçülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,29). Komplikasyon olan grupta amilaz düzeyi 171,00 $\pm$ 174,88, yüksek olan grupta 168,20 $\pm$ 152,41 ölçülmüştür, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,96). Komplikasyon olan grupta Lipaz düzeyi 129,40 $\pm$ 106,84, yüksek olan grupta 102,00 $\pm$ 96,63 ölçülmüştür ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,43). Komplikasyon olan grupta, grupta sedim 35,46 $\pm$ 22,65, CRP 23,67 $\pm$ 32,25, Yüksek olan grupta sedim 33,05 $\pm$ 18,95, CRP 16,60 $\pm$ 23,33 olarak hesaplanmıştır, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,73, p=0,45) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kr. Pankreatit hastalarında komplikasyon varlığına göre parametrelerin karşılaştırılması..

	Komplikasyon		t	p
	Var (15)	Yok (20)		
	Ort ± S. Sapma	Ort ± S. Sapma		
Yaş	54,00±16,75	44,05±12,99	1,981	0,05
Sitokeratin	0,79±2,13	0,19±0,11	1,097	0,29
Amilaz	171,00±174,88	168,20±152,41	0,050	0,96
Lipaz	129,40±106,84	102,00±96,63	0,794	0,43
Sedim	35,46±22,65	33,05±18,95	0,343	0,73
CRP	23,67±32,25	16,60±23,33	0,753	0,45

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sitokeratin 18 pankreas asiner hücresi gibi çeşitli epitelyal dokulardan sentezlenen hücre iskeletini yapan ara filamentlerdir. Sitokeratin 18 in apoptozisle alakalı olarak serum seviyelerinin artmış olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Cummings ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada insan kolon ksenograftı taşıyan ratlarda, auro kinaz inhibitörü ile apoptotik hücre ölümünü indüklemişlerdir. M30 yöntemi ile apoptotik değişiklikleri ölçmüşlerdir ve sitokeratin 18 (M30'in) ilaçla indüklenmiş apoptotik hücre ölümü için iyi bir biyomarkır olduğunu ifade etmişlerdir (66). Şentürk ve arkadaşları başka bir çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda, M30 antijen düzeylerinin hastaneye kabulde, 24 saat ve 48 saat sonra olacak şekilde seri ölçümlerini yapıp, akut miyokart infarktüsli hastalarda bu sitokeratin 18 in, 24 saat sonraki ölçümlerde pik yaptığını ve koroner hastalığın apoptozisle ilişkisini göstermişlerdir. (67). Bir başka çalışmada Kramer ve arkadaşları ekstrasellüler alanda total ve kırılmış CK-18'in oranına bakılmasının hücre ölüm şeklinin nekroz, apoptozis açısından değerlendirilmesinde uygun bir metod olduğunu ifade etmişlerdir. (68) .Yine Papatheodoridis ve arkadaşları 134 kronik hcv enfeksiyonu, 58 nonalkolik karaciğer yağlanması olan hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hcv li ve non alkolik kc yağlanması olan hasta grubunda serum apoptotik kaspaz aktivite, sitokeratin 18 ile ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle nekroinflamasyonda apoptotik yolların aktive olduğu ve sitokeratin 18'in buna bağlı olarak arttığı gösterilmiştir. (69)

Literatürde kronik pankreatit patogenezinde apoptozisin rol oynadığı bir çok insan ve hayvan çalışması mevcuttur.(3,63,70,71,72)

