

# Akut Pankreatitte Oksidatif Stres ve Enflamasyon Biyobelirteçleri

## Oxidative Stress and Inflammation Biomarkers in Acute Pancreatitis

Eray Metin Guler<sup>1</sup>, Mehmet Yigit<sup>2</sup>, Omer Faruk Ozer<sup>3</sup>, Kubra Bozali<sup>4</sup>, Eda Yiğit<sup>5</sup>, Şahabettin Selek<sup>3</sup>, Abdurrahim Kocyigit<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı, Fatih, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Fatih, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Avans Üniversitesi Uygulamalı Bilimler, Biyoloji ve Tıbbi Laboratuvar Araştırması, Breda, Hollanda

<sup>5</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı, Pendik, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Akut pankreatit (AP) tanısı alan hastalarda oksidatif stres ve enflamatuvar biyobelirteçlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi Acil Tıp Servisine başvuran 20-60 yaş hastalar arasından klinik ve laboratuvar bulguları ile akut AP tanısı konulan ve kronik herhangi bir rahatsızlığı bulunmayan 65 hasta ile benzer demografik özellikte 65 sağlıklı gönüllüden kan örnekleri alındı. Gönüllülerde oksidatif stres biyobelirteçlerinden total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), total tiyol (TT), natif tiyol (NT), katalaz (CAT), miyeloperoksidaz (MPO), paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARES) enzim aktiviteleri ile protein karbonilleri (PCO) ve malondialdehit düzeyleri (MDA) fotometrik yöntemlerle, enflamasyon biyobelirteçlerinden interlökin 1 beta (IL-1β), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), presepsin (PSPN) ve raflin (RFTN1) düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile, amilaz (AMY), lipaz (LIP), c-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) ticari kitler kullanılarak otoanalizör ile ölçüldü. Oksidatif stres indeksi (OSI) ve disülfid (DIS) hesapla bulundu.

**BULGULAR:** AP grubunda AMY, LIP ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ( $p<0,001$ ). PCT düzeyleri hasta grubunda yükselmesine rağmen anlamlı farklılık elde edilememiştir. Oksidatif hasar biyobelirteçlerinden TOS, OSI, DIS, MDA, PCO düzeyleri ve MPO aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ( $p<0,001$ ). TAS, TT ve NT düzeyleri ile PON1, ARES ve CAT aktiviteleri gibi TAS biyobelirteçleri ise AP grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ( $p<0,001$ ). Enflamasyon biyobelirteçlerinden IL-1β, TNF-α, PSPN ve RFTN1 düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükselmiştir ( $p<0,001$ ).

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** AP hastalarında oksidatif stres ve enflamasyon artması, hastalığın patogenezi, prognozu ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** akut pankreatit, oksidatif stres, enflamasyon, biyobelirteç

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** We aimed to investigate oxidative stress and inflammatory biomarkers in patients diagnosed with acute pancreatitis (AP).

**METHODS:** Blood samples were taken from patients aged 20-60 years who applied to Bezmialem Vakıf University Emergency Medicine Service. 65 of these patients are healthy volunteers with the same demographics characteristics as 65 patients diagnosed with acute AP with clinical and laboratory findings and do not have any chronic disease. The oxidative stress biomarkers total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), total thiol (TT), native thiol (NT), catalase (CAT), myeloperoxidase (MPO), paraoxonase (PON1), and arylesterase (ARES) enzyme activities and protein carbonyls (PCO) and malondialdehyde levels (MDA) using photometric methods measured. The inflammatory biomarkers interleukin 1 beta (IL-1β), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), presepsin (PSPN) and raflin (RFTN1) levels with ELISA method, amylase (AMY), lipase (LIP), c-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) were measured with an autoanalyzer using commercial kits. Oxidative stress index (OSI) and disulfide (DIS) were calculated.

