T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SERUM GASDERMİN D DÜZEYİNİN AKUT PANKREATİT ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Güleycan Parça

ANTALYA 2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SERUM GASDERMİN D DÜZEYİNİN AKUT PANKREATİT ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Güleycan Parça

Prof. Dr. Serkan Öcal

(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA 2023

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, sürdürülmesi, tezin oluşum ve yazılım aşamasında tecrübe, bilgisi ve samimiyetiyle her zaman yanımda olan elinden gelen her türlü anlayış ve yardımı gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Serkan Öcal'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimime bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin olmak üzere tüm hocalarıma ve uzman abla ve ağabeylerime teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatım süresince birlikte çalıştığım, bu yolda beraber yürüdüğümüz zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, beraber ekip olarak çalıştığımız tüm hemşirelerimiz ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman her koşulda yanımda olan ve tüm eğitim hayatım boyunca maddi manevi her türlü desteğini esirgemeyen, sevgisi ve değeri paha biçilemeyen canım annem, babam ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Güleycan Parça
ANTALYA/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i
İÇİNDEKİLER……ii
ŞEKİLLER DİZİNİ ……....iv
TABLOLAR DİZİNİ……...v
KISALTMALAR DİZİNİ……...vi
ÖZET……viii
ABSTRACT……..x
1.GİRİŞ ve AMAÇ……1
2.GENEL BİLGİLER……...2
2.1. AKUT PANKREATİT……2
2.1.1. Tanımı……..2
2.1.2. Akut Pankreatit Patofizyolojisi ……...2
2.1.3. Akut Pankreatit Etyolojisi …….. 3
2.1.4. Akut Pankreatitte Klinik Belirtiler Ve Tanı ……4
2.1.5.Akut Pankreatitin Sınıflandırılması Ve Şiddetinin Belirlenmesi …….6
2.1.5.1. Klinikte kullanılan prediktörler……7
2.1.5.2. Laboratuvarda kullanılan prediktörler……..7
2.1.5.3. Prognozu öngörmede skorlama sistemleri……...8
2.1.5.3.1. Atlanta kriterleri……...8
2.1.5.3.2. Ranson kriterleri……...9
2.1.5.3.3. BISAP (Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis)……...9
2.1.5.3.4. Imrie’s skor (modifiye Glasgow II skorlaması)……..10
2.1.5.3.5. Bilgisayarlı tomografi (BT) şiddet indeksi (Balthazar Skoru) ……....11
2.2. PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜMÜ……...12
2.2.1. Apopitozis ……..12
2.2.2. Ferropitozis ……13
2.2.3. Nekropitozis ……13
2.2.4. Piropitozis ……...14
2.2.4.1. Piropitozisin moleküler mekanizması……14
2.2.4.2. Gasdermin D……17
2.3. AKUT PANKREATİT VE PİROPİTOZİS……18

3.GEREÇ ve YÖNTEM……....19
3.1. Materyal ve Method…….19
3.2. Biyokimyasal Analiz ve Görüntüleme Yöntemleri……..20
3.3. İstatiksel Analiz……...21
4.BULGULAR……...21
5.TARTIŞMA……28
6.SONUÇLAR……...31
7.KAYNAKLAR……...32
8.EKLER ……..37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kanonik ve kanonik olmayan piroptoz yolunun mekanizması

Şekil 2. Akut pankreatit hastalarının Gasdermin-D düzeyi ile yatış süresi arasındaki korelasyon

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Akut pankreatitin etyolojik nedenleri

Tablo 2. Modifiye Atlanta kriterleri (2012)

Tablo 3. Akut pankreatitin morfolojik özelliklerinin revize tanımları

Tablo 4. Akut pankreatitin şiddetini tahmin etmek için Ranson kriterleri

Tablo 5. Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi (BISAP)

Tablo 6. Sistemik inflamatuar yanıt sendromunun (SIRS) tanımlayıcı özellikleri

Tablo 7. Glasgow (İmrie) kriterleri

Tablo 8. Balthazar skoru (CT severity index [CTSI])

Tablo 9. Akut pankreatit hastalarının özellikleri

Tablo 10. Kontrol ve akut pankreatit hastaların özellikleri

Tablo 11. Akut pankreatit hastalarda Atlanta şiddetine göre hasta özellikleri

Tablo 12. Akut pankreatit hastalarının çalışma parametrelerine göre Gasdermin-D düzeyleri

Tablo 13. Akut pankreatit hastalarının Gasdermin-D düzeyi ile diğer değişkenlerinin korelasyonu

KISALTMALAR DİZİNİ

ANC	Akut nekrotik koleksiyon
AP	Akut pankreatit
APFC	Akut peripankreatik sıvı toplanması
BISAP	Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre azotu
CRP	C-reaktif protein
CTL	Sitotoksik T lenfositlerin
CTSI	Computed tomography severity index
DAMP	Danger Associated Molecular Pattern
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
GSDMD	Gasdermin D
GSDMD-C	C terminal GSDMD
GSDMD-N	N terminal GSDMD
GSDME	Gasdermin E
IL	İnterlökin
IL-18	İnterlökin-18
IL-1β	İnterlökin 1-beta
Kaspaz	Cysteine Aspartate Specific ProteASEs (caspase)
MR	Manyetik rezonans
NLRP3	NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3
OD	Optik Dansite
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
PCT	Prokalsitonin
PMN	Polimorfonükleer lökosit
ROS	Reaktif oksijen türlerine
SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TAK1	TGF-β ile aktive olan kinaz 1
TAP	Tripsinojen aktivasyon peptidi
TNF	Tümör nekroz faktörü

USG	Ultrasonografi
WBC	White Blood Cell
WON	Duvarlı nekroz
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

SERUM GASDERMİN D DÜZEYİNİN AKUT PANKREATİT ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Serum Gasdermin D düzeyinin akut pankreatit şiddeti ile ilişkisi

Gereç ve Yöntem: Akut pankreatit (AP) ekzokrin pankreasın asiner hücrelerindeki enzimlerin yol açtığı hasar ve bunun sonucunda ortaya çıkan inflamasyon ile karekterize bir klinik tablodur. İnflamasyon hafif pankreatik ödemden pankreatik nekroz, organ yetmezliği ve ölüme neden olan sistemik inflamasyona kadar ciddiyeti değişebilir. AP'li hastaların skorlanması önemlidir çünkü klinisyen ciddi bir hastalığın varlığı konusunda uyarılabilir ve yoğun bakım ünitelerinde erken tedaviye başlayabilir. Ne yazık ki, şu anda kullanılan skorlama sistemleri, hızla ilerleyen çoklu sistem organ disfonksiyonu ile karakterize edilen şiddetli AP'li hastalarda genellikle yetersizdir. Bu nedenle, AP'nin ciddiyetini tahmin eden basit bir puanlama sistemi veya tek bir biyobelirteç gereklidir. İnflamasyonla seyreden hastalıklarda yapılan çalışmalarda GSDMD düzeyi yüksekliği ile inflamasyonun şiddeti arasındaki ilişkiyi biliyoruz. Biz çalışmamızda, inflamasyonla seyreden AP'li hastalarda, GSDMD düzeyindeki yükseklik ile AP şiddeti arasındaki pozitif ilişkiyi göstermeyi ve AP ciddiyetini öngörebilen basit bir biyobelirteç olarak GSDMD kullanabilirliğini; diğer biyobelirteçler ve skorlama sistemleri ile karşılaştırmayı hedefledik.

Bulgular: AP tanısı alan 53 hasta ve 49 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile toplam 102 kişi çalışmaya alındı. AP hastalık şiddeti ; Atlanta skoruna göre belirlendi ve buna göre hastaların %62,3'ü hafif, %26,4'ü orta ve %11,3'ü ağır akut pankreatit olarak sınıflandırıldı. Medyan Gasdermin-D düzeyi kontrol grubunda 3,73 (IQR: 2,97-5,2), akut pankreatit grubunda 4,01 (IQR: 3,49-4,64) olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi (p=0,562). Ranson skor (p=0,510), BISAP skor (p=0,352), MGKS skor (p=0,899), pankreatik nekroz varlığı (p=0,146), YBÜ yatış (p=0,501) ve mortaliteye (p=0,899) göre hastaların Gasdermin-D düzeyleri açısından anlamlı farklılık belirlenmedi. Sadece CTSI skoru 3 ve üstü olan hastaların medyan Gasdermin-D düzeyi (3,72 [IQR: 3,28-4,01]) küçük 3 olanlara göre (4,64 [IQR: 4,07-5,82]) istatistiksel olarak daha düşüktü (p=0,025).

Tartışma : Yapılan önceki çalışmalardan GSDMD'nin MS, FMF, Kolit, RA gibi otoimmün/inflamatuar hastalıklar; viral, fungal, bakteriyel enfeksiyonlarla ve sepsisle pozitif ilişkili olduğunu bulunmuştur. GSDMD seviyesinin mortal seyreden hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, Gasdermin D düzeyinin akut pankreatit ile kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark olmaması birçok yönden spekülasyon yapılabilir. Serum örneklerin AP inflamasyonun ilk 48 saati içinde alınması sonucuna göre prognozu öngöremede yeterli olmadığı gösterildi. Ancak inflamasyon şiddetlendikten sonraki günlerdeki düzeylerinin artış olup olmadığına üzerine çalışmalar planlanabilir. Ayrıca pankreas doku gasdermin seviyesini göstermek daha anlamlı olabilir.

Sonuç: AP ciddiyetini öngörebilen basit bir biyobelirteç olarak GSDMD kullanabilirliğini; diğer biyobelirteçler ve skorlama sistemleri ile karşılaştırdık. Atlanta, Ranson, BISAP, MGKS skorları ile karşılaştırdığımızda Gasdermin-D düzeyleri ve klinik prognoz ilişkisi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızın sonucuna göre hastaların hastaneye yatırıldığı gün alınan kandaki serum Gasdermin D düzeyi prognoz belirteci olarak kullanılamamaktadır. Gelecek çalışmalar için akut pankreatitte inflamasyonun şiddetlendiği diğer günlerde tekrar kan alınıp serum düzeyi bakılmasını veya pankreas doku düzeyi çalışılmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, Gasdermin D, inflamasyon, prognoz

ABSTRACT

Aim: The relationship of serum Gasdermin D level with the severity of acute pancreatitis

Materials and Methods: Acute pancreatitis (AP) is a clinical picture characterized by damage caused by enzymes in the acinar cells of the exocrine pancreas and resulting inflammation. Inflammation can range in severity from mild pancreatic edema to systemic inflammation leading to pancreatic necrosis, organ failure, and death. Scoring patients with AP is important because the clinician can be warned of the presence of serious disease and can begin early treatment in intensive care units. Unfortunately, currently used scoring systems are often inadequate in patients with severe AP characterized by rapidly progressive multisystem organ dysfunction. Therefore, a simple scoring system or a single biomarker that predicts the severity of AP is required. We know the relationship between high GSDMD level and the severity of inflammation in studies conducted in inflammatory diseases. In our study, we showed the positive relationship between the elevation in GSDMD level and the severity of AP in patients with AP progressing with inflammation, and the use of GSDMD as a simple biomarker that can predict the severity of AP; We aimed to compare with other biomarkers and scoring systems.

