

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

**KRONİK PANKREATİTLİ HASTALARDA**  
**SERUM AMFİREGÜLİN DÜZEYİ TAYİNİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**  
**DR. BÜLENT ÇOLAK**

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

**ANKARA**  
**EKİM 2013**

## **İÇİNDEKİLER**

**Kabul ve Onay**

**Kısaltmalar**

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| <b>GİRİŞ</b>                       | 1  |
| <b>GENEL BİLGİLER</b>              | 1  |
| <b>KRONİK PANKREATİT</b>           | 1  |
| Etyoloji                           | 2  |
| Patogenez                          | 6  |
| Klinik Özellikler ve Tanı          | 8  |
| Kronik Pankreatit Komplikasyonları | 13 |
| Tedavi                             | 16 |
| <b>AMFİREGÜLİN</b>                 | 25 |
| <b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>             | 28 |
| <b>BULGULAR</b>                    | 30 |
| <b>TARTIŞMA ve SONUÇ</b>           | 35 |
| <b>ÖZET</b>                        | 41 |
| <b>SUMMARY</b>                     | 42 |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                    | 44 |
| <b>KAYNAKLAR</b>                   | 45 |

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ TUTANAĞI**

|                                            |                                   |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| Adı Soyadı                                 | Bülent ÇOLAK                      |
| Baba Adı                                   | Nuri                              |
| Doğum yeri/ Tarihi                         | İskenderun /10/01/1976            |
| Diploma tarihi/Diploma No                  | 30/09/2000/12884                  |
| Mezun Olduğu Fakülte                       | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi |
| İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı | GASTROENTEROLOJİ<br>BİLİM DALI    |
| İhtisas Süresi                             | 3 YIL                             |
| Sınav Yapılmasını İsteyen Makam            | GAZİ ÜNİV.TIP<br>FAKÜLTESİ        |

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:** Kronik Pankreatitli hastalarda serum amfiregülin düzeyi tayini

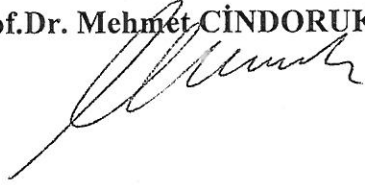
**TEZ SAVUNMA TARİHİ:** 09.10.2013

**JÜRİ KARARI:** Tezi başarılı ve uygun bulunmuştur.

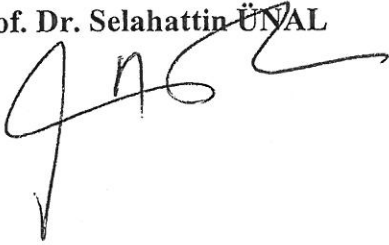
**JÜRİ ÜYELERİ**

**TEZ DANIŞMANI**

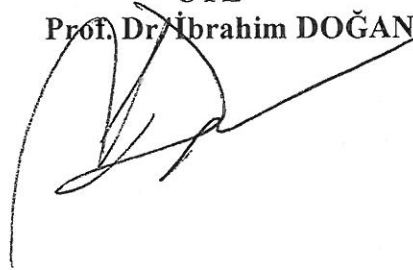
Prof.Dr. Mehmet CİNDORUK



ÜYE  
Prof. Dr. Selahattin ÜNAL



ÜYE  
Prof. Dr. İbrahim DOĞAN



## **KISALTMALAR**

EGFR: Epidermal growth faktör reseptörü

SOD: Sfinkter Oddi Disfonksiyonu

SPINK1: Serin proteaz inhibitörü Kazal tip 1

PSTI: Pankreatik sekretuvar tripsin inhibitörü

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regülatör

GP-2: Glikoprotein -2

PSP: Pancreatic Stone Protein

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankaretikografi

MRCP: Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi

EUS: Endoskopik ultrasonografi

ESWL: Extracorporeal Shock-Wave Litotripsy

AREG: Amfiregülin

TGF- $\alpha$ : Tümör growth faktör- $\alpha$

HB- EGF: Heparin bağlayan EGF benzeri growth faktör

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

AGR2: Anterior Gradient 2

## **GİRİŞ**

Pankreas karsinomu çok yüksek mortalite oranlarına sahip, ölümcül bir malignitedir. Hastaların % 80' inden daha fazlası tanı anında, tümör cerrahi sınırları aşmış ve uzak organ metastazı yapmıştır. Erken evrede saptanan, küçük (< 20 mm) tümörlerde tedavi sonuçları anlamlı oranda daha iyidir(1).

Kronik pankreatit, pankreas karsinomu için premalign bir hastalıktır(2) ve efektif tarama metodu yoktur(3). Epidermal growth faktör reseptörü (EGFR), hücre büyümesi, farklılaşması ve çoğalmasında etkili, sinyal yollarında görev almaktadır. Amfiregülin, epidermal growth faktör ailesi üyesidir ve EGFR' ye bağlanarak mitojenik etki gösterir. Pankreas karsinomunda da amfiregülin ekspresyonunun arttığı bilimektedir(4).

Çalışmamızda pankreas karsinomunda, premalign lezyon olan kr pankreatitte, malignite belirteci olan serum amfiregülin düzeyinin tayini ve yüksek riskli hastalarda pankreas karsinomunun ön görülmesi amaçlanmıştır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KRONİK PANKREATİT**

Kronik pankreatit, endokrin ve ekzokrin fonksiyonel yetmezliğin ön planda olduğu, kalıcı yapısal hasar ile sonuçlanan, pankreastaki progressif fibroinflamatuvar süreçtir(5). Günümüzde kronik pankreatitte ağrı, fibrozis ve pankreatik inflamasyonun medikal tedavisi tanımlanmamıştır(6).

Olmsted şehrinde (Minnesota) yapılan çalışmalarda, kronik pankreatit insidansı ile prevalansı düşüktür ve yılda 4-42/100000 dir. Bununla beraber 1977-2006 yılları arasında tüm insidans stabildir. Kronik pankreatit tanısının konduğu ortalama yaş 58, hastaların %56 'sı erkektir(7). Japonya' da yapılan bir çalışmada erkeklerdeki insidansın 45.4/100000 olduğu, kadınlardaki insidansın ise 12.4/100000 olduğu raporlanmıştır(8).

## **ETYOLOJİ**

### **Alkol kullanımı**

Alkol kullanımı ve pankreatik hasar arasındaki ilişki ilk defa 1878 de Friedreich tarafından yayınlanmıştır(9). Etanolun dijestif zimojen aktivasyonunda değişikliğe neden olduğuna inanılmaktadır(10). Alkolik pankreatit akut süreç olarak başlamakta, tekrarlayan pankreatit atakları sonucunda gelişen irreversible pankreatik hasara progrese olmaktadır. Kronik pankreatit gelişimi, kullanılan alkolün miktarı ve kullanım süresiyle orantılıdır (minimum 6-12 yıl ve günde yaklaşık 80 gram alkol)(9). Alkol kullanımına bağlı gelişen kronik pankreatitte, coğrafi dağılıma bağlı olarak insidans oranlarında değişiklikler olabilir(9). Alkolün toksisitesinde bireysel duyarlılık da önemli değişiklikler göstermektedir; bu nedenle alkol alımında ‘‘güvenli’’ seviyenin saptanması zordur. Alkoliklerin % 5-10' nunda kronik pankreatit gelişmesi, hastalığın patogenezinde diğer faktörlerin önemli olabileceğini düşündürmektedir(11). Çok yüksek proteinli ya da yağlı diyetler, kronik pankreatit patogenezinde sorumlu tutulmuştur. Ancak son bir yayında bu hipotez yalanlanmıştır(12). Bir diğer hipotez ise pankreatit

hastalarında, alkol gibi toksinlerle olan hasara karşı artmış bir duyarlılık yaratan genetik yatkınlığın olmasıdır(13). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan büyük bir kohort çalışmasında kronik pankreatit hastalarında %45'e varan oranlarda alkol kullanımı saptanmış. Alkol kullanımı erkeklerde en sık (%59) kronik pankreatit etyolojik ajanı olarak saptanmış. Kadınlarda ise daha az sık (%28) bir etyolojik ajan olarak saptanmış. Kadınlarda alkol dışı ve idiyopatik etyolojiler daha sık olarak (sırasıyla %37, %35) saptanmıştır(14).

### **Sigara**

Sigara içimi ile akut ve kronik pankreatit arasındaki ilişki rapor edilmiştir(15). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan ve 1000 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmada, kronik ve tekrarlayan akut pankreatitli hastalarda sigara içiminin bağımsız ve doz bağımlı bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir(15).

### **Hereditör Pankreatit**

Hereditör pankreatit, kronik pankreatitin nadir bir nedenidir. Batı ülkelerinde prevalans 0.3/100000' dır. Genetik bozukluk 7. Kromozomun uzun kolunda yer alan PRSS1 genindeki mutasyondur. Bu gen katyonik tripsinojeni kodlamaktadır. 1996 dan bu yana 30 mutasyon saptanmıştır. Daha sık olarak R122H, N29I ve A16V mutasyonları görülmektedir. Otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır ve penetrans oranı %80' dir. Etkilenen bireylerin büyük bir kısmında semptomlar çocukluk çağında (10 yaşından önce) gelişmektedir. Ana semptom pankreatik ağrı ve akut pankreatittir (>%70). Pankreatik kalsifikasyon gibi kronik pankreatite ait morfolojik değişiklikler ortalama 22-25 yaşlarında

gelişmektedir. Kümülatif pankreas kanseri riski, sırasıyla 50 yılda %10, 60 yılda %18.7, 75 yılda %53.5' tir(16). Herediter pankreatit tedavisi, kronik pankreatitin diğer nedenleriyle benzerdir.

### **Duktal Obstrüksiyon**

Pankreatik kanalda obstrüksiyona neden olan travmaya sekonder gelişen striktür, psödokist, kalsifik taşlar, ya da tümörler kronik pankreatite neden olabilir(17).

Sfinkter Oddi Disfonksiyonu(SOD), hastaların küçük bir alt grubunda kronik pankreatit ile ilişkilidir. Bununla beraber neden olan faktörün ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. 10 hastayı içeren bir çalışmada SOD olan hastalarda kronik pankreatitin, SOD olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 4 kat daha fazla saptandığı raporlanmıştır(18).

Pankreas divisum, pankreas duktal anatomisinin en sık rastlanan konjenital varyantıdır ve yaklaşık %10 (%1-14) oranında görülür. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Tekrarlayan akut pankreatit, kronik pankreatit ya da kronik karın ağrısı ile klinik ortaya çıkabilir. Minör papilladaki darlık nedeniyle pankreatik sıvı akışına karşı oluşan rölatif direnç ve pankreatik duktal distansiyon, pankreatite neden olmaktadır(19). Ağrısı olan ancak pankreatit bulgusu olmayan pankreas divisumlu hastalar tedavi edilmeyebilir. Ağrı için diğer etyolojiler düşünülmelidir(örneğin; irritable barsak sendromu). Tekrarlayan akut pankreatit hastalarında uygulanan endoterapi ya da cerrahiye yanıt, kronik

pankreatiti ve kronik ağrısı olan hastalarla karşılaştırıldığında, daha iyi olarak saptanmıştır(20).

### **Tropikal Pankreatit**

Tropikal bölgelere özgün olan kronik pankreatitin bir alt tipidir. Genç yaştaki hastalarda, tekrarlayan karın ağrısı, beslenme yetersizliği ve insüline bağımlı diyabetes mellitus ile klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Kronik pankreatit ile ilişkisi net olarak ortaya konan 5 genetik lokustaki değişiklikler tanımlanmıştır. Bunlar tripsinojeni kodlayan genler olan PRSS1 ve PRSS2, tripsin inhibitörü olan SPINK1 geni , tripsin-degrading enzimini kodlayan gen ve kimotripsinojen C' yi kodlayan genlerdir(21).