Oleg ve arkadaşları bir review da mitokondriyal fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen apoptozisin kronik pankreatit patofizyolojisinde rol oynadığını göstermişlerdir. (73)Literatürde pankreatik apoptozis TUNEL yöntemi, elektron mikroskobu,M30 yöntemi, anneksin V yöntemi, caspase-3 ve caspase-9 yöntemi ile gösterilmiştir.(52,66,70,72,73) Shi-Bing Su ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlarda diyet ile oluşturulan kronik pankreatit modelinde apoptozis TUNEL metoduyla gösterilmiştir.(72) Lıpi Singh ve arkadaşlarının 25 kronik pankreatitli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kronik panktetitli hastalarda apoptotik mediatörler olan p53, bax, sitokrom C, caspase-3 ve 9 un arttığı ve antiapoptotik olan bcl-2 nin azaldığı böylece kronik pankreatit in başlangıç evresinde ve progresyonunda apoptozisin önemli rolü olduğu gösterilmiştir. (3)Bateman ve arkadaşları tarafından yapılan 6 kronik pankreatitli hasta ve 6 sağlıklı kontrol grubunun yer aldığı bir başka çalışmada da, apoptizis bcl-2, bax ve kaspaz 3 yöntemi ve TUNEL yöntemi (the terminal deoxynucleotidyl transferase-dUTP nick end labeling) ile değerlendirilmiş ve apoptotik indeks kronik pankreatitli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. (71) Claudia ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da 28 rata dibutilin klorid verilerek kronik pankreatit oluşturulmuş, kaspaz 3 yöntemi ve TUNEL yöntemi ile apoptozisin kronik pankreatit patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.(70)

Bu çalışmaların aksine Youssef N ve arkadaşları, alkole bağlı olmayan kanal yıkımı sonucu oluşan 18 kronik pankreatitli(NADDCP) hastadan 14 tanesi

ile, etyolojisi etanole bağlı 10 kronik pankreatitli(ACP) ve etyolojisi obstrüktif nedene bağlı 9 kronik pankreatitli(OCP) hastanın pankreas dokusunu, sağlıklı pankreas dokusuyla karşılaştırdılar. Bu çalışmada apaptozis pankreatik dokunun histopatolojik olarak incelenmesi sonucu dokuda M30 ve TUNEL yöntemleri kullanılarak araştırıldı. NADDCP, ACP, OCP ve normal pankreasta apoptozis açısından anlamlı farklılık saptanmadı .(74)

Çalışmaların büyük bir kısmında kronik pankreatit patogeneğinde apoptozisin rolü olduğu gösterilmesine rağmen tek bir çalışmada pankreatit de apoptozisin rolü gösterilememiştir. Ancak genel olarak kronik pankreatit hastalarında apoptozisin rolü olduğu kabul edilmektedir. (3,62,63,69,70,71,72,73,74)

Kronik pankreatitin yanı sıra çeşitli çalışmalarda akut pankreatitlerde de apoptozisin rolü gösterilmiştir. Kaiser ve arkadaşlarının ratlarda serulein ile oluşturdukları akut pankreatit modellerinde apoptozis gösterilmiştir ve apoptozisin pankreas atrofisine neden olduğu gösterilmiştir.(75) Vlachos S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 150 akut pankreatitli hasta ve 70 kontrol grubu değerlendirilmiş ve M30 yöntemi ile ölçülen apoptozis düzeyleri akut pankreatitli hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(76)

Biz çalışmamızda kronik pankreatit patogeneğinde rol oynayan apoptozisin, apoptozisin serum belirteçlerinden bir tanesi olan sitokeratin 18 (M30 yöntemi) ile arasında ilişki olup olmadığını değerlendirdik. Bu çalışma literatürde kronik pankreatit sitokeratin ilişkisini gösteren ikinci çalışmadır.Bu konuda yapılan ilk çalışmada yukarda bahsedildiği üzere Youssef N ve arkadaşları

tarafından yapılmıştır ve kronik pankreatit patogenezisinde apoptozisin rolü bilinmesine karşın, literatürün aksine pankreas dokusunda bakılan sitokeratin 18 düzeyi sağlam pankreas dokusuna göre anlamlı bulunmamıştır ve dolayısıyla apoptozis ile kronik pankreatit arasında ilişki saptanamamıştır.