**RESULTS:** AMY, LIP and CRP levels were significantly increase in the AP group compared to the control group ( $p<0,001$ ). Although PCT levels increased in the patient group, it was not appear to be significant. TOS, OSI, DIS, PCO levels and MPO activity which are oxidative damage biomarkers, were statistically significantly increased ( $p<0,001$ ). TAS, TT and NT levels and TAS biomarkers such as PON1, ARES and CAT activities were significantly reduced in the AP group ( $p<0,001$ ). The levels of inflammation biomarkers IL-1β, TNF-α, PSPN, and RFTN1 increased statistically significantly in the patient group ( $p<0,001$ ).

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Increased oxidative stress and inflammation in AP patients may guide disease pathogenesis, prognosis, and treatment strategies.

**Keywords:** acute pancreatitis, oxidative stress, inflammation, biomarker

### İletişim / Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Eray Metin Guler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı - Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

E-mail: eraymetinguler@gmail.com

Başvuru Tarihi: 10.03.2021

Kabul Tarihi: 17.05.2021

## GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), hastaneye yatışlarda dünya çapında en sık görülen gastrointestinal bozukluklardan biridir (1). AP, lokal ve sistemik enflamatuvar yanıt, organ yetmezliği, pankreas nekrozu ve hatta ölüm yoluyla hiçbir sistemik işaret olmaksızın klinik olarak gözlenen bir patolojidir (2). AP oluşumunun en yaygın nedenleri safra yolundaki taş ve alkol kullanımınıdır. AP'nin ciddiyeti pankreasın içindeki ve çevresindeki lokal hasarın derecesine bağlıdır (3). AP patogenezi, hücre hasarının meydana gelmesi tripsinojen aktivasyonuna, makrofaj ve nötrofillerin toplanmasına neden olur. Tripsinojenden tripsinin aktivasyonu daha fazla hücre hasarına ve diğer sindirim enzimlerinin aktivasyonuna yol açar ve sonuç olarak pankreas dokusunun büyük ölçüde tahrip olmasına neden olur. Hücre hasarının meydana gelmesi tripsinojen aktivasyonuna, makrofaj ve nötrofillerin toplanmasına neden olur. Tripsinojenden tripsinin aktivasyonu daha fazla hücre hasarına ve diğer sindirim enzimlerinin aktivasyonuna yol açar. Sindirim enzimlerinin aktivasyonu, pankreas hasarına ve diğer organların benzer bir saldırıya verdiği yanıtla orantısız bir iltihaplanma tepkisine neden olur. Akut enflamatuvar yanıtın kendisi önemli doku hasarına neden olur ve pankreasın ötesinde sistemik enflamatuvar yanıt sendromuna, çoklu organ yetmezliğine veya ölüme doğru ilerleyebilir (4). Erken tanı ve operatif müdahalenin önemi, yaralanmayı ve yırtılma olasılığını en aza indirmek ve morbiditeyi önlemektedir. Günümüzde, ameliyat öncesi kesin bir tanı koymak için çeşitli tanısal testler ve görüntüleme teknikleri uygulanmasına rağmen AP hastaların cerrahi tedavisinde bazı gecikmeler hala gözlenebilmektedir. Bu nedenle, AP'te hastalığın patogenezi, tanısını ve prognozunu daha hızlı ve spesifik olarak değerlendirebilen yüksek hassasiyete sahip biyokimyasal biyobelirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır (5). Bu çalışmamızda amacımız, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine gelen ve hafif klinik ve laboratuvar bulguları ile hafif AP (Ödematöz) tanısı konulan hastalarda, oksidatif stres ve enflamasyon biyobelirteçleri olarak kullanılan biyokimyasal parametrelerin düzeylerini araştırmaktır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak–Aralık 2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Servisi'nde karın ağrısı ve laboratuvar bulguları ile AP tanısı alan 20-60 yaş arasında 65 gönüllü ile benzer demografik özellikte hiçbir kronik rahatsızlığı olmayan 65 sağlıklı gönüllü (SK) dâhil edilmiştir. Çalışmamızdaki gönüllü sayısı güç analizi ile  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde %80 güç elde edecek şekilde her grupta en az 65 kişi (35 erkek ve 30 kadın) olacak şekilde hesaplanmıştır. Çalışmamızın etik kurulu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.06.2015 tarihinde 11/12 numaralı karar ile alınmış olup, çalışmaya dâhil olan tüm gönüllülere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Tüm gönüllülerden demografik bilgilerin yanı sıra, sigara-alkol kullanımı, ilaç kullanımı ve hastalıkları hakkındaki bilgiler kaydedilmiş olup, enfeksiyon, kalp, böbrek ve diyabet gibi kronik rahatsızlıkları bulunan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

### Örnek Hazırlığı

Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden oksidatif stres ve enflamasyon biyobelirteçlerinin ölçümü için jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 2500 x g'de 10 dakika santrifüj edilip serum örnekleri ayrılıp, örneklem sayısı tamamlanana kadar -80°C'de saklanmıştır.