### **Sistemik Hastalıklar**

Kronik pankreatite neden olan sistemik hastalıklar arasında kistik fibrozis(22), sistemik lupus eritematozis(23), primer hiperparatiroidizm(24) ve hipertrigliseridemi(25) sayılabilir.

### **İdiopatik Pankreatit**

Kronik pankreatit hastalarının üçte birinde etyolojik faktör tanımlanamamıştır ve bu hastalar idiyopatik kronik pankreatit olarak sınıflandırılmıştır(26). Son yıllarda kronik pankreatit olan hastalarda önemli genetik risk faktörleri tanımlanmıştır. Serin proteaz inhibitörü Kazal tip 1(SPINK1) olarak da bilinen pankreatik sekretuvar tripsin inhibitörü(PSTI), pankreasta prematüre tripsin aktivasyonuna karşı defansın ilk basamağı olduğu

düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik pankreatit hastalarının %19' unda serin proteaz inhibitöründeki N34S mutasyonu saptanmış ve bu mutasyonun idiyopatik ve herediter kronik pankreatit ile bağlantılı olduğu raporlanmıştır(26).

### **Kistik Fibrozis Geninde Mutasyon**

Kistik fibrozis hastalarının çoğunda asiner ve duktuler pankreatik sekresyonda defekte neden olan ilerleyici pankreatik hasar gelişmektedir(27). Kistik fibrozis hastalarında, CFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) genindeki mutasyon, akciğerlerle pankreasta yetmezliğe neden olmakta ve pankreatitin de nadir bir nedenidir(28). Kistik fibrozisin diğer klinik belirtilerinin olmadığı idiyopatik kronik pankreatiti olan erişkin hastalarda, CFTR gen mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyonlar, kronik pankreatit için ek risk faktörü olanlarda, kronik pankreatit gelişimine katkıda bulunabilir(28, 29).

### **PATOGENEZ**

Kronik pankreatitin klinik, morfolojik ve etyolojik özellikleri iyi bilinmektedir ama patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır(30). Son birkaç dekatta kronik pankreatit patogenezinin anlaşılabilmesi için 4 önemli hipotez ileri sürülmüştür; oksidatif stres, toksik-metabolik, taş ve kanal obstrüksiyonu ve nekrozis-fibrosis.

### **Oksidatif stres teorisi**

Braganza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, pankreatik hastalıkların esas nedeninin hepatik karışık fonksiyonlu oksidaz enziminin aşırı aktivitesi olduğunu

ileri sürmüşlerdir(31). Oksidatif stres, yüksek düzeyde süstratın (örneğin yağlar) ya da indükleyicilerin (örneğin alkol) olduğu ortamda, artmış karışık fonksiyonlu oksidaz aktivitesinde aşırı bir cevaba neden olabilir. Safranın duodeno pankreatik reflüsünün miktarı da oksidatif hasarın etkisini arttırabilir. Oksidize olan ürünler peroksidasyon yoluyla hücrenin lipid membranında hasara neden olur. Bu durumda zimojen granüllerin ve lizozomların artmış fragilitesi ile sonuçlanarak otodijesyona, mast hücresi degranülasyonuna, trombosit agregasyonuna ve inflamatuvar hasara neden olmaktadır(30).

### **Toksik metabolik teori**

Bordalo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, alkolün asiner hücrelerde, hücre metabolizmasında değişikliğe neden olarak direk toksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir(32). Alkol asiner hücrelerde sitoplazmik lipid birikimine neden olarak yağlı dejenerasyona, hücre nekrozuna ve sonuç olarak da yaygın fibrozise neden olmaktadır. Pankreatik etanol metabolizmasının ürünü olan yağ asidi etil esterleri, toksik metabolik değişikliklerde anahtar role sahip olabilir(30).

### **Taş ve duktal obstrüksiyon teorisi**

Alkol, ekzekrin fonksiyonlarda değişikliğe neden olarak, pankreatik sıvıda taş oluşumundaki yatkınlıktaki artışla beraber protein plakları ve taş oluşumuna sebep olmaktadır. Pankreatik taş oluşumunda tetiği çeken iki önemli protein olduğu düşünülmektedir; pankreatik taş proteini ve glikoprotein-2. Litostatin olarak da bilinen pankreatik taş proteini(Pancreatic Stone Protein (PSP)), pankreatik asiner hücrelerden sentezlenen bir fosfoproteindir. PSP

pankreatik sıvıda kalsiyum ile supersature olarak kalsiyum karbonatın presipitasyonunu engellemektedir. Yapılan çalışmalarda kronik pankreatit hastalarında, pankreatik sıvıdaki PSP konsantrasyonunun sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır. Glikoprotein -2(GP-2), bir diğer asiner hücre proteinidir. Asiner hücre membranındaki zimojen granüllerin major komponentidir. Pankreatik sıvıya ekzositoz ile salgılanır. Freedman ve arkadaşları, GP-2' nin pankreatik sıvıdaki protein plaklarının tekrar üretilebilir komponenti olduğunu rapor etmişlerdir(33). Taşların duktal epitelyal hücrelerle olan kronik teması, ülserasyona, skara dokusunun gelişmesine ve sonuç olarak da obstrüksiyona, staza, yeni taş oluşumuna neden olmaktadır(30).

### **Nekroz- fibrozis teorisi**

Geçirilen akut pankreatit ataklarında oluşan inflamasyon ve nekroz periduktal alanlarda skar dokusu oluşmasına neden olmaktadır. Periduktuler alanda oluşan skar dokusu duktuler obstrüksiyon ile sonuçlanarak pankreatik duktusta staza ve sekonder olarak da taş oluşumuna neden olmaktadır. Duktuslardaki ciddi obstrüksiyon atrofi ve fibrozis ile sonuçlanmaktadır(30).

### **KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI**

Karın ağrısı ve pankreatik yetmezlik kronik pankreatitin primer olarak iki önemli klinik özelliğidir.

#### **Karın ağrısı**

Karın ağrısı, kronik pankreatitin dominant klinik özelliğidir. Karın ağrısı tipik olarak epigastrik bölgeden sırtta doğru yayılım gösterir. Bazen ağrıya bulantı kusma eşlik edebilir. Karın ağrısı oturunca ya da öne doğru eğilmekle azalabilir. Ağrı yemekten 15-30 dakika sonra artar. Kronik pankreatitin erken dönemlerinde karın ağrısı ataklar halinde görülürken, hastalığın ileri dönemlerinde karın ağrısı sürekli hal alır. Karın ağrısı, kronik pankreatitli hastalardaki en sık klinik bulgu olmasına rağmen bazı hastalarda karın ağrısı olmayabilir. Bazı vaka serilerinde endokrin ve ekzokrin disfonksiyonu ile prezente olan kronik pankreatit vakalarının % 20' sinde ağrı olmayabileceği bildirilmiştir(34).

### **Pankreatik Yetmezlik**

Klinik olarak anlamlı protein ve yağ yetmezliği, pankreatik fonksiyonlarda %90'ın üzerinde eksiklik olmadan görülmez(35).

### **Yağ Malabsorbsiyonu**

Lipolitik aktivite, proteolitik aktiviteden daha hızlı azaldığı için steatore protein eksikliğinden daha önce görülür(36). Yağ malabsorbsiyonunun klinik bulguları yumuşak, yağlı, kötü kokulu gaytanın dışkılanması şeklinde tanımlanabilir. Yağda eriyen vitaminler (Vitamin A,D,E ve K) ve vitamin B 12 eksikliği görülebilir. Buna rağmen klinik olarak semptomatik vitamin eksikliğinin gelişmesi nadirdir(37).

### **Pankreatik Diyabet**

Kronik pankreatit hastalarında bazen glukoz intoleransı gelişebilir. Ancak aşikar diyabetes mellitus hastalığın geç dönemlerinde gelişir. Özellikle erken dönemde kalsifikasyonların geliştiği kronik kalsifik pankreatit hastalarında, kronik non-kalsifik pankreatitli hastalara göre daha sıklıkta diyabetes mellitus gelişebilmektedir(38). Ailelerinde tip 1 ya da tip 2 diyabet öyküsü olan hastalarda diyabetes mellitus daha sık oranlarda görülmektedir. Bunda altta yatan etkenin pankreatik rezervdeki azalma ya da insülin cevabındaki azalma olduğu düşünülmektedir. Pankreatik cerrahide (drenaj ya da pankreatikoduodenektomiyi içeren cerrahiler) artmış diyabetes mellitus riski söz konusu değildir. Distal pankreatektomi ve anlamlı pankreatik rezeksiyonlar istisnaları oluşturmaktadır(38). Kronik pankreatit hastalarında gelişen diyabette genellikle insülin ihtiyacı olmaktadır. Diyabetik ketoasidoz ve nefropati nadir, nöropati ve retinopati daha sıklıkta görülür(36).

### **Tanı**

Kronik pankreatit hastalarındaki klasik triad olan pankreatik kalsifikasyon, steatore ve diyabetes mellitusun hepsinin bir arada bulunması sadece çok ileri hastalıkta görülebilmektedir. Bu nedenle ileri evre hastalarda kronik pankreatit tanısının konması zor değildir. Erken evre hastalarda tanın konması çok daha zordur ve ortaya konulmuş altın standart metod yoktur. Kronik pankreatitin patolojik tanısı için altın standart olan histopatolojik inceleme yapılabilir. Ancak bu klinik pratikte çok zordur. Dahası idiopatik pankreatit, herediter pankreatit ve alkolik pankreatit hastalarının çoğunda histolojik değişiklikler diffüz değildir(39).

### ***Laboratuvar Testleri:***

Serum amilaz, lipaz düzeyleri kronik pankreatit hastalarında hafifçe artmış olabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde, anlamlı fibrozis olan hastalarda, pankreas rezervi azaldığı için bu enzim düzeyleri de azalabilir. Serum amilaz ya da lipaz düzeylerinde normal değerlerin 3 katından az olan yükseklikler tanı koydurucu değildir. Tam kan sayımı ve serum elektrolitleri normal olabilir. Pankreas başındaki ödem ve fibroze bağlı olarak gelişen, ana safra kanalının intrapankreatik kısmına olan bası nedeniyle serum bilirubin ve alkalen fosfataz değerlerinde artma olabilir. Otoimmün pankreatit düşünülen hastalarda sedimentasyon, serum IgG4 düzeyinde, anti nükleer antikor, romatoid faktör ve anti-düz kas antikor titrelerinde artma olabilir(40).

Steatore düşünülen hastaların gaytalarındaki yağın Sudan boyası ile gösterilmesi spesifik değildir. 72 saatlik biriktirilen gaytada yağ atılımının 7 gr/günün üstünde olması malabsorbsiyon için, 10 gr/günün üstünde olması steatoreyi destekler. Tipik karın ağrısı semptomu olan hastalarda gaytada yağ atılımının arttığının gösterilmesi, kronik pankreatit tanısının destekler(40).

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. Bir günlük gaytada bakılan elastaz değerinin 200 mikrogarmin altında olması anormaldir(40) .

### ***Görüntüleme Yöntemleri:***

Direkt grafide, pankreatik kanalda kalsifikasyon, kronik pankreatitli hastaların %30' unda görülebilmektedir. Kalsiyum depozisyonu en sık alkolik pankreatitte, nadir olarak ta idiopatik pankreatitte görülmektedir.

Transabdominal US, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile kalsifikasyon, duktal dilatasyon, pankreas dokusunda genişleme, pankreas dokusunda(örn, psödokist) ya da pankreas komşuluğunda sıvı koleksiyonu gösterilebilir. Ultrasonografinin kronik pankreatit tanısındaki sensitivitesi %60-70, spesifitesi %80-90' dır (41). Bilgisayarlı tomografinin sensitivitesi %75-90, spesifitesi %85' tir(42). Kronik pankreatit ile ilişkili olan pankreatik kalsifikasyon ve pankreatik kanal obstrüksiyonun gösterilmesinde magnetik rezonans kolanjiopankreatografi(MRCP) yardımcı olabilir(43).