Biz yaptığımız çalışmada apoptozis belirteci olan sitokeratin 18 düzeyi ile kronik pankreatit arasında ilişki saptayamadık. Bizim çalışmamızın sonuçları da Youssef N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu bulundu ve literatürün aksine kronik pankreatitte apoptozisin rolünün olmadığını gösterdik. Bizim çalışmamızın prospektif olması ve değerlendirilen çalışmadaki popülasyonun daha büyük olması yönleri ile Youssef N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha değerlidir.

Çalışmamızın zayıf yönleri: Çalışmamız da sitokeratin 18 düzeylerinin kronik pankreatit etyolojisine göre alt gruplara ayrılarak istatistiğinin yapılmasını sağlayacak yeterli sayıda hasta bulunamamıştır. Hastalar anlık olarak değerlendirilmiş olup takibe alınmamıştır. Yine bizim çalışmamızda, sadece serumda sitokeratin 18 çalışılmış olup histopatolojik olarak sitokeratin 18 tayini yapılmamıştır ve apoptozis tek bir markerla gösterilmiş olup diğer apoptotik markerlarla kıyaslama yapılmamıştır.

Öneriler :

1- Sitokeratin 18 düzeyinin dolayısıyla apoptozisin kronik pankreatit ile ilişkisi saptanmamıştır.

2- Sitokeratin 18 kronik pankreatit tanı ve takibinde kullanılmak için uygun bir marker değildir .

3- Klinik pratikte kronik pankreatit tanı ve progresyonu gösterecek yeni markerların gösterilmesi amacıyla ek çalışmalara ihtiyaç vardır

ÖZET

Kronik pankreatitli hastalarda sitokeratin 18 düzeyi tayini

Giriş ve Amaç: Kronik pankreatit (KP), endokrin ve ekzokrin fonksiyonel bozukluk ile giden, pankreasta morfolojik değişikliklerin gözlendiği, kalıcı yıkım, fibrozis, fonksiyon bozukluğu oluşturan inflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezinde inflamasyon , fibrozis , apoptozis rol oynar .Sitokeratinler epitelyal hücre iskeletini yapan ara filamentlerdir.Hücrenin şeklini koruma,motilite ve hücreler arası etkileşim gibi birçok işlevleri vardır. .Sitokeratin 18 mesane epiteli, kolon mukozası, hepatosit, pankreas asiner hücresi gibi çeşitli dokulardan sentezlenir ve apoptozisin belirlenmesinde bir marker olarak rol oynayabildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı kronik pankreatitin sitokeratin 18 düzeyi ile ilişkisi olup olmadığını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Kronik pankreatit tanısı ile izlenen 35 hasta ve sağlıklı 35 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hastaların 12 saat açlık sonrası açlık serum sitokeratin 18 düzeyleri ölçüldü. Kronik pankreatit ve sitokeratin 18 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Kronik pankreatitli hastaların serum sitokeratin 18 düzeyleri $0,45 \pm 1,40$ g/ml, sağlıklı erişkinlerin değerlendirildiği kontrol grubunda ise sitokeratin düzeyi $0,16 \pm 0,16$ ng/mL saptandı. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda sitokeratin 18 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,23)

Tartışma ve Sonuç: Kronik pankreatit patogenezinde apoptozisin rolü bilinmesine karşın biz yaptığımız çalışmada apoptozis belirteci olan sitokeratin 18

düzeyi ile kronik pankreatit arasında ilişki saptayamadık. Sitokeratin 18 in kronik pankreatit tanı ve takibinde kullanılmak için uygun bir marker olmadığını gösterdik. Kronik pankreatit tanı ve progresyonu gösterecek yeni markerların bulunması amacıyla ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Kronik pankreatit apoptozis , sitokeratin 18