### Klinik Biyobelirteçler

AP tanı ve teşhisi için rutin çalışılan kan biyobelirteçlerinden AMY, LIP, CRP ve PCT düzeyleri ticari kitler kullanılarak otoanalizör ile (Abbott ARCHITECT CI16200 Chemistry Analyzer, USA) ölçülmüştür. Aynı biyobelirteçler sağlıklı gönüllüler içinde rutin laboratuvarında çalışılmıştır.

### Oksidan ve Antioksidan Biyobelirteçler

Oksidatif stres biyobelirteçlerinden total antioksidan seviye (TAS) Erel'in (6), total oksidan seviye (TOS) Erel'in (7), oksidatif stres indeks (OSI) Erel'in (8), miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi modifiye Bradley'nin (9), paraoksonaz (PON1) ve Arilesteraz (ARES) aktiviteleri Gür'un (10), katalaz (CAT) aktivitesi modifiye Jeulin'in (11), total tiyol (TT), natif tiyol (NT) ve disülfid (DIS) Erel'in (12), malondialdehit (MDA) düzeyleri modifiye Stocks'un (13) ve protein

karbonilleri (PCO) Levine'in (14) metoduna göre ölçülmüştür.

### Enflamatuvar Biyobelirteçler

Serum interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) (Lot: E-EL-H0149; Elabscience, TXS, USA), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) (Lot: E-EL-H0109; Elabscience, TXS, USA), Raftlin (RFTN1) (Lot: MBS7241519, Mybiosource, CA, USA), presepsin (PSPN) (Lot: MBS773009, Mybiosource, CA, USA) düzeyleri ticari satın alınan ELISA kitleri ile fotometrik yöntemlerle ölçülmüştür (15, 16).

### İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz IBM SPSS 25 kullanılarak yapılmıştır. Verilerin dağılımını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenleri ifade etmek için ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri kullanılmıştır. Değişken normal dağıldığında iki grup arasındaki değişkenleri karşılaştırmak için Student t-testi ve değişken normal dağılmadığında Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare ve Wilcoxon signed rank testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilip, gruplar arasındaki farklar % 95 güven aralıklarında sunuldu.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamızda gruplar arasında (AP; SK) cinsiyet (35E-30K; 35E-30K) ve yaş ( $46,12 \pm 13,17$ ;  $45,65 \pm 12,11$ ) olarak istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Acil serviste AP tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontrollerden alınan kan örneklerinde biyokimyasal biyobelirteçler tablo 1'de, antioksidanlar ve oksidanlar gibi oksidatif stres biyobelirteçleri tablo 2'de ve enflamatuvar biyobelirteçler ise tablo 3'te verilmiştir. Biyokimyasal biyobelirteçlerde tüm AP tanılı hastalarda akut karın ağrısı şikâyetiyle birlikte AMY, LIP ve CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak artmıştır ( $p < 0,001$ ), PCT düzeyleri ( $p = 0,539$ ) ise AP grubunda artmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık elde edilememiştir.