Results: A total of 102 people, including 53 patients diagnosed with acute pancreatitis and a control group consisting of 49 healthy people, were included in the study. acute pancreatitis disease severity ; It was determined according to the Atlanta score and accordingly, 62.3% of the patients were classified as mild, 26.4% as moderate and 11.3% as severe acute pancreatitis. Although the median Gasdermin-D level was 3.73 (IQR: 2.97-5.2) in the control group and 4.01 (IQR: 3.49-4.64) in the acute pancreatitis group, no statistically significant difference was observed between the two groups (p=0.562). Gasdermin was determined by Ranson score (p=0.510), BISAP score (p=0.352), MGCS score (p=0.899), presence of pancreatic necrosis (p=0.146), ICU admission (p=0.501) and mortality (p=0.899). No significant difference was determined in terms of -D levels. Only patients with a CTSI score of 3 or higher had a

median Gasdermin-D level (3.72 [IQR: 3.28-4.01]) compared to those with a CTSI score of less than 3 (4.64 [IQR: 4.07-5.82]). was lower (p=0.025).

Discussion: According to previous studies, GSDMD's autoimmune/inflammatory diseases such as MS, FMF, Colitis, RA; found to be positively associated with viral, fungal, bacterial infections and sepsis. The level of GSDMD was found to be higher in patients with a mortal course. In our study, the fact that there was no statistically significant difference in Gasdermin D levels between acute pancreatitis and control groups can be speculated in many ways. It was shown that serum samples were taken within the first 48 hours of AP inflammation and were not sufficient to predict prognosis. However, studies can be planned to determine whether the levels increase in the days after the inflammation becomes severe. In addition, it may be more meaningful to show the pancreatic tissue gasdermin level.

Conclusion: The use of GSDMD as a simple biomarker that can predict the severity of AP; We compared it with other biomarkers and scoring systems. When compared with Atlanta, Ranson, BISAP, MGKS scores, no significant difference was found in terms of Gasdermin-D levels and clinical prognosis relationship. According to the results of our study, the serum Gasdermin D level in the blood taken on the day of hospitalization cannot be used as a prognostic marker. For future studies, we suggest that blood is drawn again and serum level is checked or pancreatic tissue level is studied on other days when inflammation is severe in acute pancreatitis.

Key words: Acute pancreatitis, Gasdermin D, inflammation, prognosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) ekzokrin pankreasın asiner hücrelerindeki enzimlerin yol açtığı hasar ve buna sekonder olarak ortaya çıkan inflamasyon ile karekterize bir klinik tablodur. İnflamasyon lokal ve sistemik cevapla karekterizedir. Kendi kendini sınırlayan hafif pankreatik ödemden pankreatik nekroz, organ yetmezliği ve ölüme neden olan sistemik inflamasyona kadar ciddiyeti değişebilir(1).

AP sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturan yaygın bir hastalıktır. AP'nin klinik seyri genellikle hafiftir ve genellikle sekelsiz düzelir. Bununla birlikte, hastaların % 10 ile % 20'si şiddetli bir AP atağı geçirir, bu da yoğun bir inflamatuvar yanıt, çeşitli lokal ve sistemik komplikasyonlar, uzun süreli bir hastane seyri ve önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanır(2).

AP'li hastaların skorlanması birkaç nedenden dolayı önemlidir. İlk olarak, klinisyen ciddi bir hastalığın varlığı konusunda uyarılabilir ve yoğun bakım ünitelerinde erken tedaviye başlayabilir. İkinci olarak potansiyel yeni tedavilerin veya müdahalelerin denemelerine dahil edilmek için hasta seçimi yapılabilir.

Ne yazık ki, şu anda kullanılan skorlama sistemleri, hızla ilerleyen çoklu sistem organ disfonksiyonu ile karakterize edilen şiddetli AP'li hastalarda genellikle yetersizdir. Bu nedenle, AP'nin ciddiyetini tahmin eden basit bir puanlama sistemi veya tek bir biyobelirteç gereklidir.

Gasdermin'ler, bağışıklık yanıtında rol oynayan hücre zarında por oluşturan proteinler ailesidir. Bu proteinlerden biri olan Gasdermin D (GSDMD), kaspaz-1 - aktive edici inflamasyon süreci üzerine indüklenen, litik hücre ölüm biçimi olan piroptozun uygulayıcısı olarak tanımlanmıştır. GSDMD, proinflamatuar sitokinler IL-1ß ve IL-18'in salımını ve piroptotik hücre ölümünü kontrol ederek inflamasyonda önemli bir role sahiptir. GSDMD inflamasyonu şiddetlendirebilir ve bu da otoinflamasyon ve septik şoka neden olabilir(3).

İnflamasyonla seyreden hastalıklarda yapılan çalışmalarda GSDMD düzeyi yüksekliği ile inflamasyonun şiddeti arasındaki ilişkiyi biliyoruz. Biz çalışmamızda, inflamasyonla seyreden AP'li hastalarda, GSDMD düzeyindeki yükseklik ile AP şiddeti arasındaki pozitif ilişkiyi göstermeyi ve AP ciddiyetini öngörebilen basit bir biyobelirteç olarak GSDMD kullanabilirliğini; CRP, Prokalsitonin gibi diğer biyobelirteçler ve skorlama sistemleri ile karşılaştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PANKREATİT

2.1.1. Tanımı

Akut pankreatit (AP), doku hasarı ve nekroz ile ilişkili ekzokrin pankreasın inflamatuar bir hastalığıdır. Sadece pankreasta sınırlı hafif seyredebileceği gibi şiddetli seyredip sistemik inflamatuar yanıt sendromu ile ilişkili ekstrapankreatik organ yetmezliği hatta ölümle sonuçlanabilir. Daha da önemlisi, hastalığın seyrini değiştirebilecek şu anda kullanımda olan hiçbir terapötik ajan yoktur. Mevcut yönetim sıvı resüsitasyonu ve destekleyici bakımdan oluşur(4).

2.1.2. Akut pankreatit patofizyolojisi

AP; ekzokrin pankreasın asiner hücrelerindeki enzimlerin yol açtığı hasar ve buna sekonder olarak ortaya çıkan inflamasyonla sonuçlanan bir klinik tablodur. İnflamasyona lokal ve sistemik cevap kendi kendini sınırlayan hafif pankreatik ödemden pankreatik nekroz, organ yetmezliği ve mortaliteye kadar ciddiyeti değişebilir.

AP'deki başlatıcı olay, asiner hücre hasarı ve zimojen granüllerinin sekresyonunun bozulmasından kaynaklanır ve hücre dışı nöral ve vasküler mekanizmaların yanı sıra hücre içi mekanizmaları (hücre içi enzim aktivasyonu, kalsiyum birikimi ve ısı şok protein aktivasyonu) içerir. Artan kalsiyum geçişleri, zimojen ve lizozom granüllerinin birlikte lokalizasyonunu ve sonucunda tipsinojenin tripsine erken dönüşümüne neden olur.

Asiner hücre hasarı yoluyla AP'ye neden olabilecek ilaçlar arasında azatioprin, kortikosteroidler ve tiyazid diüretikleri bulunur.

Etanol kaynaklı pankreatit farklı patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. Etanol, asiner hücre için doğrudan toksiktir ve hücre zarında tahribatına ve inflamasyona yol açar. Etanolün pankreas duktal basıncını artırarak retrograd akış ve pankreas içi enzimatik aktivasyonu desteklediğine dair kanıtlar da vardır.

Erken agresif sıvı resüsitasyonunun önemi ile desteklenen AP gelişiminde iskemi-reperfüzyon hasarının rol oynaması muhtemeldir. Mikrovasküler değişiklikler pankreas vasküler geçirgenliğinin artmasına, ödem, kanama ve pankreas nekrozuna neden olabilir(5).

2.1.3. Akut Pankreatit Etyolojisi

Etiyolojinin doğru bir şekilde belirlenmesi, bir klinisyenin bireysel bir hasta için en uygun tedaviyi seçmesini sağlar. AP vakalarının belki %10-15'i açıklanamasa da, kesitsel görüntüleme, moleküler biyoloji ve genetikteki gelişmeler olası etiyolojilerin spektrumunu büyük ölçüde genişletmiştir (Tablo 1). Dünyanın çoğu bölgesinde ve ülkemizde AP'in en yaygın nedeni safra taşlarıdır (mikrolitiazis dahil), vakaların en az %35-40'ını oluşturur(6).

AP, alkolik hastalarda altta yatan kronik pankreatit değişiklikleri olmadan nadiren ortaya çıkmasına rağmen, alkol kötüye kullanımı genellikle ikinci en yaygın neden olarak listelenir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm akut atak vakalarının yaklaşık %30'undan alkol sorumludur. Diğer AP nedenleri hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, ilaç ilişkili, otoimmün, herediter/genetik ve anatomik anomalilerdir. AP etyolojik nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir(7).

Tablo 1: Akut pankreatitin etyolojik nedenleri

Mekanik nedenler	Biliyer taşlar, Askariyazis, periampuller divertikül, pankreatik/periampuller kanser, ampuller stenoz, duedonal obstrüksiyon
Toksik nedenler	Etanol, Metanol, akrep sokması, organafosfat zehirlenmesi
Metabolik nedenler	Hiperlipidemi, hiperkalsemi
İlaçlar	Metronidazol, tetrasiklin, furosemide, tiazid, sulfasalazine, 5-ASA, L-asparajinaz, azatiyopürin, valproic asit, salisilat, kalsiyum, östrojen
Enfeksiyonlar	HBV, CMV, HSV, HIV, VZV, salmonella, leptospirella, mikoplasma, aspergillus, ascaris, toxoplasma
Travma	Künt/penetran abdominal yaralanmalar, iyatrojenik travmalar (ERCP ve ameliyat sırasında)
Konjenital	Pancreas divisium, tip 5 koledokosel

Genetik	CFTR, PRSS1, SPINK1

2.1.4. Akut Pankreatitte Klinik Belirtiler Ve Tanı

Karın ağrısı ile başvuran her hastada AP tanısı düşünülmelidir. Öykü ve muayene AP'nin göstergesi olabilir;

►Tipik öykü.