SUMMARY

Determination of Levels cytokeratin 18 in chronic pancreatitis

Introduction and aims: Chronic pancreatitis (CP) is a inflammatory disease that leading to morphological changes, , permanent destruction, fibrosis in pancreas with endocrine and exocrine functional impairment. Inflammation, fibrosis and apoptosis plays role in the pathogenesis of the disease. Cytokeratins compose the intermediate filament cytoskeleton of epithelial cells. Cytokeratin functions are maintain cell shape, motility, and cell-cell interactions. Cytokeratin 18 is synthesized bladder epithelium, colonic mucosa, hepatocytes, pancreatic acinar cells of various tissues. Several studies showed that cytokeratin 18 have a role in apoptosis and can be use as a marker of apoptosis. The aim of this study is to determine relationship between chronic pancreatitsn and cytokeratin 18 .

Materials and Methods: 35 chronic pancreatitis patients and 35 healthy volunteers were enrolled for the study. Blood samples for cytokeratin 18 tests were taken after 12 h fasting. Relationship between chronic pancreatin and cytokeratin 18 were evaluated.

Results: The mean levels of cytokeratin 18 were 0.45 ± 1.40 ng / ml in patients with chronic pankreatits and the mean levels of cytokeratin 18 were 0.16 ± 0.16 ng / ml in the control group. There was no statistically association between chronic pancreatits and cytokeratin 18 .

Discussion and Conclution:. The role of apoptosis in the pathogenesis of chronic pankreatitis well known situation but in this study there was no statistically association between chronic pancreatitis and cytokeratin 18 which is

the marker of apoptosis. We showed that cytokeratin is not a reliable marker for the diagnosis and follow up of chronic pancreatitis and additional studies are needed to show new markers for diagnosis and follow up of chronic pancreatitis

Key words: Chronic pancreatitis, apoptosis, cytokeratin 18

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Teoman

Soyadı:Şakalar

Doğum tarihi: 26.03.1985

Doğum yeri: Kahramanmaraş- Elbistan

Uyruğu: TC

Ünvanı: Araştırma Görevlisi

E- mail: drteomansakalar@gmail.com

Mobil telefonu: 05055027078

İş telefonu: 03122025856

1992-2003: İlköğretim-ortaöğretim ve lise eğitimi (Kahramanmaraş)

2003-2009:Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2010-2014: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları uzmanlık eğitimi

Yabancı Dil: İngilizce (orta düzeyde)

KAYNAKLAR

1. Etamad b, whitcomp dc. chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. gastroenterology 2001;120:682-707.
- 2- garg pk, tandon rk. survey on chronic pancreatitis in the asiapacific region. j gastroenterol hepatol 2004;19:998–1004.
- 3- lipi singh¹, dapinder k. bakshi², siddarth majumdar², sunil kumar arora³, rakesh kumar vasishta⁴, and jai dev wigl mitochondrial dysfunction and apoptosis of acinar cells in chronic pancreatitis j gastroenterol 2008; 43:473–483
- 4- whitcomb dc. mechanisms of disease: advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. nat clin pract gastroenterol hepatol 2004;1:46–52.
- 5- Umesh K Bhanot¹ and Peter Moller² Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectatic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis Laboratory Investigation (2009) 89, 489-497
- 6- Thompson CB. Apoptosis. In: Paul WE (eds). Fundamental immunology. Lippincott-Raven Publishers; 1999;107-38.
- 7- Miettinen E. Keratin immunohistochemistry: Update of applications and pitfalls. Pathol Ann, 1993; 28:113-43.
- 8- Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. Clin Biochem 2004; 37:529-540
- 9- Quinlan RA, Schiller DL, Hatzfeld M, et al. Patterns of expression and organization of cytokeratin intermediate filaments. Ann NY Acad Sci, 1985; 455: 282-306.
- 10- Gregory Ginsberg, Nuzhat Ahmad. The clinician's guide to pancreaticobiliary disorders 2006 179-216