Tablo 1. Akut Pankreatit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde klinik biyobelirteçler

Klinik Biyobelirteçler				
	Sağlıklı Kontrol Ort $\pm$ SS	Akut Pankreatit Ort $\pm$ SS	p	d
Prokalsitonin ng/mL	0,22 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,12	0,539	1,581
C-Reaktif Protein mg/L	3,51 $\pm$ 1,16	11,62 $\pm$ 3,97	0,001	2,772
Amilaz U/L	59,41 $\pm$ 10,34	229,38 $\pm$ 17,96	0,001	11,592
Lipaz U/L	43,22 $\pm$ 13,98	274,61 $\pm$ 25,39	0,001	11,290

Oksidatif stres biyobelirteçlerinden yüksekliği oksidatif hasarı gösteren TOS ( $p = 0,447$ ), DIS ( $p < 0,001$ ), MDA ( $p = 0,045$ ), PCO ( $p < 0,001$ ), MPO ( $p < 0,001$ ) ve OSI ( $p < 0,001$ ) AP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükselmiştir. Antioksidan kapasiteyi gösteren TAS ( $p < 0,001$ ), ARES aktivitesi ( $p = 0,038$ ), PON1 aktivitesi ( $p = 0,004$ ), CAT aktivitesi ( $p < 0,001$ ), TT ( $p = 0,038$ ) ve NT ( $p < 0,001$ ) düzeyleri AP grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır.

Tablo 2. Akut Pankreatit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde oksidatif stres biyobelirteçleri

Oksidatif Stres Biyobelirteçleri				
	Sağlıklı Kontrol Ort $\pm$ SS	Akut Pankreatit Ort $\pm$ SS	p	d
Total Oksidan Seviye $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ek./L	11,52 $\pm$ 0,49	13,11 $\pm$ 1,90	0,447	3,480
Total Antioksidan Seviye mmol Troloks Ek./L	1,67 $\pm$ 0,15	0,97 $\pm$ 0,16	0,001	47,230
Oksidatif Stres İndeks AU	6,95 $\pm$ 0,70	13,93 $\pm$ 3,49	0,001	0,277
Miyeloperoksidaz U/L	11,80 $\pm$ 2,59	21,10 $\pm$ 5,80	0,001	0,207
Ariesteraz kU/L	1490,72 $\pm$ 118,02	1020,32 $\pm$ 143,29	0,038	0,216
Paraoksonaz U/L	139,80 $\pm$ 9,66	103,28 $\pm$ 28,51	0,004	0,355
Katalaz IU/mL	0,72 $\pm$ 0,25	0,48 $\pm$ 0,07	0,001	0,136
Total Tiyol $\mu\text{mol/L}$	394,72 $\pm$ 30,28	335,78 $\pm$ 30,14	0,038	0,195
Natif Tiyol $\mu\text{mol/L}$	280,62 $\pm$ 21,09	205,67 $\pm$ 12,03	0,000 1	0,488
Disülfid $\mu\text{mol/L}$	114,09 $\pm$ 38,47	130,10 $\pm$ 34,38	0,144	0,044
Malondialdehit nmol/mL	0,65 $\pm$ 0,13	0,92 $\pm$ 0,14	0,456	0,205
Protein Karbonilleri nmol/mg protein	69,35 $\pm$ 7,44	125,45 $\pm$ 22,55	0,001	0,334

Enflamatuvar biyobelirteçlerden IL-1 $\beta$  ( $p<0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p<0,001$ ), PSPN ( $p<0,001$ ) ve RFTN1 ( $p=0,045$ ) düzeyleri AP grubunda istatistiksel olarak anlamlılık yüksek bulunmuştur.

**Tablo 3. Akut Pankreatit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde enflamatuvar biyobelirteçler**

Enflamatuvar Biyobelirteçler				
	Sağlıklı Kontrol Ort $\pm$ SS	Akut Pankreatit Ort $\pm$ SS	p	d
Raftlin ng/mL	6,11 $\pm$ 3,19	10,99 $\pm$ 2,88	0,045	1,648
Presepsin ng/mL	1,51 $\pm$ 0,44	3,87 $\pm$ 1,78	0,0001	0,182
İnterlökin 1 Beta pg/mL	863,77 $\pm$ 221,61	1165,58 $\pm$ 333,69	0,001	2,638
Tümör Nekrozis Faktör Alfa pg/mL	12,55 $\pm$ 2,54	18,31 $\pm$ 2,18	0,001	6,541