►Yüksek serum amilaz veya lipaz (normal üst sınırın 3 katından daha fazla).

►Akut pankreatit ile uyumlu görüntüleme (BT, MR veya ultrason)

Tanı için yukarıdaki üç kriterden ikisi karşılanmalıdır(5). Ayrıca bu tanım, akut veya kronik hastalığa bağlı olarak mental durumu ciddi şekilde değişen bazı hastalarda karın ağrısı varlığının değerlendirilememesi durumunu da ekarte eder(8).

AP hastaların çoğunda akut başlangıçlı, kalıcı, şiddetli epigastrik ve sol üst kadranda ağrı vardır. Bazı hastalarda ağrı sağ üst kadranda da olabilir. Safra taşına sekonder pankreatitli hastalarda ağrı iyi lokalizedir ve ağrının başlangıcı hızlıdır. Aksine, kalıtsal veya metabolik nedenlere veya alkole bağlı pankreatitli hastalarda ağrının başlangıcı daha yavaş ve ağrının lokalizasyonu net olmayabilir. Hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde ağrı sırta doğru yayılır(8). Ağrı birkaç saat ile gün arasında devam eder ve oturarak veya öne eğilerek kısmen rahatlayabilir. Hastaların yaklaşık yüzde 90'ında bulantı ve kusma eşlik eder. Şiddetli AP hastalarda pankreatite, plevral efüzyonlara veya akut respiratuar distres sendromuna sekonder diyafragma inflamasyonu nedeniyle dispne olabilir(1).

Fiziksel bulgular AP şiddetine göre değişir. Karın muayenesinde hassasiyet ve distansiyon, inflamasyona sekonder ileus eşlik edebilir ve fizik muayenede hipoaktif barsak sesleri saptanır. Plevral efüzyon gelişmişse fizik muayenede solunum seslerinde azalma ve matite saptanır. Şiddetli pankreatitli hastalarda ateş, takipne, hipoksemi ve hipotansiyon olabilir. AP'li hastaların yüzde 3'ünde, periumblikal bölgede (Cullen belirtisi), yanlarda (Grey Turner belirtisi) veya inguinal ligamentlerde (Fox's belirtisi) ekimotik renk değişikliği gözlenebilir. Bu bulgular, spesifik olmamasına rağmen, pankreas nekrozu durumunda retroperitoneal kanamanın varlığını düşündürür(5).

Serum amilaz, AP'in başlangıcından 6 ile 12 saat sonra yükselir. Amilaz yaklaşık 10 saatlik kısa bir yarı ömre sahiptir ve komplike olmayan ataklarda üç ile beş gün içinde

normale döner. Normalin üst sınırının üç katından fazla serum amilaz yükselmesi, AP tanısı için %67-83'lük bir duyarlılığa ve %85 -98'lik bir özgüllüğe sahiptir. Alkolik pankreatitli hastaların yaklaşık %20'sinde parankiminin amilaz üretememesi nedeniyle serum amilazında normalin üst sınırının üç katından fazla yükselmeler görülmeyebilir ve hipertrigliseridemi ile ilişkili hastaların yüzde 50'sinde görülmeyebilir. Amilazın yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle, pankreatit başlangıcından 24 saat sonra başvuran hastalarda AP tanısı atlanabilir. Ek olarak, serum amilazındaki yükselmeler AP'e özgü değildir ve başka durumlarda da görülebilir. Serum lipaz, AP için %82 - 100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir(9). Serum lipaz semptomların başlamasından 4-8 saat sonra yükselir, 24 saatte pik yapar ve 8-14 gün içinde normale döner. Lipaz yükselmeleri, amilazdaki yükselmelere kıyasla daha erken ortaya çıkar ve daha uzun sürer ve bu nedenle özellikle ağrı başlangıcından >24 saat sonra başvuran hastalarda faydalıdır(10).

AP'te granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu, C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL)-6, IL-8, IL-10, tümör nekroz faktörü (TNF) ve polimorfonükleer lökosit (PMN) gibi bir dizi sitokin ve inflamatuar mediatörün salınmasına neden olur. Pankreatitli hastalarda, intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstravazasyonu nedeniyle lökositoz ve hemokonsantrasyondan dolayı yüksek hematokrit olabilir. Yüksek BUN, hipokalsemi, hiperglisemi ve hipoglisemi gibi metabolik anormallikler de oluşabilir. Koledokolityazis yoksa, karaciğer enzimlerinde yükseklik beklenmez(5).

Karın ağrısıyla başvuran hastalarda ilk istenecek görüntüleme yöntemi Ultrasonografi (USG) olmalıdır. Çünkü USG, kolay ulaşılabilen, non-invaziv, ucuz, gebelik dahil kontrendikasyonu olmayan, basit ve tekrarlanabilir bir görüntüleme yöntemidir. Abdominal USG genellikle AP tanısını koymaktan ziyade etiyoloji olarak safra taşlarını değerlendirmek için başvuru sırasında yapılır. Koledok taşlarının ultrason ile saptanması, zayıf duyarlılık nedeniyle sınırlıdır, ancak tanımlanmaları durumunda özgüllük oldukça yüksektir. Nadiren, pankreas, abdominal ultrasonda, yaygın glandüler genişleme, ödemi yansıtan pankreasın hipoekoik dokusu ve asit gibi AP tanısıyla uyumlu özellikleri ortaya çıkarmak için yeterince iyi görülür(11).

Kontrastlı BT taraması AP gibi görünen durumları dışlamak, AP'in ciddiyetini saptamak ve pankreatit komplikasyonlarını belirlemek için en iyi görüntüleme

tekniğidir. AP tanısını doğrulayan BT taraması bulguları; yaygın ödemli pankreas genişlemesi, pankreas parankiminin heterojenliği, peripankreatik sıvı koleksiyonlarını içerir. IV kontrast kullanımı ile pankreas nekrozu saptanabilir. Ek olarak, kontrastlı BT taraması AP'in etiyolojisine ilişkin ipuçları verebilir: örneğin, koledok taşı bazen doğrudan görüntülenebilir, pankreas kalsifikasyonları alkol veya diğer nedenlere bağlı altta yatan kronik pankreatiti, pankreas kitlesini, maligniteyi ve pankreatik kanalın yaygın dilatasyonu veya kistik bir lezyon, intraduktal papiller müsinöz neoplazi veya kistik neoplazmı düşündürebilir(8).

MR erken AP tanısı için kontrastlı abdominal BT taramasına kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve pankreas ve safra kanallarını ve AP'in komplikasyonlarını daha iyi karakterize edebilir(12).

AP tanısı anamnez , fizik muayene, klinik bulgular, labaratuvar sonuçları ve gerekirse görüntüleme yöntemleri ile konulduktan sonra altta yatan etiyoloji belirlenmelidir. AP'li hastaların çoğunda hastalık hafiftir ve hastalar komplikasyon veya organ yetmezliği olmaksızın üç ile beş gün içinde iyileşir. Bununla birlikte, hastaların yüzde 20'sinde lokal veya sistemik komplikasyonları veya organ yetmezliği olan orta derecede şiddetli veya şiddetli AP vardır(2).

2.1.5. Akut Pankreatitin Sınıflandırılması Ve Şiddetinin Belirlenmesi

Şiddetin değerlendirilmesi, AP yönetiminde en önemli konulardan biridir. AP'li hastaların yaklaşık %15-20'sinde şiddetli seyredecektir. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) ile ilişkili şiddetli AP'li olan hastalar tipik olarak hastanede daha uzun süre kalır ve mortalite olasılığı en yüksek olanlardır. Klinisyenler için, şiddetli AP öngörmek erken etkin tedavilerin uygulanmasını, gerekirse erken yoğun bakım ünitesinde takibi sağlar.

Klinik, laboratuvar ve radyolojik risk faktörlerine, serum belirteçlerine dayalı olarak AP'nin şiddetini tahmin etmek için çok sayıda skorlama metodu geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları, hastaların triyajına yardımcı olmak için başvuru sırasında yapılabilirken, diğerleri ancak ilk 48 -72 saat veya daha sonra elde edilebilir(6). Ancak hiçbirinin mükemmel olduğu kanıtlanmamıştır. Kurumlar arası karşılaştırmalar ve raporlama amacıyla hastaları gruplamak için faydalı olsalar da belirli bir hastada AP'nin şiddetini tahmin etmede hiçbiri yüksek doğruluğa sahip değildir.

2.1.5.1 Klinikte kullanılan prediktörler:

Yaş: Yapılan klinik çalışmalarda ileri yaşın kötü klinik prognozla ilişkili olduğu raporlanmıştır(13).

Cinsiyet: Çoğu çalışma sonuçlarına göre cinsiyet bir klinik prediktör değildir(8).

Alkol: Pankreatitin nedenlerinden birisi olan alkol, bazı raporlarda pankreas nekrozu riskinin artması ve entübasyon ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir(13).

Obezite: Birçok çalışma obezitenin (vücut kitle indeksi >30) şiddetli AP için bir risk faktörü olduğunu bulmuştur(14).

Organ yetmezliği: Erken ve kalıcı organ yetmezliği, hastanede uzun süre kalış süresinin ve artan mortalitenin güvenilir bir göstergesidir(15).

2.1.5.2. Laboratuvarda kullanılan prediktörler:

Hemokonsantrasyon: AP, önemli üçüncü boşluk kayıplarına neden olarak hemokonsantrasyon ve yüksek hematokrit ile sonuçlanır. Hematokriti AP şiddetinin bir öngörücüsü olarak değerlendiren çalışmalarda değişken sonuçlar raporlanmıştır. Bu farklılıklara rağmen, başvuru sırasında ve ilk 24 saat içinde normal veya düşük hematokrit değerlerinin genellikle daha hafif bir klinik seyir ile ilişkili olduğu görülmektedir(16).

C-reaktif protein (CRP): Karaciğer tarafından interlökin-1 ve interlökin-6'ya yanıt olarak yapılan akut faz reaktanlarından biridir. 48 saatte 150 mg/L'nin üzerindeki CRP seviyeleri, ağır hastalıktan hafif hastalığı ayırt eder(17).