Kronik pankreatit hastalarında ileri dönemlerde pankreas dokusunda atrofi gelişebilir. Pankreatik atrofi yapan diğer nedenler yaşlılık, geçirilmiş nekrotizan pankreatit, kistik fibrozis, Shwachman- Diamond sendromu, hemokromatozisin ileri dönemleri şeklinde sıralanabilir(44).

Direk grafide kalsifikasyon olmayan ve steatore kanıtı olmayan hastalarda endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi(ERCP), kronik pankreatit tanısının konmasına yardımcı olabilecek diğer bir yöntemdir. ERCP' de ana pankreatik kanaldaki boğumlanma ve ektatik yan dalların olması kronik pankreatit tanısı için tansaldır. ERCP' deki duktal değişiklikler temel alınarak yapılan Cambridge sınıflaması ile hastalar üç gruba ayrılmışlardır. Cambridge I' de şüpheli değişiklikler, Cambridge II' de hafif- orta değişiklikler, Cambridge III' de önemli

değişiklikler şeklinde sınıflandırılmıştır(45). Kronik pankreatitin erken dönemlerinde pankreatografi normal olabilir. Uzun süreli(4 yıldan daha fazla) septomları olan hastalarda pankreatografinin normal olması kronik pankreatit tanısını dışlamaz. ERCP' si normal olan kronik pankreatit şüphesi olan hastalarda diğer görüntüleme yöntemleri (örn; endoskopik ultrasonografi(EUS)) ya da pankreatik fonksiyon testleri yapılmalıdır(46).

EUS, kronik pankreatit tanısının konmasında, ERCP ya da pankreatik fonksiyon testleri kadar sensitiftir. Ancak oldukça ileri düzeyde tecrübeli gastroenterolojist gerektirmektedir. EUS özellikle taşların, yan dalların, kistler, lobularitenin ve ana pankreatik kanaldaki düzensizliklerin görüntülenmesini sağlar(47).

### ***Genetik Testler***

Son birkaç yılda, genetik mutasyonlar ile kronik pankreatit arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Kistik fibrozisten sorumlu olan CFTR geni, tripsin inhibitörünü kodlayan SPINK-1 geni, herediter pankreatit ile ilişkili olan PRSS-1 geni bunlardan bazılarıdır(48, 49, 50).

## **KRONİK PANKREATİT KOMPLİKASYONLARI**

### **Psödokist**

Psödokist akut ve kronik pankreatit ile ilişkili yaygın bir komplikasyondur. Yapılan çalışmalarda kronik pankreatit hastalarının yaklaşık %30-40' ında psödokist geliştiği rapor edilmiştir(51, 52). Psödokist, pankreasta gelişen amilaz

ve diğer pankreatik enzimlerden zengin, duvarı epitelyum içermeyen fibröz doku ile çevrili sıvı kolleksiyonudur(52). Tanı transabdominal ultrasonografi ya da bilgisayarlı tomografi ile konur. Pankreasın diğer kistik lezyonları ile ayırıcı tanısı endoskopik ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne spirasyonu ile yapılır. Destekleyici tedavi ile psödokistlerin çoğu geriler. Psödokistin çapı ve psödokistin uzun süre(6 aydan uzun) geçmesine rağmen gerilememesi psödokistin rezolusyonu ve komplike olması açısından kötü prediktif belirteçlerdir. Kist ne kadar büyükse o kadar semptomatik olmakta ve komplike olmaktadır. İnvaziv drenaj için iki önemli endikasyon vardır; uzun süreli semptomatik kistler ve enfeksiyon, gastrik çıkış ya da biliyer obstrüksiyon, kanama gibi komplikasyonların gelişmesidir. Pankreatik psödokist drenajında üç farklı prosedür uygulanmaktadır. Bunlar endoskopik (transpapiller ya da transmural) drenaj, perkütan kateterle drenaj ya da açık cerrahidir(52).

### **Safra Kanalı ya da Duodenal Obstrüksiyon**

Distal ana safra kanalı ve duodenumun pankreas başı ile olan yakın anatomik komşuluğu nedeniyle kronik pankreatitte, bu bölgelerin etkilenmesi olasıdır. Kronik pankreatit nedeniyle hospitalize edilen hastalarda safra kanalı striktürü insidansı %6, duodenal obstrüksiyon insidansı %1.2 olarak rapor edilmiştir. Kronik pankreatitli hastalarda gelişen safra kanalı striktürü için cerrahi bir girişim ihtiyacı hastaların %35' inde , duodenal obstrüksiyonu olan hastaların da %12' sinde cerrahi bir girişim ihtiyacı olmuştur. Safra kanalı striktürü olan hastalarda sarılık, kolanjit, hiperbilirubinemi ve uzun süreli artmış serum alkalin fosfataz seviyesi görülebilir. Kronik pankreatit hastalarında serum alkalin fosfataz

seviyesinin 2 katından fazla artma olması safra kanalı striktürü için bir belirteç olabilir. Safra kanalı striktürü olan kronik pankreatitli hastalarda kolanjit, bilier siroz, ana safra kanalı taşı, striktüre progresyon olması, bilirubin ve/ veya alkalen fosfatazda bir aydan fazla yükseklik olması ve malignite şüphesi dışlanamıyorsa cerrahi endikasyonu vardır. En sık uygulanan cerrahi yöntemler ise koledokoduodenostomi ya da koledokojejunostomidir. Duodenal obstrüksiyonda 1-2 hafta süreyle uygulanan konservatif tedaviye yanıt alınamamışsa bypass cerrahisi endikasyonu vardır(53).

### **Pankreatik Ascit ve Plevral Effüzyon**

Pankreatik ascit ve plavral effüzyon pankreatik kanal rüptürü sonrasında, psödokist rüptürü sonrasında pankreatik sıvının karın boşluğuna ya da plevral boşluğa sızması ile gelişebilir. Parasentez ya da torasentez ile alınan sıvıda bakılan amilaz konsantrasyonunun çok yüksek(>1000 IU/L) olması ile tanı konur(54). Tedavide tekrarlayan aspirasyonlar, diüretik, octreotid tedavisi ya da pankreatik sekresyonları azaltmak için parenteral beslenme cerrehi dışı yöntemlerdir. Pankreatik kanalda rüptür varsa endoskopik olarak yerleştirilen pankreatik stent kısa süreli rahatlama sağlayabilir. Hastaların bazılarında, pankreatik kanal ya da pankreatik psödokist ile jejenumun roux-en Y lopu arasında anastomoz yapılmak üzere cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır(55).

### **Splenik Ven Trombozu**

Kronik pankreatiti olan hastalarda %7-20 oranında splenik ven trombozu komplikasyon olarak gelişmektedir. Gastrik varislerden kanama, splenik ven

trombozu olan kronik pankreatitli hastalarda takip ya da splenektomi kararında kritik öneme sahiptir(56).

### **Psödoanevrizma**

Kronik pankreatitli hastalarda pankreatik enzimlerin damar duvarında erezyon yapmak suretiyle %10-17 sıklıkta arteriyel psödoanevrizma görülebilir. Karın ağrısı ve anemisi olan hastalarda arteriyel psödoanevrizma düşünülmelidir. Pankreatitin süresi ve şiddeti, pankreatik psödokist ya da apse formasyonu temel risk faktörleridir. Psödoanevrizma rüptüründe mortalite riski % 50' nin üstündedir. Yeni geliştirilen endovasküler teknikler psödoanevrizma tedavisinde önemli yer tutmaktadır(57).

## **TEDAVİ**

### **Ağrının Tedavisi**

Karın ağrısı, kronik pankreatitli hastalardaki en önemli semptomlardan birisidir. Ağrının patogenezi tam olarak ortaya konamamıştır ve bu semtomun tedavisi genellikle zordur(58). Kronik pankreatit hastalarının %80-94' ünde şiddetli, intermittan ve sıklıkla narkotik bağımlılığı ile sonuçlanan karın ağrısı geliştiği raporlanmıştır(59).

Alkol kullanımının bırakılması: Kronik pankreatit etyolojisinde önemli bir yer tuttuğu için alkolün bırakılması zorunludur. Alkole bağlı kronik pankreatiti olan hastalarda alkol tüketiminin devam etmesi artmış mortalite ile ilişkilidir(5).

### Öğünlerde tüketilen gıdaların azaltılması ve hidrasyon

## Sigaranın bırakılması

### Medikal tedaviler:

***Nonspesifik destekleyici tedaviler:*** Kronik pankreatiti olan hastalarda karın ağrısının tedavisinin birinci basamağında medikal tedavi yer almaktadır. Analjezik ajanlar ağrının giderilmesinde hala en sık kullanılan ajanlardır. Gelişebilecek narkotik analjezik bağımlılığı ağrı tedavisindeki aşikar bir problemdir. Kronik pankreatit hastalarında narkotik analjezikler çok yaygın olarak kullanılmaktadır ve etkinliğinin diğer yöntemlerle karşılaştırılmış kontrollü çalışmaları yoktur. Analjeziklerin kullanım aralığı ve dozları, hastaların ağrı paternine göre düzenlenmelidir(60).

***Pankreatik Enzimler:*** Ağızdan pankreatik enzim kullanımından sonra ağrıdaki iyileşmenin olası mekanizmasının pankreastaki negatif feedback inhibisyonu olduğu düşünülmektedir. Kolesistokinin relasin peptid duodenumda pankreatik tripsin tarafından denature edilmektedir. Kronik pankreatitte asiner hücrelerdeki hasar nedeniyle pankreatik tripsin sekresyonunda azalma olmakta. Bundan dolayı kolesistokinin relasing peptid denatürasyonu gerçekleşmemektedir ve kolesistokinin sekresyonunda artışa neden olmaktadır. Artmış kolesistokinin konsantrasyonu da pankreatik enzim sekresyonunda artmaya neden olarak ağrı oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda pankreatik

enzim preparatları kullanan hastaların %30' unda plasebo ile karşılaştırıldığında ağrıda azalma olduğu raporlanmıştır(60, 61).

***Oktreotid:*** Kolesistokinin reseptör antagonisti ya da somatostatin analogu olan oktreotid, pankreatik kanal çıkış obstrüksiyonuna bağlı gelişen pankreatik kanal hipertansiyonunu negatif feedback inhibisyon yaparak rahatlatır. Somatostatin kullanılarak pankreatik sekresyonların inhibisyonu kronik pankreatitli hastalardaki ağrının giderilmesinde etkilidir. Oktreotid sentetik somatostatin analogudur. Yarı ömrü uzun, etkisi daha potant ve subkutan uygulanabilir(60).

***Antioksidan Tedavi:*** Bhardwaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik pankreatit hastalarında vitamin E, riboflavin, cholin, magnezyum, bakır, manganez ve sülfür gibi mikronutrient alımının azaldığını raporlamışlardır(62). Mikronutrient eksikliğinin artmış oksidatif strese neden olabileceği bildirilmiştir. Akut pankreatitli hastalarla kronik pankreatitli hastalar antioksidan profil açısından karşılaştırıldığında, kronik pankreatitli hastalarda serum selenyum, vitamin A ve E, beta karoten, xantin, beta kriptoxantin ile likopen düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda antioksidan tedavinin etkinliği ile ilgili veriler tartışmalıdır. Birkaç çalışmada antioksidan tedavinin potansiyel yararının olduğu gösterilmiştir(60) .

#### Endoskopik Tedaviler:

Pankreatik kanal taşı, dilate pankreatik kanal ve ağrısı olan hastalarda ideal tedavi hala bilinmemektedir. Pankreatik kanal taşlarının ESWL(Extracorporeal Shock-Wave Litotripsy) ile parçalanması sonrasında pankreatik kanal sfinkterotomisi ile endoskopik olarak çıkarılması ile ilgili yapılan çalışmalarda hastaların %80' inde taşların başarılı bir şekilde çıkarıldığı ve %50 oranında da semptomlarda uzun süreli rahatlama sağlanmıştır(63).