## TARTIŞMA

AP, ciddi mortalite oranıyla multi-sistemik organ yetmezliğine yol açabilen enflamatuvar bir durumdur (17). Pankreatit etiolojisinin sınıflandırılması için karın ağrısının dışında laboratuvar analizi şarttır. AP tanısının en hızlı şekilde konulması, tedavinin en erken şekilde başlanması ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için oldukça önemlidir. Temel laboratuvar tanı parametreleri, albümin, amilaz, lipaz, transaminazlar, bilirubin, c-reaktif protein, prokalsitonin, trigliserit gibi enflamatuvar veya enfeksiyon biyobelirteçlerden oluşur (18). AP hastalığının tanısında çok sayıda farklı biyobelirteç kullanılmasına rağmen sensitivite ve spesifitesi yüksek bir biyobelirteç halen bulunmamaktadır.

Beyaz kan hücreleri (WBC) enflamatuvar yanıtta rol oynar. Tüm WBC'ler hematopoietik kök hücreler olarak bilinen kemik iliğindeki multipotent hücrelerden üretilir ve türetilir. WBC'lerin enflamasyonu teşvik etme ve düzenlemede birçok rolü vardır (19). AP seyrinde, lökositlerin aktivasyonu ve pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımı, sadece lokal pankreas hasarından değil, aynı zamanda sistemik enflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) ve çoklu organ yetmezliğinin gelişmesinden sorumludur. Pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimi AP şiddeti ile ilişkilidir; özellikle IL-1 $\beta$ , sistemik akut faz yanıtının indüksiyonunda ve pro-enflamatuvar sitokin kaskadında çok önemli rol oynar (20).

TNF- $\alpha$ , diğer mediyatörlerin salınmasını uyarak SIRS'i teşvik eden bir kısır sitokin kaskadı

ve böbrekler dahil olmak üzere pankreasta ve diğer organlarda artmış hasar yaratmaktadır. Nötrofillerin ve süperpoksit anyonlarının şiddetli AP'yi takiben akciğer hasarına karıştığı öne sürülmüştür. Nötrofillerin aktivasyonu, kompleman aktivasyonu, adezyon moleküle ekspresyonu, alveolar makrofaj aktivasyonu ve TNF- $\alpha$  dahil olmak üzere sitokinlerin salınmasının bir sonucu olarak meydana gelir (21).

Yaptığımız çalışmada enflamasyona neden olan AP hastalarında TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri AP hastalarında beklendiği gibi yüksek bulunmuştur. PCT, bakteriyel enfeksiyon ve sepsis tanısı için oldukça spesifik bir belirteçtir. AP'nin genel şiddetini tahmin etmek, spesifik olarak enfekte pankreas nekrozunun gelişimini gösterebilir (22). Yapılan çalışmalarda, sepsis ve akut pankreatitte rolünü göstermiştir (23). Monositlerde, makrofajlarda ve nötrofil granülositlerde bulunabilen PSPN, glikoprotein CD14'ün bir parçasıdır. PSPN olarak bilinen çözünür sCD14-ST, farklı enfeksiyonların tespiti için yeni, ortaya çıkan, erken bir gösterge olarak gösterilen bir biyobelirteçtir (24, 25). PCT, CRP ve IL-6 gibi enflamatuvar belirteçlerden farklı olarak PSPN üç biyolojik özelliğe sahiptir. Birincisi, enfeksiyonun başlangıcında daha erken bir aşamada tespit edilebilir. İkincisi, seviyeler şiddetli travma, yanıklar veya invazif cerrahi müdahale gibi durumlardan etkilenmez. Üçüncüsü, septik hastaların klinik seyrini yansıtır (26). PSPN, bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak yükselir ve iyileşme veya etkili tedaviden sonra azalır (27). Yapılan bir çalışmada, serum PSPN konsantrasyonunun hastalığın ciddiyetini yansıttığını göstermiştir (28). PSPN, yeni bir biyobelirteç olarak sepsis tanısında daha yüksek bir duyarlılığa, özgüllüğe sahiptir ve sepsisin prognozu için bir öngörüdür (29). Çalışmamızdaki elde edilen verilerde AP hastalarda PSPN değerleri kontrol gurubuna göre istatistiksel anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. RFTN1, B hücrelerinde bulunan ana lipit raft proteinidir. Çoğunlukla sepsis ve septik şoku belirlemek amacıyla araştırılan raftlin, enflamatuvar hastalıkları teşhis etmek ve gerçek bağıışıklık tepkisini karakterize etmek için kullanılan bir parametredir (30, 31). Yaptığımız çalışmada, AP hastalarının RFTN1 değerleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Birçok