Kan üre azotu (BUN): BUN'da hematokrit gibi intravasküler sıvı durumu hakkında bilgi verir. Hastane temelli büyük bir kohortta, BUN ölçümleri, AP'deki mortaliteyi tahmin etmek için en güvenilir rutin laboratuvar testi olarak raporlandı(18). 1043 hastayı içeren bir çalışma, başvuru sırasında 20 mg/dL veya daha yüksek bir BUN seviyesinin, 20 mg/dL'den düşük bir BUN seviyesi ile karşılaştırıldığında artmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur(19).

Prokalsitonin (PCT): Prokalsitonin en hızlı genel akut faz reaktanıdır. Bir çalışmada, prokalsitonin testi, şiddetli AP'yi tahmin etmek için yüzde 86'lık bir doğruluğa sahip olduğu gösterildi(20).

Diğer serum markerlar: İdrar tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), polimorfonükleer elastaz, pankreatik-associated protein, amilaz, lipaz, serum glukozu, serum kalsiyumu, prokarboxipeptidaz-B, karboxipeptidaz B activation peptid, serum tripsinojen-2,

fosfolipaz A-2, serum amiloid protein-A, substans P, AT-III, platelet aktive edici faktör, interlökin 1, 6, ve 8, tümör nekrozis faktör-alfa veya soluble tümör nekrozis faktör reseptörü ve çeşitli genetik polimorfizmler gibi bir çok marker araştırılmıştır. Günümüzde hiç birisi rutinde kullanılmamaktadır(21).

2.1.5.3. Prognozu öngörmede skorlama sistemleri:

2.1.5.3.1. Atlanta kriterleri:

İlk olarak 1992 yılında Atlanta Uluslararası AP sempozyumunda tanımlanmıştır. Atlanta sınıflaması, AP'in çeşitleri, AP şiddeti ve AP lokal komplikasyonları tanımlamıştır. 2012 yılında revize edilerek şu anki halini almıştır ve interstisyel ödematöz AP ve nekrotizan AP olarak iki gruba ayrılır. Şiddetine göre, AP aşağıdaki Tablo 2'de görülen kriterlere göre hafif, orta, şiddetli olarak üçe ayrılır(22). AP'in lokal komplikasyonları arasında akut peripankreatik sıvı toplanması, pankreas psödokisti, akut nekrotik koleksiyon ve duvarlı nekroz bulunur (Tablo 3).

Tablo 2: Modifiye Atlanta kriterleri (2012)

Hafif AP
Organ yetmezliği yok
Lokal komplikasyon yok
Orta Şiddetli AP
Lokal komplikasyon ve/veya
48 saatten az süren organ yetmezliği
Şiddetli AP
48 saatten uzun süren organ yetmezliği

Tablo 3: Akut pankreatitin morfolojik özelliklerinin revize tanımları(22)

1. İnterstisyel ödematöz pankreatit
2. Nekrotizan pankreatit
3.Akut peripankreatik sıvı toplanması (APFC)
4. Pankreas psödokisti
5. Akut nekrotik koleksiyon (ANC)

6. Duvarlı nekroz (WON)

2.1.5.3.2. Ranson kriterleri:

AP'de şiddet için en eski skorlama sistemlerinden biridir. Kriterlerden beşi başvuru sırasında, altısı ise sonraki 48 saat içinde değerlendirilmek üzere 11 parametreden oluşmaktadır. Biliyer pankreatit için modifiye edilmiştir ve toplamda 10 puan içerir. Tablo 4'te parametreler gösterilmektedir. Artan skorla mortalite artar. Skor <3 olduğunda mortalite %0-3'tür, skor ≥3 olduğunda %11-15 ve skor ≥6 olduğunda %40(8). Sistem kullanılmaya devam etmesine rağmen, 110 çalışmanın meta-analizi Ranson skorunun ciddiyet için zayıf bir tahmin edici olduğunu göstermiştir(23). Ayrıca tam bir değerlendirme için tam 48 saat gerektirme dezavantajına sahiptir.

Tablo 4: Akut pankreatitin şiddetini tahmin etmek için Ranson kriterleri

Başvuru sırasında	
Yaş	>55
Lökosit sayısı	>16.000/mm3
Kan glukozu	>200mg/dL
LDH	>350 U/L
AST	>250 U/L
48. Saat	
Hematokrit	%10'dan fazla azalma
BUN	5 mg/dL'den fazla yükselme
Serum Kalsiyum	<8 mg/dL
p02	<60 mmHg
Baz defisiti	>4 MEq/L
Sıvı birikimi	>6000 mL

Puanlama: Karşılanan her kriter için bir puan

2.1.5.3.3. BISAP (Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis) :

Yatak başı AP şiddet indeksi (BISAP) diğer skorlamalara göre daha yeni sayılabilecek 5 parametrenin incelendiği bir skorlama sistemidir. Hastalara ilk 24 saat içinde Tablo

5’te görülen her bir kriter için 1 puan verilir ve toplam puan 2 üzeri olan hastalar şiddetli AP olarak değerlendirilmiştir(24).

Tablo 5: Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi (BISAP)

BUN> 25mg/dL
Mental durumun bozulması (Glaskow Koma Skoru <15)
SIRS
Yaş> 60
Plevral sıvı

Tablo 6: Sistemik inflamatuar yanıt sendromunun (SIRS) tanımlayıcı özellikleri

Aşağıdaki koşullardan iki veya daha fazlası:
Sıcaklık >38.3°C veya <36.0°C
>90 atım/dakika kalp atış hızı
>20 nefes/dakika solunum hızı veya <32 mmHg PaCO2
>12.000 hücre/mm3, <4000 hücre/mm3 veya > yüzde 10 olgunlaşmamış (bant) formların WBC sayısı

2.1.5.3.4. Imrie’s skor (modifiye Glasgow II skorlaması):

AP’de şiddet değerlendirmesinde %56- 85 sensivitesinden dolayı Ranson skorlamasından daha kesin sonuçlar verdiği için daha çok önerilmektedir. Aşağıda Tablo 7’de görüldüğü gibi 8 laboratuvar parametresi kullanılarak hesaplanmakta, skor ≥3 ise ciddi AP olarak kabul edilmektedir(25).

Tablo 7: Glasgow (İmrie) kriterleri

İlk 48 saat içinde	
PO2	<60 mmHg
Yaş	>55
Nötrofil	>15.000/mm3
Kalsiyum	<8mg/dL
Renal fonksiyon (BUN)	>16mg/dL

Enzimler (LDH, AST)	>600, >200 U/L
Albumin	< 3.2 mg/dL
Glukoz	>180 mg/dL

2.1.5.3.5. Bilgisayarlı tomografi (BT) şiddet indeksi (Balthazar Skoru):

Balthazar ve arkadaşları tarafından 1990 yılında tanımlanan bu skorlama; Tablo 8'de görüldüğü gibi nekroz derecesi, inflamasyon ve sıvı kolleksiyonu gibi kriterlere göre geliştirilmiştir. Maksimum skor 10'dur, eğer skor ≥6 ise ciddi hastalık var demektir. Yapılan bir çalışmada nekrozun >%30 olması ile mortalite ve morbidite arasında çok güçlü bir ilişkinin olduğunu göstermiştir(26).

Tablo 8: Balthazar skoru (CT severity index [CTSI])

	Kontrastsız BT	
GRADE	Bulgular	SKOR
A	Normal pankreas - normal boyut, keskin sınırlı, düz kontur, homojen kontrast tutulumu, retroperitoneal peripankreatik yağ kontrast tutmuyor	0
B	Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi, konturlar düzensiz olabilir, heterojen kontrast tulumu olabilir fakat peripankreatik inflamasyon üzerinde tutulum yok	1
C	Pankreas içi anormallikler ile peripankreatik inflamasyon	2
D	İntrapankreatik veya ekstrapankreatik sıvı kolleksiyonları	3
E	Pankreas veya retroperitoneumda 2 veya daha fazla gaz kolleksiyonları	4
	Kontrastlı BT	
	Nekroz oranı (%)	SKOR

0	0
<33	2
33-50	4
≥50	6

2.2. PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜMÜ

Hücre ölümünün fizyolojik ve patolojik işlevleri vardır. Hücresel yaşam süresi, hücre tipine bağlı olarak birkaç günden birkaç yıla kadar değişebilir. Birçok fizyolojik süreç, işlevleri için hücre ölümünü gerektirir. Bu nedenle, her gün milyarlarca hücre ölür ve fagositler tarafından hızla uzaklaştırılır. Bu ölü hücre temizleme mekanizması, normal koşullar altında sorunsuz bir şekilde çalışır. Ancak; enfeksiyon, kronik inflamasyon ve doku hasarı gibi çok sayıda hücre aniden öldüğünde bu sistem aşırı yüklenebilir. Ani ve kontrolsüz hücre ölümü, hücre içeriğinin hücre dışı boşluğa büyük miktarda salınmasına neden olur. Serbest bırakılan moleküller, tehlikeyle ilişkili moleküler modeller (DAMP) (Danger Associated Molecular Pattern) olarak bilinen hasar sinyalleri olarak hareket eder. Hücre dışı boşlukta DAMP'lerin varlığı, tehdidi temizlemek ve doku onarımını teşvik etmek için diğer bağışıklık hücrelerini toplayan güçlü bir tepki oluşturur. Enfeksiyonlar sırasında patojenle ilişkili moleküler modellerin (PAMP) (pathogen associated molecular pattern) varlığı enfeksiyonu kontrol etmek için spesifik antimikrobiyal immün yanıtları ortaya çıkarır. Belirli durumlarda hücreler, bağışıklık tepkilerini uyarlamak için ölümlerini düzenleyebilir (veya programlayabilir), böylece ölümlerinin çevre üzerindeki etkisini değiştirebilir. Programlanmış hücre ölümünün en iyi çalışılmış biçimleri apoptoz, nekroptoz ve piroptozdur(27). Bu bölümde araştırma konumuz olan piroptozis ve GSDMD üzerinde durulmuştur.

2.2.1 Apopitozis

Apoptoz, açıklanan ilk programlanmış hücre ölümüydü. Apoptoz, yaygın olarak hiçbir inflamatuar yanıta yol açmayan programlanmış hücre ölümü olarak bilinir(28).

Apoptoz, normal hücre döngüsü, bağışıklık sistemi, embriyonik gelişim ve hormona bağlı atrofi dahil olmak üzere çok çeşitli farklı biyolojik sistemlerde ve ayrıca kimyasal kaynaklı hücre ölümünde önemli bir süreçtir . Uygunsuz apoptoz, Alzheimer hastalığı

ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar, iskemik hasar, otoimmün bozukluklar ve çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere birçok insan hastalığında rol oynar(29).