Bir diğer alternatif tedavi yöntemi de endoskopik olarak pankreatik kanala yerleştirilen endoprotez ya da stentlerdir. 14 aydan 36 aya kadar olan takiplerde pankreatik kanala stent yerleştirilen hastaların %30-76' sında semptomlarda iyileşme olduğu ortaya konmuştur. Endoprotez oklüzyonu ve migrasyon nispeten sık görülen komplikasyonlardır. Ağrının başarılı bir şekilde giderilmesi, pankreatik kanal taşının çıkarılması ve pankreatik kanal çapı ile doğrudan ilişkilidir. Endoterapi için daha iyi hasta seçimi, maksimal sonuç alınmasına yardımcı olmaktadır. Daha az invaziv olması nedeniyle birinci basamak tedavi olarak endoterapi seçilebilir. Ancak endoterapinin başarılı olmadığı ya da rekkürrens durumlarında cerrahi tercih edilmelidir(60).

#### Sinir Blokajı:

Güncel kanıtlar endoskopik ultrasonografi eşliğinde yapılan çölyak gangliyon blokajının güvenli ve iyi tolere edildiğini, bazı hastalarda da mükemmel geçici sonuçları olduğunu göstermektedir. Ne yazık ki bu

yöntemin başarısını gösteren veriler yetersizdir. Kronik ağrısı olan pankreatitli hastalarda yapılan uzun süreli gözlem çalışmalarının olmaması, endoskopik ultrasonografi eşliğinde yapılan çölyak gangliyon blokajının, kronik ağrı ataklarını rahatlatmadaki rolünü sınırlamaktadır(60).

#### Radyoterapi:

Yapılan bir çalışmada kronik pankreatit hastalarında tek doz uygulanan radyoterapinin ağrının azaltılmasında yararlı olabileceği raporlanmıştır(64).

#### Cerrahi Tedavi

***Dekompresyon/ Drenaj Cerrahisi:*** Tıkanmış ana pankreatik kanalın cerrahi dekompresyonu uzun süreli rahatlama sağlaması bakımından altın standart bir yöntemdir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan yöntem yan- yan uygulanan pankreatikojunostomi(lateral pankreatikojunostomi-Puestow prosedürü) operasyonudur. Bu cerrahi yöntem ile parankimal fonksiyonlar korunur. Pankreatik dekompresyonun sonuçları non-alkolik kronik pankreatiti olan hastaların büyük bir bölümünde (%80-90) ağrının hızlı ve kalıcı olarak giderilmesinde etkilidir. Alkolik kronik pankreatiti olan hastalarda ağrının giderilmesinde başarı oranı daha düşük olup %60'dır. Lateral pankreatikojunostomi prosedürü, ana pankreatik kanalı yaygın olarak dilate(genellikle >6-7 mm) olan pankreatik parankim ve ana pankreatik kanal basıncının yüksek olduğu hastalarda endikedir.

Lateral pankreatikoduodenektomi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda ağrıdaki kısa süreli iyileşmenin %80 hastada sağlandığı ve morbidite ve mortalitenin düşük(sırasıyla %0 ve %5) olduğu rapor edilmiştir. Zamanla pankreatik hasar ve fibrozis gelişimi nedeniyle ağrının tekrarladığı görülmüştür. 2 yıldan daha uzun süren ağrıda azalma hastaların ancak %60' ında sağlanabilmiştir(60).

**Rezeksiyon prosedürleri:** Kronik pankreatit hastalarının %40' ında gelişen enflamasyon pankreas başında büyümeye, pankreatik kanalda obstrüksiyona ve bazen de ana safra kanalıyla duodenumda obstrüksiyona neden olabilir. Bu hastalarda pankreatikoduodenektomi ‘’Whipple prosedürü’’ uzun süredir tercih edilen ve ağrının giderilmesini sağlayan efektif yöntemdir. Ancak bu prosedür postoperatif erken dönemde ve uzun süreli takiplerde morbidite ile ilişkilidir. İnsülin bağımlı diyabetes mellitus preoperatif dönemde %20, takip eden yıllarda %60' dır.

Distal pankreatektomi prosedürünün ağrının tedavisindeki rolü çok sınırlıdır. Dilate olmayan pankreatik kanalı olan hastalarda ve pankreas kuyruğunda yerleşimli psödokisti olan hastalarda iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir(60).

**Cerrahi denervasyon:** Pankreas duyusal olarak çölyak gangliyon ve splanknik sinirler aracılığıyla innerve olur. Cerrahi denervasyonun hipotezi ise bu sinirlerin kesilmesinin ağrıyı azaltacağı şeklindedir. Yapılan çalışmalarda 16 aylık takiplerde %80 hastada iyi sonuçlar

alınmıştır. Ancak diğer cerrahi girişimler ve medikal tedavilerle yapılan kontrollü çalışmalar henüz yapılmamıştır(60).

### **Steatore Tedavisi**

Şiddetli pankreatik enzim yetmezliği olan hastalarda, kompleks gıdaların başarılı bir şekilde sindirilmesi ya da sindirim ürünlerinin absorpsiyonu tam olarak gerçekleşmemektedir. Ancak pankreatik fonksiyon kaybı %90' ın üstüne çıkmadıkça klinik olarak anlamlı olan protein ve yağ eksikliği gelişmez. Steatore (yağ malabsorpsiyonu), lipolitik aktivite proteolitik aktiviteden daha hızlı azaldığı için genellikle protein eksikliğinden daha önce gelişir(65). Steatore tanısı, fekal yağ eksresyonunun günde 6 gramdan fazla olması, kilo kaybı, karında rahatsızlık ve şişlik hissi olması ile konur. Yağ malabsorpsiyonu, yağda eriyen vitaminlerde(Vitamin A,D,E,K) de eksikliğe neden olur(66).

Ekzokrin pankreatik yetmezlik tanısı, direk ve indirek testlerin sonucunda ortaya çıkan klinik semptomlarla bulgulara dayanmaktadır. Bu testlerin bazıları yetmezliğin şiddetinin (hafif, orta, şiddetli yetmezlik) ortaya konmasında kullanılmaktadır. En duyarlı test sekretin-kolesistokinin ya da sekretin-serulein testidir. Sekretin- kolesistokinin testi, sekretin ile yapılan pankreatik stimülasyonla pankreasın hidroelektrolit ve kolesistokinin ya da serulein sekresyon kapasitesi ölçülmektedir. Bu test yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ancak sekretin- kolesistokinin testi invaziv, uzun ve maliyetli bir testtir. Normal

gastrointestinal trakt anatomisine sahip olan hastalarda kullanılabilir. Halihazırda fekal kimotripsin ve elastaz 1 de pankreatik ekzokrin yetmezlik tanısında sıklıkla kullanılmaktadır(66).

Steatorede tedavi seçenekleri hastalığın şiddetine bağlıdır. Diyet modifikasyonun tek başına ya da pankreatik sindirim enzim destek preparatları ile uygulanması, steatorede tedavi seçenekleridir.

### ***Diyet modifikasyonu***

Pankreatik ekzokrin yetmezliği olan hastalarda ilk yaklaşım diyet ile alınan yağ miktarının kısıtlanması olmalıdır. Günlük diyet içeriğindeki yağ oranın 20 gramdan az olması genellikle önerilmektedir. Düşük volümlü sık öğünler ve sindirimi zor olan gıdalardan(örneğin baklagiller) kaçınılması önerilmektedir. Fiberden zengin diyet pankreatik lipaz sekresyonunu arttırmaktadır. Ancak fiber oranı %50' nin üstüne çıktığında pankreatik lipaz aktivitesini inhibe etmektedir. Bu nedenle pankreatik ekzokrin yetmezliği olan hastalarda fiberden zengin diyet tartışmalıdır ve yeterli kabul görmemiştir. Orta zincirli yağ asitleri intestinal mukozadan direk absorbe olmaktadır. Bu nedenle kilo kaybı olan hastalara ekstra kalori kaynağı olarak kullanılabilir ve oral pankreatik enzim desteğine kötü yanıt veren steatoreli hastalarda kullanılabilir(67).

### ***Pankreatik Enzim Desteği***

Günlük diyet 100 gramdan daha az yağ içeren gıda alınmasına rağmen dışkıda atılan yağ miktarının 15 gramdan daha fazla olduğu, kilo

kaybının olduğu ve steatore ile ilgili semptomların olduğu ekzokrin pankreatik yetmezliği olan hastalar, pankreatik enzim desteği adaydırlar(67). Ekzokrin pankreatik yetmezliği olan hastalardaki oral yolla verilen pankreatik enzim desteğinin temeli, gıdaların mideden duodenuma geçtiği zamanda, duodenum lümeninde yeterli miktarda aktif lipazın sağlanmasıdır. Pankreatik enzim sekresyonu alınan gıdalara cevap olarak hızlı bir şekilde artmaktadır ve interdijestif peryottaki enzim sekresyonuna göre altı kattan daha fazla artmaktadır. Maximal değere postprandiyal 20-60 dakikada ulaşmaktadır. Enzim sekresyonu, postprandiyal 3 ya da 4 saate, interdijestif peryoda dönmeden önce, azalmakta ve sonrasında 3-4 katlık stabil bir artış olmaktadır. Sağlıklı insanlarda, normal karışık öğünün sindirilmesi sonrasında, postprandiyal patternde, maksimal lipaz sekresyonu 3000-6000 IU/dk, ortalama lipaz sekresyonu 2000-4000 IU/dk şeklinde olmaktadır. Pankreatik ekzokrin yetmezliğinde enzim yerine koyma tedavisinin bu paterni taklit etmesi gerekmektedir(67). Steatoreden korunmak için alınan öğünlerle beraber duodenumda en azından 30.000 IU aktif lipazın, enzim preparatları ile sağlanması gerekmektedir. Bu da minimikrosferler içeren modern enterik kaplı preparatlarla başırlır(67).

### **Glukoz İntoleransı**

Asiner hücre hasarına sekonder gelişen pankreatik endokrin yetmezlik, kronik pankreatitin iyi bilinen komplikasyonudur. Bütün diyabetes mellitusu olan hastaların %0.5-1' i kronik pankreatite sekonder

gelişmektedir. Kronik pankreatitte diyabetes mellitus gelişme oranı ise %40-60' dır. Bu tablo kronik pankreatit etyolojisine, kalsifikasyonun yaygınlığına ve hastalık süresine göre farklılık göstermektedir. Pankreatik diyabet alkolik pankreatitte, tropikal kalsifik pankreatitte ve uzun hastalık süresinde daha yaygın olarak görülmektedir. Pankreas kanseri kronik pankreatitin bilinen bir komplikasyonudur ve bazen yeni gelişen diyabetes mellitus ile ortaya çıkabilir. Pankreatik diyabette genellikle ketoasidoz gelişmez (68).