- 11- Bornman PC, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Chronic pancreatitis. *BMJ* 2001;322:660–3.
 - 12- Levy, P., Milan, C., Pignon, J.P., et al., Mortality factors associated with chronic pancreatitis. unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients, *Gastroenterology*. 96: 1165- 1172, 1989.
 - 13- Lu Z. Karne S. Kolodecik T. Gorelick FS. Alcohols enhance caerulein-induced zymogen activation in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002 Mar; 282(3): G501-7
 - 14 - Bisceglie AM, Segal I. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics (ed). *J Clin Gastroenterol* 1984;6:199–200.
 - 15-. Gumaste VV. Alcoholic pancreatitis: unraveling the mystery. *Gastroenterology* 1995;108:297–299.
 - 16- Yadav D. Hawes RH. Brand RE. Anderson MA. Money ME. Banks PA. Bishop MD. Baillie J. Sherman DiSario J. Burton FR. Gardner TB. Amann ST. Gelrud A. Lawrence C. Elinoff B. Greer JB. O’Connell M. Barmada MM. Slivka A. Whitcomb DC.; North
- American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009 Jun 8; 169(11): 1035-45
- 17- Chowdhury P, Bone RC, Loria DB, Rayford PL. Effect of cigarette smoke on human serum trypsin inhibitory capacity and antitrypsin concentration. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:177– 179.
 - 18- Owyang C. Chronic Pancreatitis. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, et al, eds. *Textbook of Gastroenterology*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 2061-2090
 - 19- Anderson MP, Rich DP, Gregory RJ, et al. Generation of cAMP-activated chloride channels by expression of CFTR. *Science*. 1991;251:679-682

- 20- Krysa, J., Steger, A. (2007), Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology*, 7: 447-450.
- 21- Anthony S.Fauci,Eugene Braunwald,Dennis L. Kasper, Dan L.Longo, Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition
- 22- Braganza JM. Wickens DG. Cawood P. Dormandy TL. Lipidperoxidation (free-radical- oxidation) products in bile from patients with pancreatic disease. *Lancet* 1983 Aug 13; 2(8346): 375-9
- 23- Stevens T. Conwell DL. Zuccaro G. Pathogenesis of chronicpancreatitis: an evidence- based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004 Nov; 99(11): 2256-70
- 24-- Uden S, Bilton D, Nathan L, et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: a placebo-controlled trial. *Aliment Pharm Ther.* 1990;4:357-371
- 25- Atten MJ, Verma A, Liu K, et al. Antioxidants up-regulate PPAR and decrease fibrosis in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:A14.)
- 26- Comfort, M.W., Gaubill, E.E., Baggenstos, A.M., Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract. *astroenterology*. 6: 239-245, 1946.
- 27- Lankisch PG, Lohr Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54:148-155.
- 28 - Özen Y. Kronik pankreatit. Memik F (ed). *Klinik Gastroenteroloji*. İstanbul, Nobel & Güneş, 2004;219-225.
- 29 Tandon RK. Sato N. Garg PK.; Consensus Study Group. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Apr; 17(4): 508-18
- 30- Nair RJ. Lawler L. Miller MR. Chronic pancreatitis. *Am Fam Physician* 2007 Dec 1; 76(11): 1679-88

- 31- Forsmark CE. Diagnosis of chronic pancreatitis. Forsmark CE (ed). Pancreatitis and its complications. Totowa, New jersey, Humana Press, 2005:187-208.
- 32- Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 11-7.
- 33- Karakan T¹, Cindoruk M, Alagozlu H, Ergun M, Dumlu S, Unal S. EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones:a prospective randomized trial.*Gastrointest Endosc*. 2009 Feb;69(2):244-52
- 34- Chung, O., Chronic pancreatitis. Textbook of Gastroenterology, (Ed) Yamada,T. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins Co. 1999, The Third Edition. Volume 2, Chapter 94.
- 35- Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:765-76.
- 36- Layer P, Jansen JB, Cherian L, et al. Feedback regulation of human pancreatic secretion.Effects of protease inhibition on duodenal delivery and small intestinal transit of pancreatic enzymes. *Gastroenterology* 1990; 98: 1311-1319.
- 37- Cathia Gachago, Peter V Draganov. Pain management in chronic pancreatitis.*World Journal of Gastroenterology* 2008 May 28;14(20):3137-3148
- 38- Bhardwaj P, Thareja S, Prakash S, et al. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 69-72
- 39- Chauhan S, Forsmark CE. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*;24: 323-35, 2010