deneysel modelde AP'nin hem başlangıcında hem de ilerlemesinde ROS önemli bir faktör olarak gösterilmiştir. Artırılmış ROS üretimi, apoptozu veya nekrozu indükleyen lipid peroksidasyonuna neden olabilir ve bir enflamatuvar süreçte indüklenen aşırı ROS üretimi pankreas asiner hücrelerine zarar verir (32). Bu nedenle TAS, AP hastalığın ilerlemesinde kritik bir faktör haline gelmektedir. AP hastalarında serum oksidatif stres belirteç düzeylerinin etkilendiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda AP grubunda OSI ve TOS kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (33). Bizim çalışmalarımızda da AP hastalarında oksidatif stres indüklenip, yükselmiştir. PCO oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Hidroksil radikalleri ve MPO özgü ürün hipoklorik asit dâhil olmak üzere çeşitli oksidanlar tarafından proteinler üzerinde karbonil grupları oluşturabilirler. Winterbourn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AP'li hastaların plazmalarında önemli ölçüde artmış PCO konsantrasyonları bulunmuştur, PCO hafif hastalığa kıyasla şiddetli olarak daha yüksek olarak göstermiştir. Elde edilmiş verilere göre, serum/plazma PCO'nun oksidatif hasarın belirteci olabileceği düşündürmektedir (34). MPO, pro-enflamatuvar özellikler ile karakterize edilen, esas olarak aktifleştirilmiş nötrofiller tarafından salınan önemli bir enzimdir. Son değerlendirmeler, MPO'nun hem AP'li hastalarda hem deney hayvanlarında yaralı bir risk işaretçisi ve tanı aracı olduğunu göstermiştir (35). Ayrıca MPO aktivitelerin araştırıldığı bir başka çalışmada, AP hastalarında MPO düzeylerinin normal kontrol grubuna göre daha fazla arttığını ve bu sonuçların oksijen kaynaklı serbest radikallerin hastalarda AP patogenezinde çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir (36). Çalışmamızdaki veriler diğer araştırmalarda ki gibi PCO ve MPO değerler hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik rol oynayan tiyol, bir sülfidril grubu içeren organik bir bileşiktir (37). Vücudun savunma protein mekanizmaları arasında yer alan sistein, içerdiği fonksiyonel tiyol grubu sayesinde oksidatif hasarın önlenmesinde önemli rol oynar. Tiyoller, oksidanlar yoluyla oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfid bağları oluşturabilir. Oluşan disülfid bağları yine tiyol gruplarına indirgenebilir ve böylelikle

tiyol-disülfid homeostazı korunur (38, 39). Bu homeostazda, tiyolün disülfide oranı antioksidan koruma, detoksifikasyon ve sinyal iletimi, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, apoptoz ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik bir rol oynadığından çeşitli bozukluklar ile sonuçlanır. Yapılan bir araştırmada, tiyol-disülfid homeostaz eksikliğinin AP patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (40). Literatürdeki gibi araştırmamızda elde ettiğimiz verilere göre AP hastalarda total tiyol ve natif tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkarken, disülfid değerleri anlamlı yüksek bulundu. PON1, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ile ilişkili bir esterazdır ve lipid oksidasyonunu önleme veya sınırlama kabiliyetinde klinik ilgisi vardır. Antioksidan aktivitesi ile PON1, spesifik lipid peroksiditleri hidrolize ederek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-C) lipid peroksidasyonuna duyarlılığını azaltır. Yüksekdağ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, PON1 konsantrasyonunun oksidatif streste bir artışla ilişkili olan AP'de azaldığı kanıtlanmıştır (41). Ayrıca bir diğer çalışmada da PON1 ile ARES aktivitesi, tiyol ve toplam antioksidan seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (33). Çalışmamızda da AP hastalarının PON1, ARES değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Serum MDA yükselmesi hücrel toksisite ile ilişkilidir. Sit ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, AP'li sıçanlarda MDA düzeylerinin önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir (42). Yaptığımız çalışma ile kıyasladığımızda, enfeksiyona neden olan AP hastalarında MDA değerlerinin diğer çalışmalarda ki gibi yüksek bulundu.