Apoptozun temel bir özelliği, BCL-2 ailesinin proapoptotik ve antiapoptotik proteinleri, başlatıcı kaspazlar (kaspaz-8, -9 ve -10) ve efektör kaspazlar (kaspaz-3, -6 ve -7) arasındaki bir denge ile düzenlenen mitokondriden sitokrom c'nin salınmasıdır. Apoptoz nükleer zarın kaspaz-6 tarafından parçalanması, birçok hücre içi proteinin bölünmesi, zarın taşması ve genomik DNA'nın nükleozomal yapılara parçalanmasıyla sonuçlanır(30).

Apoptoz, intrensek ve ekstrensek yollar olarak adlandırılan iki ana yolla tetiklenir. Ayrıca T-hücresi aracılı sitotoksisiteyi ve hücrenin perforin/granzime bağlı olarak öldürülmesini içeren ek bir yol vardır(31).

2.2.2 Ferropitozis

Ferropitoz, diğer hücre ölümü türlerinden morfolojik, biyolojik ve genetik olarak farklı olan, hücre içi fosfolipid peroksidasyonu tarafından tetiklenen yeni keşfedilen bir hücre ölümü türüdür(32).

2.2.3 NETozis

Nötrofiller tarafından salınan kromatin, mikrobisidal proteinler ve oksidan enzimlerin hücre dışı ağları (NET'ler) oluşumu için bir programdır. Çeşitli patojenler, antikorlar ve bağışıklık kompleksleri, sitokinler, mikro kristaller ve diğer fizyolojik uyaranlar NETosis'e neden olabilir. NETosis indüksiyonu, ana kaynağı NADPH oksidaz olan reaktif oksijen türlerine (ROS) bağlıdır(33).

2.2.4 Nekroptozis

Apoptoz ile yakından ilişkili yeni bir alan olan nekroptoz, çeşitli hastalıkların patolojik süreçlerinde yer alan kaspaz bağımlı olmayan bir hücre ölümüdür. Spesifik ölüm sinyal yollarını aktive ederek, metabolik fonksiyon kaybı ve hücre altı değişiklikler dahil olmak üzere nekrozun tipik özelliklerini paylaşır. RIP1 (Receptor-interacting protein kinase 1) nekrozomda tanımlanan ilk sinyal molekülüdür. RIP1 ve RIP3 (Receptor-interacting protein kinase 3), reseptör proteini ile etkileşime girerek ölüm sinyallerini iletir ve MLKL'i (Mixed lineagekinasedomain-like protein) fosforile eder. Nekroptoz, kaspaz-8'e bağımlı apoptotik yol, mitojenle aktive olan protein

(MAP) kinaz kaskadı ve nükleer faktör-κB (NF-κB) yolunun aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli sinyal yollarının düzenlenmesinde yer alabilir(34).

2.2.5 Piroptozis

Tanım olarak piroptoz, sisteine bağımlı aspartata özgü proteaz (kaspaz) ailesine ait olan inflamatuar proteazların enzimatik aktivitesine dayanan, hücre ölümünün proinflamatuar bir şeklidir. "Pyroptosis" terimi ilk olarak 2001 yılında; ateş veya ateşle ilgili olan Yunanca pyro ve düşmeyi belirtmek için ptosis (to-sis) kelimelerinden türetilmiştir(35). İnflamasyonlar bağışıklık sistemini yakın tehlike konusunda uyarırken, mikrobiyal yayılmayı önleyerek litik hücre ölümüyle sonuçlanan, patojenlere karşı güçlü bir savunma oluşturur. Fakat bu temel fizyolojik koruyucu işlevin dengesiz aktivasyonu, patolojik inflamasyonun gelişmesine yol açar(27).

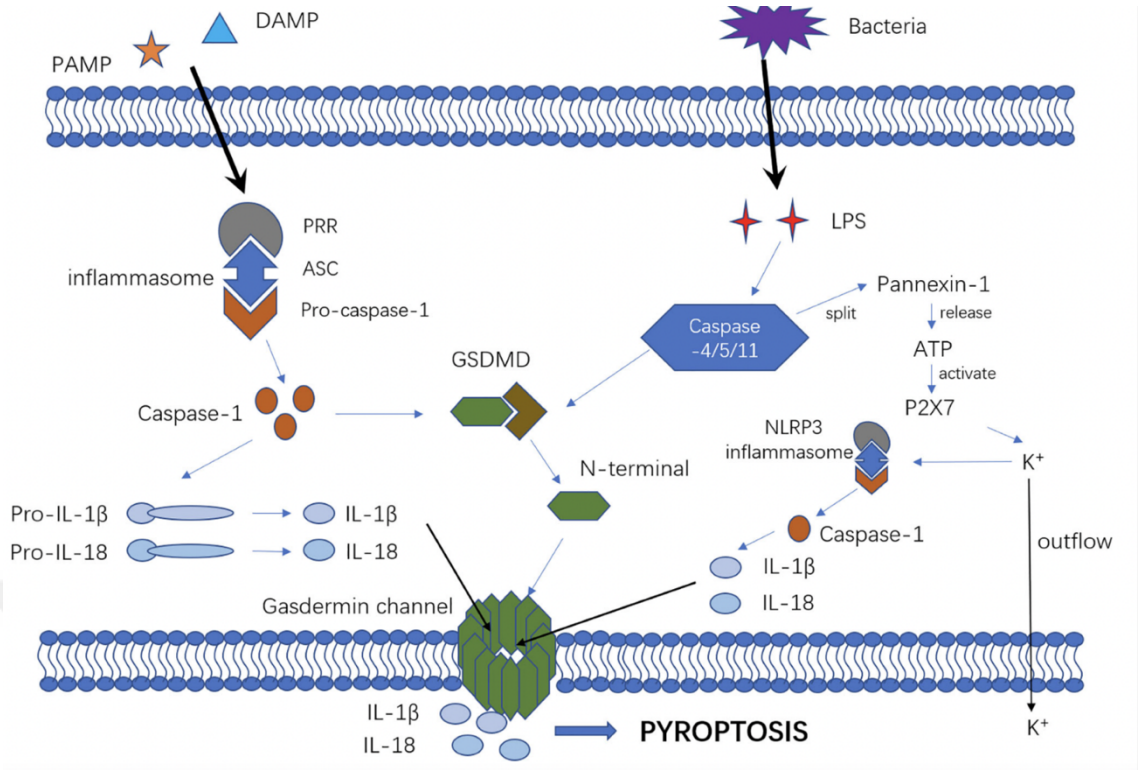
2.2.5.1. Piropitozisin moleküler mekanizması

Piroptoz mekanizmaları genel olarak insan kaspaz-4/5 veya fare kaspaz-11 tarafından indüklenen kaspaz-1'e bağlı (kanonik yol) ve kaspaz-1-bağımsız (kanonik olmayan yol) olarak iki temel yol içerir. Bunların dışındaki yolakların araştırılması devam etmekte olup perforin/granzim aracılı ve kaspaz 3/8 aracılı yolaklar tanımlanmıştır(36).

Kanonik yolda; Patern tanıma reseptörleri (PRR) (pattern recognition receptors), PAMP'leri ve DAMP'leri tanıyınca aktive olup piroptozisi başlatmaktadır(37). Kaspaz-1 normalde proenzim olarak bulunur. PRR uyarıldıktan sonra pro-kaspaz-1 ile, adaptör protein ASC (Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing CARD) aracılığıyla birleşerek inflamazomları oluşturur. İnflamazom oluşumundan sonra kaspaz-1 aktive edilir. Daha sonra 2 parçaya hidrolize edilerek olgun bölünmüş kaspaz-1'e dönüşecek bir dimer oluşturur. Aktive olan kaspaz-1, C-terminalini (C-GSDMD) ve N-terminalini (N-GSDMD) oluşturmak için GSDMD'yi parçalar. N-GSDMD, seçici olmayan porlar oluşturarak hücre zarını deler, hücre şişmesine ve piroptozise yol açar. Kaspaz-1, N- GSDMD tarafından oluşturulan kanallar yoluyla salınabilen ve piroptozise neden olan aktif IL-1β ve IL-18 oluşturmak için öncüllerini proteoliz ile ayırmaktadır. Salınan IL-1 antijenleri tanır ve inflamatuvar yanıtları uyarır, birincil T hücrelerinin ve bellek T hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. IL-18; Thl lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T hücrelerinde interferon

sentezini teşvik ederken Th2 hücrelerinin farklılaşmasını ve lokal inflamatuvar yanıtların artmasını sağlamaktadır(36–38).

Kanonik olmayan piroptoz yolunda; hücre içi lipopolisakarit (LPS), piroptozu başlatmak için kaspaz-11/4/5 proteinini doğrudan bağlar ve aktive eder(39). Aktive edilmiş kaspaz-4/5/11, GSDMD üzerinde etkili olmakta ve kaspaz-1 ile aynı bölünme etkisini göstererek hücre zarında por oluşumuna yol açmaktadır. GSDMD'nin N-terminali ile C-terminali arasındaki bağlantı, C-terminalinin N-terminali üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırmak için hızla bölünür ve hücre zarı üzerindeki fosfatidilinositol(PI) ile bağlanarak "gasdermin kanalı"nın oluşumu gerçekleşir. Hücre zarında çok sayıda mikro por oluşumu, ozmotik dengeyi bozabilir, bu da hücre şişmesine ve zarın çözünmesine yol açar, ardından hücre içeriğinin salınmasına ve inflamatuar yanıtı şiddetlendirmesine neden olur. Ayrıca sitozolik LPS stimülasyonu, pannexin-1 kanalının kaspaz-11'e bağımlı bölünmesini ve ardından ATP salınmasını indükler, bu da P2X7 reseptörünü aktive ederek ATP'nin neden olduğu hücre içi K+, NLRP3 inflamatuar aktivasyonu ve IL-1b sekresyonuna neden olur. Bu nedenle, NLRP3, kanonik ve kanonik olmayan piroptoz yolları arasında hayati bir köprü olabilir. Özellikle, klasik olmayan piroptoziste, sadece IL-lβ ve IL-18 öncüllerinin bölünmesi, kaspaz-1'e bağlıdır. GSDMD'nin parçalanması için kaspaz-1 gerekli değildir(38).



Şekil 1: Kanonik ve kanonik olmayan piroptoz yolunun mekanizması(38).