- 40- Morton JM, Brown A, Galanko JA, et al. A national comparison of surgical versus percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts: 1997-2001. *J Gastrointest Surg* 2005;9:15
- 41- Nealon WH, Matin S. Analysis of surgical success in preventing recurrent acute exacerbations in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2001;233:793-800.
- 42- Dominguez- Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 Mar; 26 Suppl 2: 12-6
- 43- Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21: 88–101.
- 44- Thompson CB. Apoptosis. In: Paul WE (eds). *Fundamental immunology*. Lippincott-Raven Publishers; 1999;107-38.
- 45- Searle J, Kerr JFR, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis. *Pathology Annual.* 1982;17: 229–59.
- 46- Thompson CB. Apoptosis. In: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology*. Lippincott-Raven Publishers, 1999; 342-346.
- 47- Cohen JJ. Apoptosis. *Immunol Today.* 1993; 14:126–130.
- 48- Hirose Y, Yoshimi N, Suzui M, et al. Expression of bcl-2, bax, and bcl-XL proteins in azoxymethane-induced rat colonic adenocarcinomas. *Mol Carcinog* 1997;19: 25-30.
- 49- Pole RJ, Qi BQ, Beasley SW. Patterns of apoptosis during degeneration of the pronephros and mesonephros. *J Urol* 2002;167:269-71.
- 50- Afford S, Randhawa S. Apoptosis. *Mol Pathol* 2000; 53:55-63.
- 51- Ulukaya E. Apoptosis Ders Notları, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. 2003
- 52- Overbeeke R, Steffens-Nakken H, Vermes I, Reutelingsperger C, Hanen C. Early features of apoptosis detected by four different flow cytometry assays. *Apoptosis.* 1998; 3: 115.

- 53- Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J. Cell Biol.* 1992; 119: 493-501.
- 54- Güleş Ö, Eren Ü. Apoptozun belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *YTÜ Vet Fak Derg* 2008; 2: 73-78.
- 55- Bardakçı F, Yenidünya AF. Moleküler biyoloji teknikleri 1:Nükleik asit analiz teknikleri In: Yıldırım A, Bardakçı F, Karataş M, Tanyolaç B (Editör), *Moleküler Biyoloji*, Ankara, Nobel Yayın 2007; 519-553.
- 56- Aral H. Apoptotik hücrelerin tanınma yöntemleri. *Sendrom* 1996; 38-42.
- 57-Leers M P, Kolgen W, Bjorklund V, Bergman T, Tribbick G, Persson B, Bjorklund P, Ramaekers F C, Bjorklund B, Nap M, Jornvall H, Schutte B. Immunocytochemical detection and mapping of a cytokeratin 18 neo-epitope exposed during early apoptosis. *J. Pathol* 1999; 187: 567–572.
- 58- R. Moll, T. Achtstaetter, 99-Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*, 1982; 31:11-24.
- 59- Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40:403-439
- 60- Ulukaya E, Yilmaztepe A, Akgoz S, Linder S, Karadag M. The levels of caspasecleaved cytokeratin 18 are elevated in serum from patients with lung cancer and helpful to predict the survival. *Lung Cancer*, 2007; 56:399-404.
- 61- C Dive¹, R A Smith², E Garner², T Ward¹, S St George-Smith¹, F Campbell³, W Greenhalf², P Ghaneh² and J P Neoptolemos² Considerations for the use of plasma cytokeratin 18 as a biomarker in pancreatic cancer *British Journal of Cancer* (2010) 102, 577–582. doi:10.1038/sj.bjc.6605494