Çalışmamızda, akut pankreatit tanı ve teşhisi için yardımcı olabilecek olası oksidatif stres ve enflamasyon biyobelirteçlerini araştırarak göstermeye çalıştık. Literatürde çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen kullanılabilir olası biyobelirteçler aynı hastalarda değerlendirilip kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. Sonuçlarımız neticesinde akut pankreatitte oksidatif stres ve enflamasyon indüklenirken, antioksidan savunma azalmaktadır. Akut pankreatite neden olan faktörlerin belirlenmesi ve mevcut tedavilerin geliştirilmesinde sonuçlarımız yol gösterici olabilir.

### Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışmamızda hasta sayısı yeterli olmasına rağmen AP kliniğinin değişkenlik gösterip, farklı özelliklere sahip olması nedeniyle ve hastalığın klinik şiddetinin acil tıp servisinde detaylı skorlanamaması çalışmamızın eksik yönlerini oluşturmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Akshintala VS, Kamal A, Singh VK. Uncomplicated acute pancreatitis: evidenced-based management decisions. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2018;28(4):425-38.
2. Zhang Y, Guo F, Li S, Wang F, Meng Z, Zhao J, et al. Decreased high density lipoprotein cholesterol is an independent predictor for persistent organ failure, pancreatic necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-10.
3. Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008-23.
4. Tan J-W, Zhang X-Q, Geng C-M, Peng L-L. Development of the National Early Warning Score-Calcium Model for predicting adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *Journal of Emergency Nursing*. 2020;46(2):171-9.
5. Bolandparvaz S, Vasei M, Owji AA, Ata-Ee N, Amin A, Daneshbod Y, et al. Urinary 5-hydroxy indole acetic acid as a test for early diagnosis of acute appendicitis. *Clinical biochemistry*. 2004;37(11):985-9.
6. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
7. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
8. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
9. Banji OJ, Banji D, Soumya N, Chilipi KK, Kalpana C, Kumar CK, et al. Combination of carvacrol with methotrexate suppresses Complete Freund's Adjuvant induced synovial inflammation with reduced hepatotoxicity in rats. *European journal of pharmacology*. 2014;723:91-8.
10. Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *European journal of clinical investigation*. 2006;36(11):779-87.
11. Lee S-H, Lee K-J, Woo J-S, Lee S-H, Cheong H-T, Yang B-K, et al. Characteristic changes in Korean native cattle spermatozoa frozen-thawed with l-cysteine and/or catalase. *Journal of Embryo Transfer*. 2014;29(2):163-9.
12. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*. 2014;47(18):326-32.
13. Bhat BM, D'Souza V. Effect of chronic exposure of wood dust on serum malondialdehyde, C-reactive protein in sawmill workers and their correlation with pulmonary function parameters. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2021;8(2):1708-17.
14. Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(9):790-6.
15. Güler EM, Gökçe M, Bacaksız A, Kocyigit A. Urotensin-II, oxidative stress, and inflammation increase in hypertensive and resistant hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2020:1-6.
16. Ozer OF, Güler EM, Kocyigit A, Selek S, Yigit M, Meral I, et al. Raftlin, presepsin levels and thiol-disulphide homeostasis in acute appendicitis: A pilot study. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2018;68(11):1660-5.
17. Liu Y, Zhou D, Long F-W, Chen K-L, Yang H-W, Lv Z-Y, et al. Resolvin D1 protects against inflammation in experimental acute pancreatitis and associated lung injury. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2016;310(5):G303-G9.
18. Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Acute Pancreatitis: Genetic Risk and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2):190.
19. Mare TA, Treacher DF, Shankar-Hari M, Beale R, Lewis SM, Chambers DJ, et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Critical Care*. 2015;19(1):1-11.
20. Schanaider A, de Carvalho TP, de Oliveira Coelho S, Renteria JM, Eleuthério ECA, Castelo-Branco MTL, et al. Ischemia-reperfusion rat model of acute pancreatitis: protein carbonyl as a putative early biomarker of pancreatic injury. *Clinical and experimental medicine*. 2015;15(3):311-20.
21. Malmström ML, Hansen MB, Andersen AM, Ersbøll AK, Nielsen OH, Jørgensen LN, et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(2):271-7.
22. Gomatos IP, Xiaodong X, Ghaneh P, Halloran C, Raraty M, Lane B, et al. Prognostic markers in acute pancreatitis. *Expert review of molecular diagnostics*. 2014;14(3):333-46.
23. Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA, Anirudh V. Procalcitonin strip test as an independent predictor in acute pancreatitis. *Indian Journal of Surgery*. 2015;77(3):1012-7.
24. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert review of clinical immunology*. 2014;10(10):1349-56.
25. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-