Kaspaz-3/8-aracılı yol; Tüm gasderminler C-terminal ve N-terminal alanları içerir ve N-terminali piroptoz yürütücüsüdür. Önceden, apoptozla ilişkili kaspazların (kaspaz-3/8 gibi) gasdermini uyaramadığı düşünülüyordu. Son çalışmalarda kemoterapötik ilaçların yüksek GSDME ekspresyonu ile kaspaz-3 aracılı GSDME bölünmesini indükleyebildiği ve tümör hücrelerinin piroptozuna neden olan N-GSDME terminallerini oluşturabildiği gösterilmiştir. Ek olarak, fare makrofajlarında, Yersinia enfeksiyonu sırasında eksprese edilen efektör protein YopJ'nin, TGF-β ile aktive olan kinaz 1'i (TAK1) inhibe edebildiği ve GSDMD'nin kaspaz-8 ile ilişkili bölünmesini indükleyebildiği bulunmuştur(36).

Granzim aracılı yol; 2020'de Liu ve ark. CAR T hücrelerinin, GzmB'yi serbest bırakarak hedef hücrelerde kaspaz-3'ü hızla aktive ettiğini ve daha sonra kaspaz3/GSDME aracılı piroptotik yolun aktive edildiğini ve kapsamlı piroptoza neden olduğunu bildirmiştir(40). Daha sonra, doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik T lenfositlerin (CTL'ler) GSDMB-pozitif hücreleri piroptozla öldürdüğü bildirildi. Öldürme etkisi, lenfosit türevli GzmA tarafından Lys229/Lys244 sahasındaki

GSDMB bölünmesinden kaynaklanmıştır. GSDMB, türetilmiş tümörler dahil olmak üzere bazı dokularda, özellikle sindirim sisteminin epitelinde yüksek oranda eksprese edilir. Bu çalışma ilk kez gasdermin'in aspartik olmayan asit bölgelerinde GzmA tarafından hidrolize edilebileceğini ve gözenekler oluşturabileceğini göstererek piroptozun sadece kaspazlar tarafından aktive edilebileceği fikrini yeniden tanımladı (41).

2.2.5.2. Gasdermin D

İnsanlarda bulunan gasdermin ailesi altı üyeden oluşur: GSDMA, GSDMB, GSDMC, GSDMD, GSDME ve DFNB59. DFNB59 dışında, aile üyelerinin bir peptit bağlayıcı ile bağlanan bir N-terminal alanı ve bir C-terminal alanı olmak üzere iki alanı vardır. GSDMA, GSDMD ve GSDME'nin C-terminal alanlarının oto-inhibe edici roller oynadığı gösterilmişken, N-terminal bölgeleri genellikle transmembran gözenekler oluşturabilen efektör bölge olarak kabul edilir. Gasderminler arasında GSDMD ve GSDME aktivasyonları ve işlevleri açısından daha iyi karakterize edilmiştir(42).

GSDMD adı, gastrointestinal doku ve deride yüksek oranda eksprese edildiği bulunan homolog bir fare geninden gelmektedir. Farklı dokularda ve hücre tiplerinde yaygın olarak eksprese edilir ve gastrointestinal epitelde yüksek ekspresyon seviyeleri olması piroptozun makrofajlarla sınırlı olmadığı fikrini destekler(43).

GSDMD tarafından kromozom 8 (8q24.3) üzerinde kodlanan GSDMD, bir peptit bağlayıcı ile bağlanan N-ucundan ve C-ucundan yapılmış bir proteindir. N-terminal gasdermin ve C-terminal gasdermin domainleri arasındaki etkileşim, proteini otoinhibe durumda tutar. Aktivasyon üzerine, GSDMD-N'yi kendi oto-inhibitör alanı GSDMD-C'den ayırmak için ayrılır. N-terminal gasdermin; interlökin IL-1β ve IL-18 gibi sitokinleri serbest bırakan ve ayrıca iyonların ve suyun düzenlenmesini bozan ve sonunda piroptozla sonuçlanan bir transmembran por oluşturur(3).

Plazma zarında bir porlar açıldığında, potasyumu hücre dışına iten konsantrasyon gradyanının yarattığı kuvvetler, potasyumu sitozole çeken elektriksel kuvvetlerle kabaca dengelenir ve başlangıçta minimum net potasyum akışıyla sonuçlanır. Tersine, sodyum hem konsantrasyon gradyanı hem de elektriksel gradyan tarafından hücreye çekilir ve bu da içe doğru büyük bir sodyum akışıyla sonuçlanır. Sodyum sitozole akarken beraberinde hidratlı su getirir ve hücre hacminin artmasına neden olur. Hücre,

hacmi azaltmak için dengeleyici mekanizmalar başlatarak tepki verir, buna düzenleyici hacim azalması denir. Plazma zarındaki porların sayısı ve GSDMD düzeyi hücrenin adaptif yanıtını aşarsa hücre hacmi kaçınılmaz olarak artar. Kısa bir süre sonra, çözünür sitozolik içerikleri serbest bırakan bir zar yırtılma olayı meydana gelir. "Pyroptosis" terimini gasdermin porlardan kaynaklanan membran yırtılması olayı ile eşanlamlı olarak kullanılır(44). Piroptoz sırasında kaspaz-1, membran yırtılmasından önce olgun sitokinler üretmek için IL-1β ve IL-18'i ayırır. IL-1β ve IL-18 normal bir sekresyon sinyaline sahip olmadığı için sitozolle sınırlı proteinlerdir. GSDMD tarafından oluşturulan porlar, IL-1 ailesi sitokinleri dahil olmak üzere küçük veya orta büyüklükteki proteinlerin geçişine izin verecek kadar büyüktür ve buradan salınırlar(36).

2.3. AKUT PANKREATİT VE PİROPİTOZİS

Klinik olarak şiddetli AP, lokal inflamasyonu başlatan, pozitif bir oto-amplifikasyon döngüsü oluşturan ve nihayetinde sistemik inflamatuar yanıt sendromu ve organ yetmezliği ile sonuçlanan, düzenlenmiş hücre ölümünün klasik bir sonucudur. Ne yazık ki, daha fazla asiner hücre hasarını önlemek için özel olarak tasarlanmış, hücre ölümü, inflamasyon ve organ yetmezliği arasındaki 'freni' durdurmayı amaçlayan hiçbir ilaç yoktur. Bu nedenle, AP için hedefe yönelik tedaviye acilen ihtiyaç vardır.

Pankreatik asiner hücre ölümünün iki şekli uzun süredir bilinmektedir: apoptoz ve nekroz. Nekroptozun inhibisyonu (Rip3 veya Mlkl geninin silinmesi veya inhibitörleri), asiner hücreler üzerinde yalnızca kısmi koruyucu etkiler gösterebilir, bu da diğer hücre ölümü biçimlerinin AP'de hücre hasarına katkıda bulunabileceğini düşündürmüş ve diğer çalışmalara öncülük yapmıştır(45). Daha sonra yapılan çalışmalarda GSDMD aktivasyonuna bağlı olarak hem in vitro hem de in vivo modellerde ve ayrıca insan pankreatit dokusunda önemli asiner hücre piroptozunun mevcut olduğu bulunmuştur.

Şiddetli AP sırasında bilinen asiner hücrelerde ölüm tipleri apoptoz, nekroz ve piroptozdur. Asiner hücreler esas olarak apoptotik olduğunda, klinik belirtiler iyi prognozlu hafif ödematöz pankreatittir . Piroptoz ile hasar gördüklerinde, asiner hücreler parçalanır ve hücresel içerikleri ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve IL-1β gibi inflamatuar faktörleri serbest bırakarak inflamatuar yanıtı şiddetlendirir .

Pankreatik toksin kaynaklı piroptotik asiner hücre ölümünün, AP sırasında pankreas nekrozu ve sistemik inflamasyonda kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, NLRP3 inflamatuar bileşenleri ve GSDMD dahil olmak üzere piroptozla ilişkili proteinleri hedef alan farmakolojik tedaviler, AP tedavisi için umut verici bir strateji görevi görebilir (46).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.MATERYAL VE METHOD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi iç hastalıkları servislerinde AP tanısı ile yatmakta olan hastalarla; hastane tabanlı, tek merkezli, prospektif kesitsel bir çalışma tasarlanmıştır. Araştırma Helsinki Deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practise) ilkelerine uygun ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.

Çalışma için SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14/04/2022 tarih ve 8/21 no'lu kararı ile onay alındı. Çalışmanın desteği SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Bilimsel Araştırmaları Destekleme Kurulu tarafından sağlanmıştır.

2022 – 2023 yılları arasında SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisi, iç hastalıkları poliklinikleri, gastroenteroloji polikliniklerine başvurmuş, AP tanısıyla servislere yatırılmış hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Çalışmaya katılan her bir katılımcı çalışma hakkında yazılı ve sözel olarak bilgilendirildi ve tüm katılımcılardan yazılı onam formu alındı.

Dahil edilme kriterleri; 18 yaş üstü çalışmaya girmeyi kabul eden AP tanısı alan hastalar olarak belirlendi. Dışlanma kriterleri; kronik pankreatit, akut ya da kronik inflamasyon eşlik eden lokal ve/veya sistemik enfeksiyon, malignite, gebelik ve karın ağrısının başlangıcından 48 saat sonra tanı alan hastalar olarak belirlendi.

AP tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuar ve görüntüleme yöntemlerine dayanarak konulduktan sonra rutin tetkikleri için kan örnekleri alınırken başka bir biyokimya tüpüne 4-5 ml kan alındı. Bu kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. ‘‘Human gasdermin D’’ ELISA kiti temin edilinceye kadar elde edilen serumlar ‘‘eppendorf’’tüplerine ayrılarak -80 santigrat derece dolapta depolandı.

Hastalar taburcu olana kadar klinik seyirleri takip edildi. Hastaların yatış süreleri, yoğun bakım yatışları, komplikasyonları (nekroz, enfeksiyon, psödokist, mortalite, organ yetmezlikleri) ve laboratuvar tetkik takipleri kaydedildi. Bisap, Ranson, Atlanta skorları ile AP'in şiddeti belirlendi. Ranson skoru 3 ve üstü, BISAP skoru 2 ve üstü, ve MGKS skoru 3 ve üstü olanlar şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmesi planlandı. Çeşitli nedenlerle yatışı sırasında tomografi çekilen hastaların raporları takip edildi ve CTSI skorlaması yapıldı. CTSI skoru 3 ve üzeri olanlar şiddetli olarak değerlendirilmesi planlandı.