- 62- Leers Mp, Kolgen W, Bjorklund V, Bergman T, et al.
Immunocytochemical Detection And Mapping Of A Cytokeratin 18 Neo-
Epitope Exposed During Early Apoptosis. *J Pathol*, 1999; 187:567-72.
- 63- Christina Brock, Lecia Møller Nielsen, Dina Lelic, Asbjørn Mohr
Drewes *World Pathophysiology of chronic pancreatitis World J
Gastroenterol* 2013 November 14; 19(42): 7231-7240
- 64- Hashimoto T, Yamada T, Yokoi T, Sano Ho H, Nakazawa T, Ohara H, et al.
Apoptosis of acinar cells is involved in chronic pancreatitis in Wbn/Kob
rats: role of glucocorticoid. *Pancreas* 2000;21:296–304.
- 65- Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criterial for diagnosis of
chronic pancreatitia: the rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009;
69: 1251-61.
- 66- Cummings J, Hodgkinson C, Odedra R, Sini P, Heaton SP, Mundt KE,
Ward TH, Robert Wilkinson RW, Growcott J, Hughes A, Dive C.
Preclinical evaluation of M30 and M65 ELISAs as biomarkers of drug
induced tumor cell death and antitumor activity. *Mol Cancer Ther* 2008;
7(3):455-463
- 67- Senturk T, Aydinlara A, Yilmaz Y, Yilmaztepe Oral A, Ozdabakoglu
O,Ulukaya E. Serial changes in circulating M30 antigen, a biomarker of
apoptosis,in patients with acute coronary syndromes: relationship with the
severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2009; 20:494–498
- 68- G.Kramer, H.Erdal, HJ.Mertens, M.Nap, J.Maurmann, G.Steiner.et al.
Differentiation between cell death modes using measurements of different
soluble forms of extracellular cytokeratin 18, *Cancer Res* 2004; 64: 1751-
56.
- 69- Papatheodoridis GV¹, Hadziyannis E, Tsochatzis E, Georgiou A, Kafiri
G, Tiniakos DG, Margariti K, Manolakopoulos S, Manesis
EK, Archimandritis AJ

- 70- Claudia Glawe¹, Joërg Emmrich², Gisela Sparmann² and Brigitte Vollmar¹
In vivo characterization of developing chronic pancreatitis in rats
Laboratory Investigation (2005) 85, 193–204
- 71- A C Bateman, S M Turner, K S A Thomas, P R McCrudden, D R Fine, P A Johnson, C D Johnson, J P Iredale Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis: evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function Gut 2002;50:542–548
- 72- Shi-Bing Su^a, Min-Jue Xie^bMin-Jue Xie^b, Yoshiharu Motoo^{c, 1}Suppressive Effect of Herbal Medicine Saikokeishito on Acinar Cell Apoptosis in Rat Spontaneous Chronic Pancreatitispancreatology Volume 7, Issue 1, May 2007, Pages 28–76-Serum profiles of M30, M65 and interleukin-17 compared with C-reactive protein in patients with mild and severe acute pancreatitis
- 73- Oleg V. Gerasimenko & Julia V. Gerasimenko Mitochondrial function and malfunction in the pathophysiology of pancreatitis Pflugers Arch - Eur J Physiol (2012) 464:89–99
- 74- N Youssef, B Petitjean, H Bonte, B Terris,¹ P P de Saint Maur & J-F Flejou Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis: a histological, immunohistochemical and in-situ apoptosis study of 18 cases Histopathology 2004, 44, 453–461
- 75- Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Steer ML. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. Am J Physiol, 1995; 269: C1295-304.
- 76- Sotirios Vlachos ·Alexandra K. Tsaroucha ·Georgios Konstantoudakis ·Fotini Papachristou Gregory Trypsianis ·Dimitrios Schizas Georgios Vaos Constantinos Simopoulos