onset neonatal sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(1):143-53.

26. Okamura Y. Usefulness of presepsin measurement: A new biomarker for sepsis. *Rinsho byori The Japanese journal of clinical pathology*. 2015;63(1):62-71.

27. Leli C, Ferranti M, Marrano U, Al Dhahab ZS, Bozza S, Cenci E, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *Journal of medical microbiology*. 2016;65(8):713-9.

28. Aliu-Bejta A, Atelj A, Kurshumliu M, Dreshaj S, Baršić B. Presepsin values as markers of severity of sepsis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:1-7.

29. Zou Q, Wen W, Zhang X-c. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World journal of emergency medicine*. 2014;5(1):16.

30. Bilgen F, Ural A, Kurutas EB, Bekerecioglu M. The effect of oxidative stress and Raftlin levels on wound healing. *International wound journal*. 2019;16(5):1178-84.

31. Lee W, Yoo H, Ku S-K, Kim S-W, Bae J-S. Raftlin: a new biomarker in human sepsis. *Inflammation*. 2014;37(3):706-11.

32. Andican G, Gelisgen R, Unal E, Tortum OB, Dervisoglu S, Karahasanoglu T, et al. Oxidative stress and nitric oxide in rats with alcohol-induced acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2005;11(15):2340.

33. Solakoglu T, Koseoglu H, Isikoglu S, Erel O, Ersoy O. Association between antioxidants and mild acute pancreatitis. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2017;18(4):201-5.

34. Winterbourn CC, Bonham MJ, Buss H, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Elevated protein carbonyls as plasma markers of oxidative stress in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(5):375-82.

35. Simsek O, Kocael A, Kocael P, Orhan A, Cengiz M, Balci H, et al. Inflammatory mediators in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis: pentraxin-3, procalcitonin and myeloperoxidase. *Archives of medical science: AMS*. 2018;14(2):288.

36. Park BK, Chung JB, Lee JH, Suh JH, Park SW, Song SY, et al. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2003;9(10):2266.

37. Elbay A, Ozer OF, Altinisik M, Elbay AE, Sezer T, Bayraktar H, et al. A novel tool reflecting the role of oxidative stress in the cataracts: thiol/disulfide homeostasis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2017;77(3):223-7.

38. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(37):26489-96.

39. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(10):1329-38.

40. Köseoğlu H, Alışık M, Başaran M, Yürekli ÖT, Solakoğlu T, Tahtacı M, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018;29(3):348.

41. Yuksekdağ S, Yuksel E, Topcu A, Karaagac N, Uzun H, Kiziler AR, et al. Serum paraoxonase (a high-density lipoprotein-associated lipophilic antioxidant) activity in clinical follow-up of patients with acute pancreatitis, with particular emphasis on oxidative stress parameters and lipid profile: a prospective pilot trial. *Libyan Journal of Medicine*. 2019;14(1):1595955.

42. Sit M, Aktas G, Yilmaz E, Alcelik A, Terzi E, Tosun M. Effects of the inflammatory response on serum omentin levels in early acute and chronic pancreatitis. *Clin Ter*. 2014;165(2):e148-e52.