### **AMFİREGÜLİN**

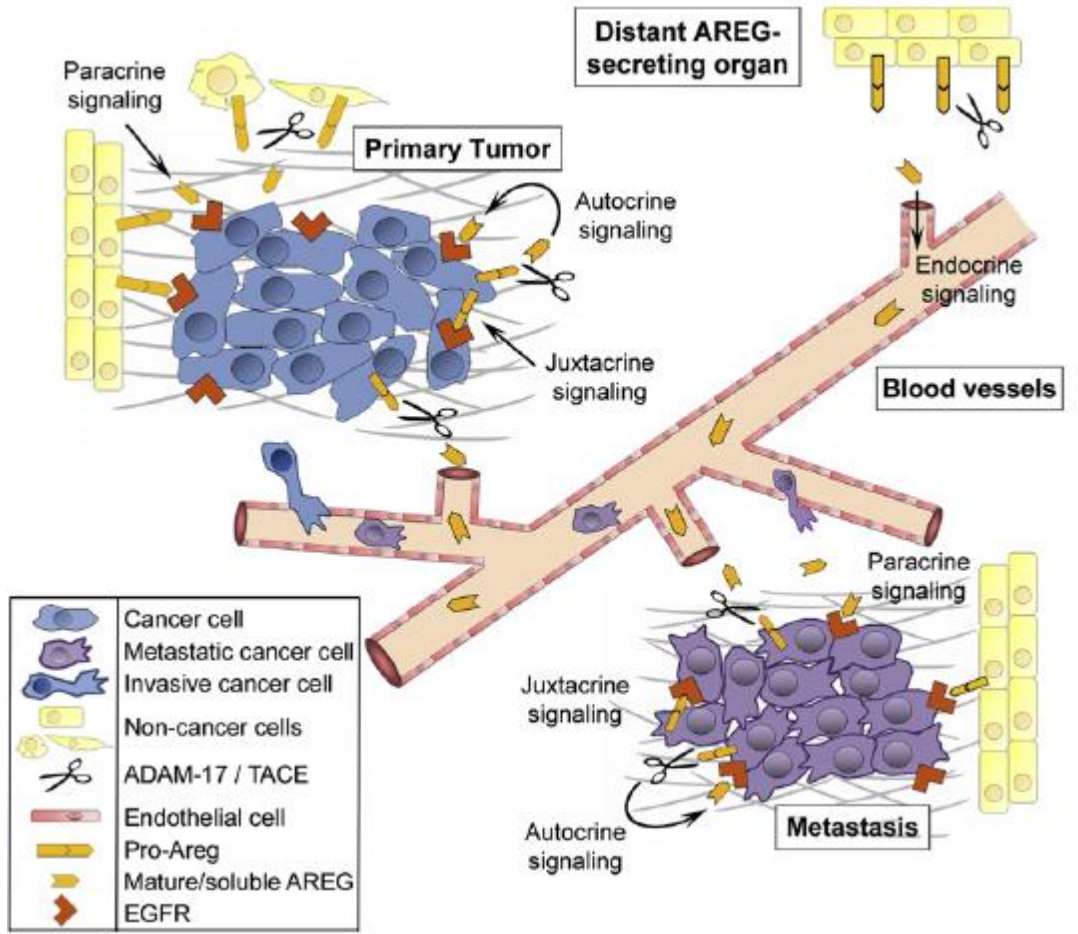
İnsan amfiregülini (AREG), 84 amino asitten oluşan bir glikoproteindir ve 1980' de Shoyab ve arkadaşları tarafından keşfedilerek tanımlanmıştır. İnsan AREG geni, 10 kb uzunluğunda ve 4. kromozomun q13-q21 loklizasyonunda bulunmaktadır. AREG 252 aminoasitlik transmembran prokürsörü olan pro-AREG şeklinde sentezlenmektedir. Plazma membranından, ektodomainlardan proteolitik enzimler aracılığıyla bölünerek soluble AREG proteini şeklinde salınır (69).

Olgun, soluble AREG, disülfid bağlarıyla birbirine bağlı 6 sistein bulundurmaktadır ve 3 looplulu yapı bu şekilde oluşmaktadır. AREG' in amino terminali hidrofiliktir ve heparin bağlayan bir N- glikozile terminali bulundurmaktadır. Karboksi terminali, epidermal growth faktör (EGF) benzeri terminaldir ve EGF benzeri growth faktör ailesinin diğer üyeleri (EGF' in kendisi (% 38 homoloji), tümör growth faktör- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ )(% 32

homoloji), Heparin bağlayan EGF benzeri growth faktör (HB- EGF), epiregülin, betasellülin, nörogülinler) ile dikkate değer bir homoloji göstermektedir(69).

AREG, EGF reseptörüne bağlanır ve EGF ile bunun için yarışa girer. AREG bu nedenle EGF ailesine dahil edilmektedir. EGF reseptörü, tirozin kinaz yapısındadır ve ana sinyal yollarını içermektedir. Bu nedenle onkolojide major hedeftir. EGF, TGF- $\alpha$  ve AREG spesifik olarak EGF reseptörüne bağlanmaktadır. AREG' in yüksek konsantrasyonda biyolojik aktivitesi diğer ligandlarla benzerdir. Ancak düşük konsantrasyonlarda effektivitesi düşüktür(69).

Aktive olan AREG, reseptörleri aracılığıyla, tümör hücrelerinde otokrin yolla, mikroçevrede parakrin/jukstakrin yolla, sağlıklı dokulardan sistemik dolaşıma sekrete edilen AREG endokrin yolla siyal iletiminde rol almaktadır. Böylece AREG multikrin siyal proteini olarak da düşünülebilir(69). Şekil 1' de AREG' in sinyal iletim yolları görülmektedir.



Şekil 1' de AREG' in sinyal iletim yolları(69)

Çok sayıda endojen ve eksojen stimulus AREG sentezini indükleyebilir. Çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri prostoglandin-E2, interlökin 1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve EGF , AREG m-RNA ekspresyonunu kuvvetli olarak indüklediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(69).

AREG birçok dokuda eksprese olmaktadır. Özellikle reproduktif dokularda ve üriner sistemde (meme dokusu, uterus/overler, plasenta ve prostatta) eksprese olmaktadır. Bunun yanı sıra pankreas, dolaşım sistemi, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemde de eksprese olmaktadır(69).

AREG, puberte ve gebelikte meme bezlerinin fizyolojik gelişiminde merkezi rol oynamaktadır. AREG'in meme dokusunda aşırı ekspresyonu, erişkin meme hücrelerinde hiperplazi ya da meme kanseri gibi hücre anormalliklerinin gelişimi ile ilgili olduğu saptanmıştır.

Birçok insan kanser dokusunda (meme, akciğer, kolorektal, pankreas vs.), AREG geninin aşırı ekspresyonun olduğu ortaya konmuştur. AREG' in, bazı tümör dokularında anjiogenez, doku invazyonu ve metastazda rol oynadığı da gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalar da AREG' in anti-apoptotik sinyallerin mediyatörü olduğunu göstermiştir(69).

Klinik verilerle desteklenen, AREG' in kanser gelişimi ve progresyonundaki rolü, AREG' i prediktif ve/veya prognostik bir biyomarker olarak göstermektedir(69).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerde serumda ve dokuda artmış AREG düzeyi, kötü prognozün göstergesidir. Ayrıca kolorektal kanserde, hastalıksız yaşam süresi ve karaciğer metastazı ile ilişkilidir(69).

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

### **Hasta ve Kontrol Grubu**

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümüne Temmuz 2013–Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran, klinik,

laboratuar ve görüntüleme yöntemleri olan Magnetik Rezonans Görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi ve Endoskopik Ultrasonografi (Rosemont Kriterlerine göre) ile kronik pankreatit tanısı konan 42 hasta ve bilinen malignite ve kronik hastalık (Diyabetes mellitus vs) tanısı olmayan 43 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra hastaların rutin tetkikleri esnasında alınan kanlarından ayrılan serumlardan örnekler alındı. Bu serumlarda amilaz, lipaz, Ca 19-9, CEA, sedimentasyon ve CRP, tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler çalışıldı. Hastaların demografik verileri, kronik pankreatit etyolojileri, kronik pankreatit süresi, özgeçmişlerinde diyabetes mellitus olup olmadığı, eğer diyabetes mellitus varsa diyabet yaşı kaydedildi. Kronik pankreatit hastalarında görüntüleme yöntemiyle pankreasta saptanan herhangi bir komplikasyona ait veri (psödokist vs) olup olmadığı kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubunun ependorf tüplerine konularak ayrılan serumları, serum amfiregülin düzeyi analiz zamanına kadar -80 derecede saklandı. Çalışmamızda serum amfiregülin düzeyleri Amphiregülin Human ELISA Kit ab99975(Abcam, Cambridge, UK) ile çalışıldı. Serum amfiregülin düzeyi ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Kitin en düşük ölçüm sınırı 10 pg/ml olarak kabul edildi.

### **İstatiksel Analiz**

Çalışmadaki verilerin değerlendirmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 21.0 kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumlarında, normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve

standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise ortanca ile birlikte standart hata veya minimum - maksimum değerleri verilmiştir. Parametrik sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında t-testi, non parametrik değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Chi-Square(ki-kare/ $X^2$ ) testi kullanılmıştır. Serum amfişegölün düzeyi ile kronik pankreatit yaşı ve kronik pankreatit komplikasyonu olan psödokistin uzun çapı arasındaki istatistiksel ilişkinin araştırılması için Spearman's korelasyon testi kullanıldı.

Serum amfişegölün değerlerinin kronik pankreatiti öngörmede tanısallık karar verdirici özellikleri, Receiver Operating Characteristic(ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar, testin tanısallık değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 46.5(21-83), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 45(23-70) idi. Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın 15' i kadın, 27' si erkekti. Toplam 43 hastadan oluşan kontrol grubu ise 22 kadın, 21 erkekten oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(sırasıyla  $p: 0.19$ ,  $p:$

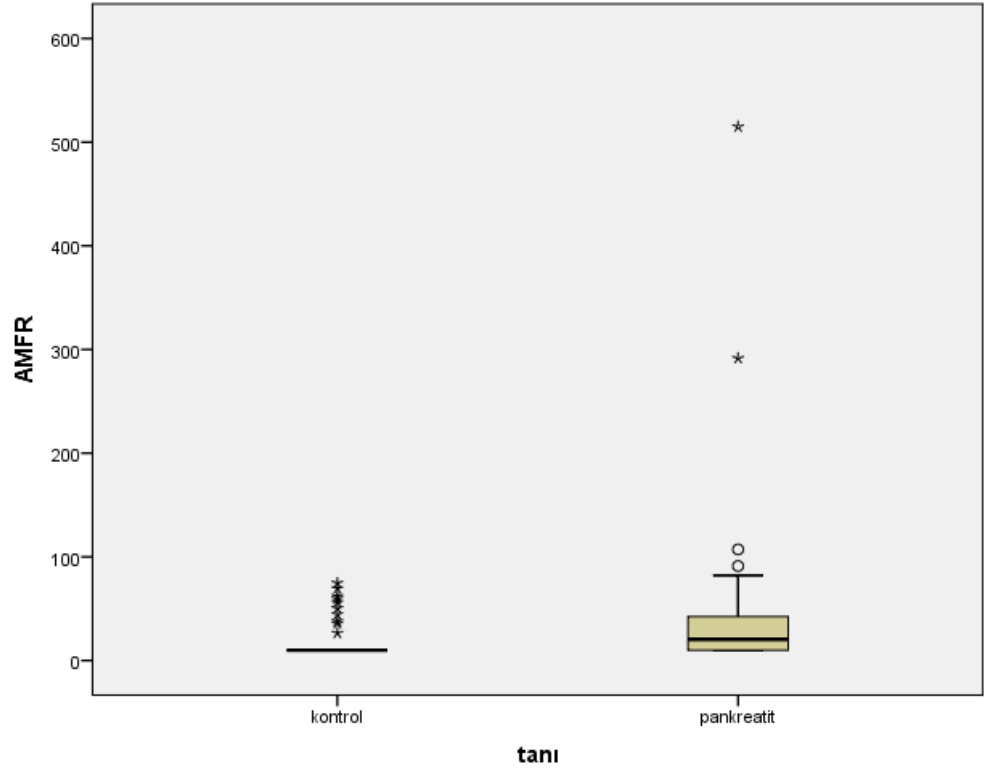
0.15). Hastalarımızın başvuru şikayeti en sık karın ağrısı(n:39 hasta, %92.86) ve sarılıktı (n:3 hasta, %7.14). Hastaları kronik pankreatit etyolojisi açısından incelediğimizde, 9 hastada (%21.4) alkol, 5 hastada (%11.9) otoimmün pankreatit kronik pankreatit etyolojisi olarak saptanmıştı. 28 hastada (%66.7) herhangi bir etyoloji saptanamadı. Kronik pankreatit hastalarında inflamasyon belirteçleri olan sedimentasyon  $33.26 \pm 2.94$  mm/saat ve CRP(C Reaktif Protein)  $18.36 \pm 3.97$  mg/L saptandı. Hastalar tümör belirteçleri olan CEA ve Ca 19-9 açısından da değerlendirildi. Hastaların saptanan CEA düzeyi ortalama 2.03 (0.5-123) ng/ml, Ca 19-9 düzeyi ise ortalama 10.04 (1.48-1200) IU/ml şeklindeydi. Hastaların kronik pankreatit tanısı alıp, çalışmaya dahil edilinceye kadar geçen süre(hastalık yaşı) ortalama 1 yıldır (minimum:6 ay-maksimum:9 yıl). Kronik pankreatit hastalarının 14'ünde (%33.33) diyabetes mellitus tanısı vardı. Hastaların diyabet yaşı ise ortalama 5 yıldır (minimum: yeni tanı-maksimum: 15 yıl). Kronik pankreatit hasta grubunda serum amilaz düzeyi  $162.04$  (18-591) IU/ml, serum lipaz düzeyi ise  $114.45$  (4-369) IU/ml saptandı. Hastalarımızda görüntüleme yöntemi ile tespit edilmiş psödokistler, komplikasyon olarak kaydedildi. Hastalarımızın 22'inde (%52.4) komplikasyon vardı, 20'inde (%47.6) komplikasyon yoktu. Hastalarımızın psödokistlerinin uzun çapı ortalama 44.5 mm (13 mm-120 mm) olarak saptandı.