Planlanan hasta sayısına ulaşılana kadar hastalar toplandı. Yeterli sayıya ulaşılınca hastaların ve kontrol grubunun plazma örnekleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Yöntem: Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Triturus ELISA (Grifols, Barcelona, İspanya) cihazında Human Gasdermin D ELİSA Kiti (SunRed) ile Gastroenteroloji servis ve polikliniklerinden gelen hastaların plazma örnekleri çalışıldı. Human GSDMD, monoklonal antikorları kantitatif olarak saptayan çift antikorlu sandviç ELISA kitidir.

Testin Çalışma Prensipleri:

Başlangıçta 2-8°C' de saklanan kit 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra kullanılmıştır. Plazma için EDTA'lı veya sitratlı antikoagülanlar uygundur.

1.Reaktiflerin, örneklerin ve standartların hazırlanması: Plazma önce 10-20 dakika karıştırılmıştır. Sonra 20 dakika 2000-3000r hızında santrüfüj edilmiştir.120'şer µl olan ve beş adet standart reagenin herbiri 120 µl standart dilüent ile dilüe edilmiştir.

2. Standart kuyucuklara: 50 µl standart ve 50 µl Streptavidin-HRP eklenmiştir.

3. Test kuyucuklarına: Hazırlanmış örnekler (40 µl), Biotin ile işaretlenmiş GSDMD antikorları (10 µl) ve Streptavidin-HRP (50 µl) eklenmiştir. 37 °C 'de 60 dakika inkübe edildiler.

4. Plate beş kez yıkamıştır ve distile su ile seyreltilmiştir.

5. Herbir kuyucuğa 50 µl Kromojenik A ve B solüsyonları eklenmiştir ve solüsyon mavi renk almıştır. Yavaşça karıştırılmıştır ve karanlıkta 10 dakika 37°C 'de inkübe edilmiştir.

6. Stop solüsyonu (50 µl) eklenmiştir ve mavi renk hemen sarıya dönüşmüştür. Renk, Human GSDMD'nin konsantrasyonu ile pozitif korelasyon göstermiştir.
7. Ardından 10 dakika içinde optik dansite ölçülmüştür. Boş kuyucuk sıfır olarak alınmıştır. Stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içinde gerçekleşmesi gereken 450 nanometre (nm) dalga boyundaki Optik Dansite (OD) ölçülmüştür.
8. Hesaplamalar beş standart ile çizilen eğri üzerinden yapılmaktadır. Triturus ELISA cihazında yazılım sistemi ile bu hesaplama yapılmaktadır.

3.3.İSTATİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson ki-kare ve Fisher's Exact kullanıldı. Verilerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Shapiro Wilk test ile kontrol edildi. İki bağımsız grubun sürekli değişkenleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U test kullanıldı. AP hastalarının GSDMD düzeyi ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon test ile incelendi. Araştırmada toplanan veriler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile analiz edildi ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

AP tanısı alan 53 hasta ve 49 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile toplam 102 kişi çalışmaya alındı. AP'li hastaların hastalık ilişkili özellikleri Tablo 9'da sunulmuştur. Kontrol ve AP hastaların genel özellikleri Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Akut pankreatit hastalarının özellikleri

Değişkenler	**Akut pankreatit hastalar (n=53) n(%)/Medyan(IQR)**
Etiyoloji	
Biliyer	22(41,5)
Alkol	7(13,2)

İlaç	3(5,7)
Post-ERCP	1(1,9)
Hipertrigiliseridemi	5(9,4)
Kriptojenik	15(28,3)
Atlanta hastalık şiddeti	
Hafif	33(62,3)
Orta	14(26,4)
Ağır	6(11,3)
Ranson skor	2(1-3)
<3	37(69,8)
3 ve üstü	16(30,2)
BISAP skor	1(0-1)
<2	40(75,5)
2 ve üstü	13(24,5)
CTSI skor	4(2-6)
<3	11(39,3)
3 ve üstü	17(60,7)
MGKS skor	1(1-2)
<3	41(77,4)
3 ve üstü	12(22,6)
Pankreatik nekroz	16(30,2)
CRP 1. gün	13(6,6-48)
CRP 3. gün	127,5(51,5-283,5)
Prokalsitonin	0,56(0,2-2,02)
Yatış süresi (gün)	5(4-10)
YBÜ yatış	6(11,3)
Mortalite	3(5,7)

Çalışmaya alınan hastalar etiyolojik olarak sınıflandırıldığında; 22 hastanın (%41,5) biliyer, 15 hastanın (%28,3) kriptojenik, 7 hastanın (%13,2) alkol, 5 hastanın (%9,4) hipertrigliseridemi, 3 hastanın (%5,7) ilaç ve 1 hastanın (%1,9) post-ERCP nedenli AP geçirmekte olduğu saptandı.

Tablo 10: Kontrol grubu ve akut pankreatit hastaların özellikleri

Değişkenler	**Kontrol (n=49)**	**Akut pankreatit (n=53)**	**p**
Yaş (yıl), medyan (IQR)	36(28-45)	47(39-66)	**<0,001**
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	29(59,2)	15(28,3)	**0,002**
Erkek	20(40,8)	38(71,7)	
Gasdermin-D, medyan(IQR)	3,73(2,97-5,2)	4,01(3,49-4,64)	0,562

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

Kontrol grubunun ortanca yaşı 36 (28-45) yıl ve AP grubundaki hastaların ortanca yaşı 47 (39-66) yıl olarak bulundu. AP'li hastaların yaşları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0,001). Kontrol grubundaki hastaların %40,8'i, AP'li hasta grubunun %71,7'si erkek olup AP grubunda erkek hasta oranı daha yüksek izlendi (p=0,002).

AP hastalık şiddeti Atlanta skoruna göre belirlendi ve buna göre hastaların %62,3'ü hafif, %26,4'ü orta ve %11,3'ü ağır AP olarak sınıflandırıldı. Ortanca Ranson skoru 2 (1-3), BISAP skoru 1 (0-1), CTSI skoru 4 (2-6) ve MGKS skoru 1 (1-2) hesaplandı. Medyan Ranson (p=0,001), BISAP (p<0,001), CTSI (p=0,001), MGKS (p=0,001) skorları orta-ağır AP grubunda anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ayrıca, Ranson skoru 3 ve üstü olan (p=0,002), BISAP skoru 2 ve üstü olan (p<0,001), CTSI skoru 3 ve üzeri olan (p=0,003) ve MGKS skoru 3 ve üstü olan (p=0,039) hastaların orta-ağır AP hasta grubunda daha yüksek oranda olduğu görüldü (Tablo 11).

Hastaların 1.gün CRP ortanca değeri 13 (6,6-48), 3.gün CRP ortanca değeri 127,5 (51,5-283,5) ve prokalsitonin ortanca değeri 0,56 (0,2-2,02) olarak hesaplandı. CRP 1.gün ve 3.gün değerleri orta-ağır AP hastalarında istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,048 ve p=0,011).

Ortanca yatış süresi 5 (4-10) gündü (Tablo 9). Orta-ağır AP hastalarının ortanca yatış süresi 10,5 (IQR: 7-15,5) gün ve hafif AP hastalarının ortanca yatış süresi 4 (IQR: 3-6) gündü. Orta-ağır AP hastalarında yatış sürelerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (p<0,001). YBÜ yatış (p=0,002) ve mortalite oranı (p=0,049) orta-ağır AP hastalarında daha yüksekti (Tablo 11). Hastaların 6 tanesinin (%11,3) yoğun

bakıma yatışı yapıldı. AP'li hasta grubunda mortalite oranı %5,7 bulundu. Hastaların %30,2'sinde pankreatik nekroz mevcuttu. Tablo 11'de Atlanta sınıflamasına göre orta-ağır AP hastalarının %70'inde, hafif AP hastalarının %6,1'inde pankreatik nekroz gözlenirken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Tablo 11'de hafif (n=33) ve orta-ağır (n=20) AP hastalarının genel özellikleri karşılaştırılmıştır. Orta-ağır şiddetli AP bulunan hastalarda erkek hasta oranı hafif şiddetli hastalara göre daha yüksek olup bu fark anlamlı bulunmadı (%85 ve %63,9; p=0,094). İki grubun yaş ve etiyoloji dağılımları istatistiksel açıdan benzer bulundu (p=0,275 ve p=0,252).

Tablo 11. Akut pankreatit hastalarda Atlanta sınıflamasına göre hasta özellikleri

Değişkenler	**Hafif (n=33)**	**Orta-Ağır (n=20)**	**p**
Yaş (yıl)	45(35-62)	56(40-70,5)	0,275
Cinsiyet			
Kadın	12(36,4)	3(15)	0,094
Erkek	21(63,6)	17(85)	
Etiyoloji			
Bilier	14(42,4)	8(40)	0,252
Alkol	2(6,1)	5(25)	
İlaç	2(6,1)	1(5)	
Post-ERCP	0(0)	1(5)	
Hipertrigiliseridemi	4(12,1)	1(5)	
Kriptojenik	11(33,3)	4(20)	

Tablo 11. Akut pankreatit hastalarda Atlanta sınıflamasına göre hasta özellikleri (devam)

Değişkenler	**Hafif (n=33)**	**Orta-Ağır (n=20)**	**p**
Gasdermin-D	4,19(3,61-4,64)	3,8(3,3-4,69)	0,267
Ranson skor	1(1-2)	3(1,5-5)	**0,001**
<3	28(84,8)	9(45)	**0,002**
3 ve üstü	5(15,2)	11(55)	
BISAP skor	0(0-1)	2(1-2,5)	**<0,001**

<2	31(93,9)	9(45)	**<0,001**
2 ve üstü	2(6,1)	11(55)	
CTSI skor	2(1-2)	4,5(4-8)	**0,001**
<3	8(80)	3(16,7)	**0,003**
3 ve üstü	2(20)	15(83,3)	
MGKS skor	1(1-1)	2(2-3,5)	**0,001**
<3	29(87,9)	12(60)	**0,039**
3 ve üstü	4(12,1)	8(40)	
Pankreatik nekroz	2(6,1)	14(70)	**<0,001**
CRP 1. gün	11,8(5,5-23)	26(10,5-81)	**0,048**
CRP 3. gün	80(30-189)	233(117-353)	**0,011**
Prokalsitonin	0,68(0,4-1,87)	0,52(0,15-3,39)	0,910
Yatış süresi (gün)	4(3-6)	10,5(7-15,5)	**<0,001**
YBÜ yatış	0(0)	6(30)	**0,002**
Mortalite	0(0)	3(15)	**0,049**

Bulgular ortanca ve n(%) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Ortanca GSDMD düzeyi kontrol grubunda 3,73 (IQR: 2,97-5,2), AP grubunda 4,01 (IQR: 3,49-4,64) olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi (p=0,562). İki grubun medyan GSDMD düzeyi açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,276). AP hastalarında çalışma parametrelerine göre GSDMD düzeyi Tablo 12'de karşılaştırılmıştır. Ranson skor (p=0,510), BISAP skor (p=0,352), MGKS skor (p=0,899), pankreatik nekroz varlığı (p=0,146), YBÜ yatış (p=0,501) ve mortaliteye (p=0,899) göre hastaların GSDMD düzeyleri açısından anlamlı farklılık belirlenmedi. Sadece CTSI skoru 3 ve üstü olan hastaların ortanca GSDMD düzeyi (3,72 [IQR: 3,28-4,01]) küçük 3 olanlara göre (4,64 [IQR: 4,07-5,82]) istatistiksel olarak daha düşüktü (p=0,025).