Serum amfiregülin düzeyi, kronik pankreatit grubunda  $45.68 \pm 13.54$  pg/ml, kontrol grubunda  $19.69 \pm 2.92$  pg/ml saptandı. Kronik pankreatit ve kontrol grubu serum amfiregülin düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (p: 0.007). Serum amfiregülin düzeyinin, 10 pg/ml

üstündeki değerlerde, kronik pankreatiti öngörmesi % 95 CI (0.53-0.77) P: 0.017 doğruluk oranıyla yüksek olarak saptanmıştır(%57.1 sensitivite ve %76.7 spesifite). **Tablo 1'** de, kronik pankreatit grubuyla kontrol grubu, serum amfiregülin düzeyi, yaş ve cinsiyet istatistiksel ilişkisi gösterilmiştir. **Grafik 1'** de de kronik pankreatit ve kontrol grubundaki serum amfiregülin düzeyleri gösterilmiştir.

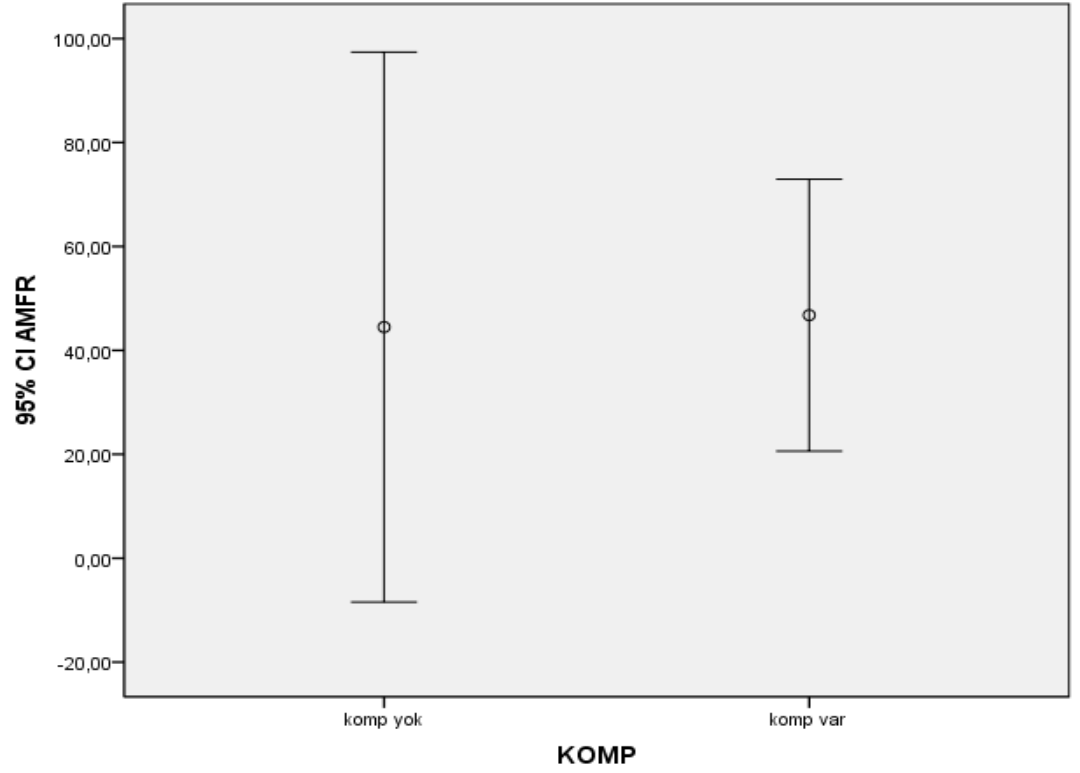
**Tablo 1:** Kronik pankreatit grubuyla kontrol grubu, serum amfiregülin düzeyi, yaş ve cinsiyet istatistiksel ilişkisi

|                     | Kronik Pankreatit grubu | Kontrol grubu | P değeri     |
|---------------------|-------------------------|---------------|--------------|
| Amfiregülin (pg/ml) | 45.68 ± 13.54           | 19.69 ± 2.92  | <b>0.007</b> |
| Yaş                 | 46.5 (21-83)            | 45 (23-70)    | 0.19         |
| Cinsiyet (K/E)      | 15/27                   | 22/21         | 0.15         |



**Grafik 1:** Kronik pankreatit ve kontrol grubundaki serum amfiregülin düzeyleri

Kronik pankreatit hasta grubunda, komplikasyon olan grup ile komplikasyon olmayan grup serum amfiregülin düzeyi açısından karşılaştırıldı. Komplikasyon olan grupta serum amfiregülin düzeyi  $46.76 \pm 12.57$  pg/ml, komplikasyon olmayan grupta serum amfiregülin düzeyi  $44.47 \pm 25.27$  pg/ml saptandı. Serum amfiregülin düzeyi komplikasyon olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı (p: 0.006). **Grafik 2'** de kronik pankreatiti olan hastaların komplikasyon olan grubunda ve komplikasyon olmayan grubunda serum amfiregülin düzeyleri gösterilmiştir.



**Grafik 2:** Kronik pankreatiti olan hastaların komplikasyon olan grubunda ve komplikasyon olmayan grubunda serum amfiregülin düzeyleri

Kronik pankreatiti olan hastaların yaşı, komplikasyon olan grupta 51.5(25-82), komplikasyon olmayan grupta 44.5(21-68) idi ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p: 0.084). Kronik pankreatiti olan hastalarda cinsiyet, diyabetes mellitusun olup olmaması, düzeyi, serum CEA düzeyi açısından, komplikasyon olan ve komplikasyon olmayan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kronik pankreatit olan hastalarda, serum Ca 19-9 düzeyi komplikasyon olan grupta  $243.09 \pm 95.32$  IU/ml, komplikasyon olmayan grupta

12.62±2.76 IU/ml ölçüldü ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı(p: 0.03).

**Tablo 2'** de kronik pankreatitli hastaların komplikasyon olan ve komplikasyon olmayan grubunun yaş, cinsiyet, serum amfiregülin düzeyi, diyabetes mellitus, serum Ca 19-9, serum CEA açısından istatistiksel analizi görülmektedir.

**Tablo 2:** Kronik pankreatitli hastaların komplikasyon olan ve komplikasyon olmayan grubunun yaş, cinsiyet, serum amfiregülin düzeyi, diyabetes mellitus, serum Ca 19-9, serum CEA açısından istatistiksel analizi

|                              | Komplikasyon olan | Komplikasyon olmayan | P değeri     |
|------------------------------|-------------------|----------------------|--------------|
| Yaş                          | 51.5 (25-83)      | 44.5 (21-68)         | 0.084        |
| Cinsiyet (K/E)               | 6/14              | 9/13                 | 0.46         |
| Serum Amfiregülin            | 46.76 ± 12,57     | 44.47 ± 25.27        | <b>0.006</b> |
| Diyabetes mellitus (var/yok) | 9/11              | 5/17                 | 0.13         |
| Serum Ca19-9                 | 243.09 ± 95.32    | 12.62 ± 2.76         | <b>0.03</b>  |
| Serum CEA                    | 10.18 ± 27.16     | 2.56 ± 2.11          | 0.74         |

Kronik pankreatit hastalarında, hastalık yaşı ile serum amfiregülin düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0.37, r: 0.14). Kronik pankreatiti olan hasta grubundaki komplikasyon gelişen hastalardaki, psödokistin uzun çapı ile serum amfiregülin düzeyi karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (p: 0.01, r: 0.57).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik pankreatit, progresif parankimal fibrozis, maldijesyon, diyabetes mellitus ve ağrı ile karakterize olan pankreasın inflamatuvar sendromudur(15). Hirota ve arkadaşlarının Japonya' da yaptıkları ulusal 6 çalışmayı içeren

epidemiyolojik taramada, kronik pankreatit hastalarında erkek/kadın oranının 4.5 olduğu ve ortalama yaşı 59.4 olduğunu saptamışlardır(70). Bizim çalışmamızda hastalarımızın erkek/kadın oranını 1.8 olarak saptadık ve hastalarımızın ortalama yaşı 46.5 idi. Bu veriler Türkiye’ de kronik pankreatitin, Japonya’daki hastalara göre daha erken yaşlarda ve kadınlarda daha fazla görüldüğünü düşündürmektedir.

Hirato ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, kronik pankreatiti olan Japon hastaların hastaneye başvuru şikayetinin en sık olarak karın ağrısı(%60.6) olduğu bildirilmiştir(70). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın doktora başvuru şikayetinin en sık karın ağrısı(%92.86) olduğunu saptadık.

Alkol, kronik pankreatitin en sık nedenidir. Klinik ve deneysel çalışmaların sonucunda alkolik kronik pankreatitin, kronik alkol alımı sonrasında pankreatitin akut proçes olarak başladığı ve tekrarlayan akut ataklar sonucunda kronik irreversible hasara progrese olarak geliştiği anlaşılmıştır(9). Yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri’ nde kronik pankreatit etyolojisinde %50-55, Avrupada %67-89, Japonya’ da %56 oranında alkol sorumludur(9). Bizim çalışmamızda da kronik pankreatit etyolojisinde %21.4 alkol, %11.9 otoimmünite olduğu saptanmıştı. Hastalarımızın %66.7’ sinde herhangi bir etyoloji saptanamadı. Herreros ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da görüldüğü gibi kronik pankreatit etyolojisinde alkol tüketilmesi ülkelere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde de alkol tüketimi batı toplumu ve Japonya’ dan daha az olduğu için alkolün kronik pankreatit etyolojisindeki oranı, bu ülkelere göre daha düşük olarak saptanmıştır. Kronik pankreatit etyolojisi ortaya

konamayan hastaların oranının yüksek olmasının nedeni açıklanamamıştır ve bu durum hastaların etyolojik açıdan tekrar incelenmesini gerekli kılmaktadır.

Güncel klavuzlar pankreatik diyabeti, tip III diyabetes mellitus olarak sınıflamaktadırlar ve pankreatik diyabet, insülinopeni ile seyretmektedir. Yapılan çalışmalardaki kanıtlar glukoz intoleransının ve insülin rezistansının da insülinopeniye eşlik ettiğini göstermektedir(6). Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 445 kronik pankreatitli hastanın dahil olduğu tek merkezli bir çalışmada diyabetes mellitus prevalansının %52 olduğu saptanmıştır(71). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %33.33'ünde diyabetes mellitus, kronik pankreatite eşlik etmekteydi.

Pankreas kanseri kötü prognoza sahip olup 5 yıllık survival %5' in altındadır. Hastaların çoğu, pankreas kanseri tanısı konulduktan sonra 6 ay içinde kaybedilmektedir. Bu malignitenin etyolojisi hala açıklığa kavuşturulamamıştır. Pankreas kanseri ile ilişkili ciddi potansiyel risk taşıyan faktörler; sigara içilmesi, gastrik ülseri olan erkekler, yüksek yağ içeren diyet ve kronik pankreatit olarak sınıflanabilir(72). Yapılan çalışmalarda sporadik kronik pankreatiti olan hastalarda 10 yılda pankreas kanseri gelişme riski %1.8, 20 yılda %4 olarak bildirilmiştir. Kronik pankreatitin nadir bir formu olan herediter pankreatiti olan hastalarda ise pankreas kanseri riski 50-70 kat artmıştır(3). Bizim hastalarımızı hepsi sporadik kronik pankreatit hastalarıydı. Hastalarımızın hastalık süreleri ortalama 1 yıldır(minimum 6 ay-maksimum 9 yıl) ve literatürde rapor edilen sürelerin oldukça altındaydı.

EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor) ailesi ve bunların ligandları ile ilişkili sinyal iletimi senaryosu oldukça komplekstir. EGFR ailesi üyeleri, ErbB ya da HER, ErbB-2(HER-2, NEU), ErbB-3(HER-3), ErbB-4(HER-4) şeklinde sıralanabilir. EGFR için birçok ligand bulunmaktadır. Bunlar; EGF(Epidermal Growth Factor), TGF- $\alpha$ (Transformin Growth Factor- $\alpha$ ), amfiregülin, Heparin Binding EGF(HB-EGF), kripto, epiregülin ve betaselülindir(73). Amfirerülin, hücre büyümesi ve apoptozis ile ilişkilidir. Amfiregülin mRNA sı, plasenta, testis, pankreas, dalak, akciğer, meme, over ve kolon gibi birçok normal dokuda eksprese edilmektedir(74). Bizim çalışmamızda da normal sağlıklı kontrol grubunda serum amfiregülin düzeyi  $19.69 \pm 2.92$  pg/ml olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda amfiregülinin, meme dokusu gelişimi, meme kanseri ve kolorektal kanser gelişiminde önemli rolü olduğu saptanmıştır(74). Ayrıca amfiregülinin otokrin etki ile kolon, meme, serviks, prostat ve pankreas malign hücrelerinin proliferasyonunu indüklediği yapılan in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Bununla beraber kolon, mide, meme ve pankreas kanserlerinde sıklıkla aşırı oranda eksprese edildiği, amfiregülin düzeyinin de tümör progresyonu ve kısa hasta yaşam süresi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır(75). AREG, daha önce yapılmış olan gen ekspresyon çalışmalarına dayanılarak, tüm pankreas adenokanserlerde Anterior Gradient 2(AGR2) ekspresiyonunu arttırdığı saptanmıştır. AGR 2' nin stimüle ettiği adenokanser hücresi çoğalmakta ve AGR 2 ekspresyonu malign transformasyon ile ilişkili birçok özelliğin gelişimine neden olmaktadır(76).

Güncel literatür taramasında, pankreas kanseri için risk faktörü olan kronik pankreatit hastalarında serum amfiregülin düzeyi ve buna etki eden faktörler ile ilgili çalışmanın bildirilmediği anlaşıldı.

Tun ve arkadaşlarının yaptığı 33 hastayı içeren pankreatik kist sıvısında AREG düzeyinin ölçüldüğü çalışmada, 300pg/ml üzerindeki AREG değerlerinin, kanser ya da yüksek gradeli displazideki tanısal doğruluk oranının %78 olduğunu saptamışlardır (sensitivite %83, spesifite %73). Çalışma sonucunda, pankreatik kist sıvısı AREG düzeylerinin, benign müsinöz kistlerle karşılaştırıldığında, malign ve yüksek gradeli displastik kistlerde anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır(76). Biz çalışmamızda sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, kronik pankreatiti olan hastaların serum AREG düzeylerinin, anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık( p: 0.007).

Biz çalışmamızda kronik pankreatit hastalarını da psödokist gelişip gelişmemesine göre, komplike olan kronik pankreatit ya da komplike olmayan kronik pankreatit şeklinde gruplara ayırdık. Komplike olan grupta, da serum amfiregülin düzeyinde ve serum Ca 19-9 düzeyinde, komplike olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğunu saptadık(sırasıyla p: 0.006 ve p: 0.03). Ayrıca psödokistin uzun çapı ile serum amfiregülin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı olan ilişkinin olduğunu saptadık(p: 0.01). Ancak diyabetes mellitusun komplike olan kronik pankreatit grubunda ve komplike olmayan pankreatit grubunda benzer oranda görüldüğünü saptadık.

Sonuç olarak literatürde kronik pankreatit hasta grubunda serum amfiregülin düzeyinin tayini ve serum amfiregülin düzeyine kronik pankreatit

hastalarında etki eden faktörlerin irdelenmesi açısından yapılan çalışma bulunmadığı için çalışmamız ilk olma özelliğindedir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kronik pankreatit hastalarında, kronik pankreatit hasta grubunda da psödokist ile komplike olan grupta, serum amfiregülin düzeyinin ve Ca 19-9 düzeyinin yüksek bulunması ve psödokistin uzun çapı ile serum amfiregülin düzeyi ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle bu hasta gruplarının pankreas kanseri açısından daha yakın takibi gerekmektedir. Ancak daha fazla vaka ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## ÖZET

Kronik pankreatit, progresif parankimal fibrozis, maldijasyon, diyabetes mellitus ve ağrı ile karakterize olan pankreasın inflamatuvar sendromudur. Kronik pankreatit, pankreas karsinomu için premalign bir hastalıktır ve efektif tarama metodu yoktur. Amfiregülin, epidermal growth faktör ailesi üyesidir ve EGFR'ye bağlanarak mitojenik etki gösterir. Pankreas karsinomunda da amfiregülin ekspresyonunun arttığı bililmektedir.

Çalışmamızda pankreas karsinomunda, premalign lezyon olan kr pankreatitte, malignite belirteci olan serum amfiregülin düzeyinin tayini ve yüksek riskli hastalarda pankreas karsinomunun ön görülmesi amaçlanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, kronik pankreatit hastalarında(p: 0.007) , kronik pankreatit hasta grubunda da psödokist ile komplike olan grupta, serum amfiregülin düzeyinin(p: 0.006) ve Ca 19-9 (p: 0.03) düzeyinin yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca komplike olan kronik pankreatit grubunda psödokistin uzun çapı ile serum amfiregülin düzeyi (p: 0.01) ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptadık.

Kronik pankreatit hastalarıyla beraber, psödokist ile komplike olan kronik pankreatit grubunda, serum amfiregülin düzeyinin ve Ca 19-9 düzeyinin yüksek bulunması ve psödokistin uzun çapı ile serum amfiregülin düzeyi ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle bu hasta gruplarının pankreas kanseri açısından daha yakın takibi gerekmektedir.

## SUMMARY

Chronic pancreatitis is an inflammatory syndrome of pancreas which is characterized by progressive parenchymal fibrosis, maldigestion, diabetes mellitus and pain. Chronic pancreatitis is premalignant condition and there are no effective screening methods to detect pancreas cancer. Amphiregulin is a member of the epidermal growth factor family and has mitogenic effect by binding EGFR. It is known that amphiregulin expression is increased in pancreas carcinoma.

The aim of our study is to detect serum amphiregulin levels in chronic pancreatitis which is premalignant lesion and to determine whether serum amphiregulin may be helpful in predicting pancreas carcinoma in high-risk patients.

We measured serum amphiregulin levels are significantly higher in chronic pancreatitis patients than in healthy controls( $p:0.007$ ). Also, pseudocyst group has higher serum amphiregulin levels( $p:0.006$ ) and serum Ca 19-9( $p:0.03$ ) levels in chronic pancreatitis patients.

Moreover, relationship between pseudocyst longitudinal diameter and serum amphiregulin level is statistically significant in complicated chronic pancreatitis group.

Serum amphiregulin and Ca 19-9 levels are increased in chronic pancreatitis group and in complicated chronic pancreatitis group. Relationship between pseudocyst longitudinal diameter and serum amphiregulin level is

statistically significant. Therefore, close follow-up for development of pancreas carcinoma is required in these patients group.

## **ÖZGEÇMİŞ**

Adı: Bülent

Soyadı: Çolak

Doğum tarihi: 10.01.1976

Doğum yeri: HATAY- İskenderun

Uyruğu: TC

Ünvanı: Uzman Doktor

E- mail: colakb1976@yahoo.com

Mobil telefonu: 00905058264910

İş telefonu: 00903122027567

1982-1993: İlköğretim-ortaöğretim ve lise öğretimi( İskenderun)

1994-2000: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001-2006: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları uzmanlık eğitimi

2006-2010: İç Hastalıkları uzmanı

2010-2013: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Yan Dal Asistanlığı

Yabancı Dil: İngilizce ( orta düzeyde)

## KAYNAKLAR

- 1- Kaur S. Baine MJ. Jain M. Sasson AR. Batra SK. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments. *Biomark Med* 2012 Oct ; 6(5): 597-612
- 2- Yeo TP. Lowenfels AB. Demographics and epidemiology of pancreatic cancer. *Cancer J* 2012 Nov-Dec; 18(6): 477-84
- 3- Dítě P, Hermanová M, Trna J, Novotný I, Růžička M, Liberda M, Bártková A. The role of chronic inflammation: chronic pancreatitis as a risk factor of pancreatic cancer. *Dig Dis* 2012; 30(3): 277-83
- 4- Kuramochi H. Nakajima G. Kaneko Y. Nakamura A. Inoue Y. Yamamoto M. Hayashi K. Amphiregulin and Epiregulin mRNA expression in primary colorectal cancer and corresponding liver metastases. *BMC Cancer* 2012 Mar 13; 12: 88
- 5- Steer ML. Waxman I. Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995 Jun 1; 332(22): 1482-90
- 6- DiMango MJ. DiMango EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012 Sep; 28(5): 523-31
- 7- Yadav D. Timmons L. Benson JT. Dierkhising RA. Chari ST. Incidence prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population- based study. *Am J Gastroenterol* 2011 Dec; 106(12): 2192-

- 8- Etemad B. Whitcomb DC. Chronic pancreatitis : diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001 Feb; 120(3): 682-707
- 9- Herreros-Villanueva M. Hijona E. Banales JM. Cosme A. Bujande L. Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J Gastroenterol* 2012 Feb 7; 19(5): 638- 47
- 10- 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
- 11- Bisceglie AM. Segal I. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics. *J Clin Gastroenterol* 1984 Jun; 6(3): 199-200
- 12- Wilson JS. Bernstein L. McDonald C. Tait A. McNeil D. Pirola RC. Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis. *Gut* 1985 Sep; 26(9): 882-7
- 13- Whitcomb DC. Genetic predisposition to alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2003 Nov; 27(4): 321-6
- 14- Cote GA. Yadav D. Slivka A. Hawes RH. Anderson MA. Burton FR. Brand RE. Banks PA. Lewis MD. Disario JR. Gardner TB. Gelrud A. Amann ST. Baillie J. Money ME. O'Connell M. Whitcomb DC. Sherman S. ; North American Pancreatitis Study Group. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 Mar; 9(3): 266-73
- 15- 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
- 16- Rebours V. Levy P. Ruzniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012 Jan ;44(1): 8-15
- 17- Owyang C, Levitt M. Chronic Pancreatitis In: *Textbook of Gastroenterology* Yamada T, Alpers DH. Owyang C, et al (Eds) JB Lippincott, New York 1991. Vol 2, p 1874
- 18- Tarnasky PR. Hoffman B. Aabakken L. Knapple WL. Coyle W. Peneau B. Cunningham JT. Cotton PB. Hawes RH. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997 Jul; 92(7): 1125-9
- 19- Bhasin DK. Rana SS. Sidhu RS. Nagi B. Thapa BR. Poddar U. Gupta R. Sinha SK. Singh K. Clinical presentation and outcome of endoscopic therapy in patient with symptomatic chronic pancreatitis associated with pancreas divisum. *JOP* 2013 Jan 10; 14(1): 50-6
- 20- Liao Z. Li ZS. Wang W. Ye Z. Lai XW. Wang XT. Zou DW. Endoscopic placement of a covered self-expandable metal stent in the minor papilla in patients with chronic pancreatitis and pancreas divisum. *Endoscopy* 2009; 41 Suppl 2: E302-3

- 21- Witt H. Bhatia E. Genetic aspects of tropical pancreatitis. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 Sep; 9(3): 213-26
- 22- Masaryk TJ. Achkar E. Pancreatitis as initial presentation of cystic fibrosis in young adults. A report two cases. *Dig Dis Sci* 1983 Oct; 28(10): 874-8
- 23- Borum M. Steinberg W. Steer M. Freedman S. White P. Chronic pancreatitis : a complication of systemic lupus erythematosus. *Gastroenterology* 1993 Feb; 104(2): 613-5
- 24- Bess MA. Edis AJ. Van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Change or a casual association ? *JAMA* 1980 Jan 18; 243(3): 246-7
- 25- Cox DW. Breckenridge WC. Little JA. Inheritance of apolipoprotein C-II deficiency with hypertriglyceridemia and pancreatitis. *N Engl J Med* 1978 Dec 28; 299(26): 1421-4
- 26- Gasiorowska A. Talar-Wojnarowska R. Czupryniak L. Smolarz B. Romanowicz-Makowska H. Kulig A. Malecka-Panas E. The prevalence of cationic trypsinogen (PRSS1) and serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene mutations in Polish patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2011 Mar; 56(3): 894-901
- 27- Kopelman H. Corey M. Gaskin K. Durie P. Weizman Z. Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies

- the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology* 1988 Aug; 95(2): 349-55
- 28- Cohn JA. Friedman KJ. Noone PG. Knowles MR. Silverman LM. Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 Sep 3; 339(10): 653-8
- 29- Sharer N. Schwarz M. Malone G. Howarth A. Painter J. Super M. Braganza J. Mutation of the cystic fibrosis gene in patient with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 Sep 3; 339(10): 645-52
- 30- Stevens T. Conwell DL. Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence- based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004 Nov; 99(11): 2256-70
- 31- Braganza JM. Wickens DG. Cawood P. Dormandy TL. Lipid- peroxidation ( free-radical- oxidation) products in bile from patients with pancreatic disease. *Lancet* 1983 Aug 13; 2(8346): 375-9
- 32- Bordalo O. Goncalves D. Noronha M. Cristina ML. Salgado A. Dreiling DA. Newer cocept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1977; 68(3): 278-85
- 33- Freedman SD. Sakamoto K. Venu RP. GP2, the homologue to the renal cast protein uromodulin, is a major component of intraductal plugs in chronic pancreatitis. *J Clin Invest* 1993 Jul; 92(1): 83-90
- 34- Layer P. Yamamoto H. Kalthoff L. Clain JE. Bakken LJ. DiMango EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and

- alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994 Nov; 107(5): 1481-7
- 35- DiMango EP. Go VL. Summerskill WH. Relation between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Eng J Med* 1973 Apr 19; 288(16): 813-5
- 36- Mergener K. Baillie J. Chronic pancreatitis. *Lancet* 1997 Nov 8; 350(9088): 1379-85
- 37- Toskes PP. Hansell J. Cerda J. Deren JJ. Vitamin B 12 malabsorption in chronic pancreatic insufficiency. *N Eng J Med* 1971 Mar 25; 284(12): 627-32
- 38- Malka D. Hammel P. Sauvanet A. Rufat P. O'Toole D. Bardet P. Belghiti J. Bernades P. Ruszniewski P. Levy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000 Nov; 119(5): 1324-32
- 39- Tandon RK. Sato N. Garg PK.; Consensus Study Group. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Apr; 17(4): 508-18
- 40- Nair RJ. Lawler L. Miller MR. Chronic pancreatitis. *Am Fam Physician* 2007 Dec 1; 76(11): 1679-88
- 41- Bolondi L. Li Bassi S. Gaiani S. Barbara L. Sonography of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989 Jul; 27(4): 815-33
- 42- Luetmer PH. Stephens DH. Ward EM. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT. *Radiology* 1989 May; 171(2): 353-7

- 43- Balakrishnan V. Chatni S. Radhakrishnan L. Narayanan VA. Nair P.  
Groove pancreatitis: a case report and review of literature. JOP 2007  
Sep 7; 8(5): 592-7
- 44- Schmidt G. Pancreas. In: Differential diagnosis in ultrasound: A  
teching atlas, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 2006. p. 146
- 45- Bozkurt T. Braun U. Leferink S. Gilly G. Lux G. Comparison of  
pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients  
with chronic pancreatitis. Gut 1994 Aug; 35(8): 1132-6
- 46- Axon AT. Classen M. Cotton PB. Cremer M. Freeny PC. Lees WR.  
Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. Gut  
1984 Oct; 25(10): 1107-12
- 47- Wallace MB. Hawes RH. Durkalski V. Chak A. Mallery S. Catalano  
MF. Wiersema MJ. Bhutani MS. Ciaccia D. Kochman ML. Gress FG.  
Van Velse A. Hoffman BJ. The reliability of EUS fort the diagnosis  
chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced  
endosonographers. Gastrointest Endosc 2001 Mar; 53(3): 294-9
- 48- Bishop MD. Freedman SD. Zielenski J. Ahmed N. Dupuis A. Martin  
S. Ellis L. Shea J. Hopper I. Corey M. Kortan P. Haber G. Ross C.  
Tzountzouris J. Steele L. Ray PN. Tsui LC. Durie PR. The cystic  
fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel  
function in patients with idiopathic pancreatitis. Hum Genet 2005  
Dec; 118(3-4): 372-81

- 49- Ooi CY. Gonska T. Durie PR. Freedman SD. Genetic testing in pancreatitis. *Gastroenterology* 2010 Jun; 138(7): 2202-6
- 50- Witt H. Luck W. Hennies HC. Classen M. Kage A. Lass U. Landt O. Becker M. Mutation in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000 Jun; 25(2): 213-6
- 51- Grace PA. Williamson RC. Modern management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg* 1993 May; 80(5): 573-81
- 52- Habashi S. Draganov PV. Pancreatic pseudocyst. *World Journal of Gastroenterology* 2009 Jan 7; 15(1): 38-47
- 53- Vijunqco JD. Prinz RA. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *Worl J Surg* 2003 Nov; 27(11): 1258-70
- 54- Runyon BA. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol* 1987 Apr; 9(2): 172-4
- 55- Kozarek RA. Ball TJ. Patterson DJ. Freeny PC. Ryan JA. Traverso LW. Endoscopic transpapillary therapy for disrupted pancreatic duct and peripancreatic fluid collections. *Gastroenterology* 1991 May; 100(5 Pt 1): 1362-70
- 56- Heider TR. Azeem S. Galanko JA. Behrns KE. The natural history of pancreatitis –induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg* 2004 Jun; 239(6): 876-80

- 57- De Rango P. Parlani G. Silvestri V. Pseudoaneurysm in chronic pancreatitis. CMAJ 2012 Mar 6; 184(4): 433
- 58- Puylaert M. Kapural L. Van Zundert J. Peek D. Lataster A. Mekhail N. Van Kleef M. Keulemans YC. 26. Pain in chronic pancreatitis. Pain Pract. 2011 Sep-Oct; 11(5): 492-505
- 59- Demir IE. Tieftrunk E. Maak M. Friess H. Ceyhan GO. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire. Langenbecks Arch Surg 2011 Feb; 396(2): 151-60
- 60- Gachago C. Draganov PV. Pain management in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol 2008 May 28; 14(20): 3137-48
- 61- Isaksson G. Ihse I. Pain reduction by an oral enzyme preparation in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1983 Feb; 28(2): 97-102
- 62- Bhardwaj P. Thareja S. Prakash S. Saraya A. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis. Trop Gastroenterol 2004 Apr-Jun; 25(2): 69-72
- 63- Delhay M. Vandermeeren A. Baize M. Cremer M. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. Gastroenterology 1992 Feb; 102(2): 610-20
- 64- Guarner L. Navalpotro B. Molero X. Giralt J. Malagelada JR. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy. Am J Gastroenterol 2009 Feb; 104(2): 349-55
- 65- Keller J. Laver P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut 2005 Jul; 54 Suppl 6: vi1-28

- 66- Pezzilli R . Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology, and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2009 Apr 14; 15(14): 1673-6
- 67- Dominguez- Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 Mar; 26 Suppl 2: 12-6
- 68- Choudhuri G. Lakshmi CP. Goel A. Pancreatic diabetes. *Trop Gastroenterol* 2009 April-Jun; 30(2): 71-5
- 69- Busser B. Sancey L. Brambilla E. Coll JL. Hurbin A. The multiple roles of amphiregulin in human cancer. *Biochi Biophys Acta* 2011 Dec; 1816(2): 119-31
- 70- Hirota M. Shimosegawa T. Masamune A. Kikuta K. Kume K. Hamada S. Kihara Y. Satoh A. Kimura K. Tsuji I. Kuriyama S.; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreatology* 2012 Mar-Apr; 12(2): 79-84
- 71- Wang W. Guo Y. Liao Z. Occurrence of an risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2011 Mar; 40(2): 206-12
- 72- Lai HC. Tsai IJ. Chen PC. Muo CH. Chou JW. Peng CY. Lai SW. Sung FC. Lyu SY. Morisky DE. Gallstones, a cholecystectomy, chronic pancreatitis, and the risk of subsequent pancreatic cancer in diabetic patients: a population-based cohort study. *J Gastroenterol.* 2013 Jun; 48(6): 721-7

- 73- Michalopoulos G. Khan Z. Liver Regeneration, Growth Factors, and amphiregulin. *Gastroenterology* 2005 February; 128(2): 503-6
- 74- Pei R. Chen H. Lu L. Zhu W. Beckebaum S. Cicinnati V. Lu M. Chen X. Hepatitis C virus infection induces the expression of amphiregulin, a factor related to the activation of cellular survival pathway and required for efficient viral assembly. *J Gen Virol* 2011 Oct; 92( Pt 10): 2237–48
- 75- Johansson CC. Yndestad A. Enserink JM. Ree AH. Aukrust P. Tasken K. The epidermal growth factor-like growth factor amphiregulin is strongly induced by the adenosine 3'5'-monophosphate pathway in various cell types. *Endocrinology* 2004 Nov; 145(11): 5177-84
- 76- Tun MT. Pai RK. Kwok S. Dong A. Gupta A. Visser BC. Norton JA. Poultsides GA. Banerjee S. Van Dam J. Chen AM. Friedland S. Scott BA. Verma R. Lowe AW. Park WG. Diagnostic accuracy of cyst fluid amphiregulin in pancreatic cysts. *BMC Gastroenterol* 2012 Feb 14; 12: 15