Tablo 12. Akut pankreatit hastalarının şiddet skorlama sistemlerine göre Gasdermin-D düzeyleri

Değişkenler	**Medyan(IQR)**	**p**
Ranson skor		
<3	4,19(3,43-4,8)	0,510

3 ve üstü	3,88(3,59-4,45)	
BISAP skor		
<2	4,17(3,61-4,72)	0,352
2 ve üstü	3,89(3,32-4,47)	
CTSI skor		
<3	4,64(4,07-5,82)	**0,025**
3 ve üstü	3,72(3,28-4,01)	
MGKS skor		
<3	4,07(3,43-4,64)	0,899
3 ve üstü	4(3,61-4,69)	
Pankreatik nekroz		
Yok	4,22(3,61-4,9)	0,146
Var	3,74(3,33-4,18)	
YBÜ yatış		
Yok	4,01(3,43-4,64)	0,501
Var	4,23(3,89-5,47)	
Mortalite		
Yok	4,04(3,43-4,8)	0,899
Var	3,99(3,89-4,47)	

Mann-Whitney U test.

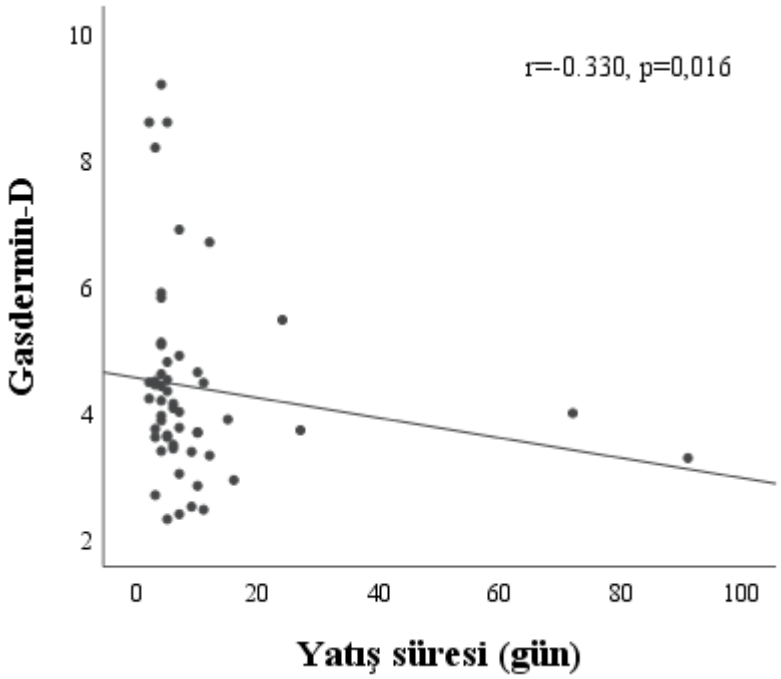
Tablo 13'te AP hastalarının Gasdermin-D düzeyi ile diğer değişkenlerinin korelasyonuna ilişkin bulgular sunulmuştur. AP hastalarının Gasdermin-D düzeyi ile yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf bir korelasyona rastlandı (r=-0,330; p=0,016) (Şekil 1). BISAP, CTSI ve 1.gün CRP ile Gasdermin-D düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu, fakat bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05).

Tablo 13. Akut pankreatit hastalarının Gasdermin-D düzeyi ile diğer değişkenlerinin korelasyonu

Değişkenler	**r**	**p**
Ranson skor	-0,139	0,321
BISAP skor	-0,201	0,148
CTSI skor	-0,272	0,162

MGKS skor	-0,172	0,217
Yatış süresi	-0,330	**0,016**
CRP 1. gün	-0,241	0,082
CRP 3. gün	-0,172	0,289
CRP fark (3.gün-1.gün)	-0,167	0,303
Prokalsitonin	-0,062	0,788

Spearman korelasyon test.



Şekil 2. Akut pankreatit hastalarının Gasdermin-D düzeyi ile yatış süresi arasındaki korelasyon

5.TARTIŞMA

AP'nin klinik seyri genellikle hafif ve sıklıkla sekelsiz düzelir. Ancak, hastaların %10 ile %20'si, yoğun bir inflamatuar yanıt, çeşitli lokal ve sistemik komplikasyonlar, uzamış hastane yatış süreci, ve önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanır(47).

AP tanısının erken konulması ve hastalık şiddetinin erken belirlenmesi prognoz üzerinde olumlu etkiye sahiptir(48). Ne yazık ki, şu anda kullanılan skorlama sistemleri, multipl organ disfonksiyonu ile karakterize olan şiddetli AP'li hastalarda sıklıkla yetersiz kalmaktadır(49). Bu nedenle, AP'nin şiddetini tahmin eden basit bir skorlama sistemi veya tek bir biyobelirteç gerekmektedir. Bu nedenle yıllardır çok sayıda skorlama sistemi, klinik ve biyokimyasal belirtecin AP şiddetindeki belirleyiciliği araştırılmıştır. İdeal predikte edici belirtecin kolay uygulanabilir, hızlı hesaplanabilir ve güvenilir olması gerekmektedir.

Farklı hastalıklarda GSDMD seviyesinin hastalık aktivitesini ve inflamasyonu yansıttığı bildirilmiştir. Yapılan önceki çalışmalardan GSDMD'nin MS(50), FMF(51), Kolit, RA gibi otoimmün/inflamatuar hastalıklar; viral, fungal, bakteriyel enfeksiyonlarla ve sepsisle pozitif ilişkili olduğunu bulunmuştur(52).

Biz çalışmamızda, AP'li hastalarda GSDMD düzeyi ile AP şiddeti arasındaki pozitif ilişkiyi göstermeyi ve AP şiddetini öngörebilen basit bir biyobelirteç olarak kullanabilirliğini; diğer biyobelirteçler ve skorlama sistemleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yakın zamanda Covid-19 hastaları ile yapılan bir çalışmada GSDMD'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu organ hasarında kritik bir rol oynadığını(53), bir başka çalışmada da kandaki ve dokudaki düzeyi ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir ilişki ($p<0.05$) olduğu gösterilmiştir(54).

Myneni ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada, sepsis nedeniyle yoğun bakımda yatan hastalar GSDMD'nin plazma seviyelerinin mortalite üzerine etkisi araştırılmış; GSDMD seviyesinin mortal seyreden hastalarda daha yüksek olduğu (ortalama sağ kalanlarda 3,69 ng/ml ve mortal seyredenlerde 12,68 ng/ml, p=0,0002) saptanmıştır(55).

Son zamanlarda AP ve GSDMD ile ilişkili birçok yeni çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu doku örneklerinde piroptoz yolağındaki GSDMD üzerine etkisi olarak çalışılmıştır.

Yapılan bir çalışmada, non-alkolik steatohepatit hastalarının karaciğer dokusunda GSDMD kaynaklı piroptoz arttığı gösterilmiş. Aynı çalışmada farelerde yapılan GSDMD delesyonu ile steatohepatitin hafiflediği gösterilmiştir(56).

2020 yılında Gao ve arkadaşlarının Yangzhou Üniversitesi, Çin'de piroptotik yol bileşenlerinin genetik ve farmakolojik inhibisyonunu kullanarak AP'de hastalarda yaptıkları çalışmada; GSDMD aktivasyonuna bağlı olarak hem in vitro hem de in vivo modellerde ve ayrıca insan pankreatit dokusunda önemli asiner hücre piroptozunun olduğunu göstermişler. Genetik ve farmakolojik piroptoz inhibisyonunun, piroptotik asiner hücre ölümü, pankreatik nekroz ve sistemik inflamasyonu azalttığı gösterilmiş(46).

2021 yılında Lin ve arkadaşlarının Çin'de farelerle yaptığı bir diğer çalışmada şiddetli AP modeli oluşturmuş ve kuyruk damarından siRNA enjekte ederek GSDMD proteininin ekspresyonunu azaltmışlar. Serum IL-1b ve IL-18 seviyelerinin düştüğünü saptamışlar. Aynı zamanda, bağırsakta GSDMD ekspresyonunu western blot analizi ile saptamışlar, bu da şiddetli AP grubundaki GSDMD seviyesinin kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstererek GSDMD proteininin şiddetli AP'in neden olduğu sistemik inflamatuar yanıtla ilişkisini göstermişler(57).

2021 yılında Shandong Üniversitesinde Wu ve arkadaşları yaptığı çalışmada şiddetli pankreatit ve akut akciğer hasarında, GSDMD aracılı piroptozun olduğunu göstermişler. Pankreas ve akciğer dokusunda ve kanda GSDMD, IL-1β and IL-18 düzeyinin şiddetli pankreatit olalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiş. Disülfiram (anti-alkolizm ilacı) GSDMD'yi doğrudan kovalent olarak değiştiren veya NLRP3 inflamatuarını etkisiz hale getirerek GSDMD'nin bölünmesini dolaylı olarak engelleyen etkili bir piroptoz inhibitörüdür. Bu çalışmada Disülfiram ile tedavi, GSDMD aracılı piroptozu inhibe etmiş, proinflamatuar sitokinlerin salınımını azalmış ve pankreas ve akciğerlerin hasarını hafifletmiş(58).

2023 yılında Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; GSDMD'nin AP farelerinin ve hastaların nötrofillerinde aktivite olduğunu ve NET oluşumunda hayati bir rol oynadığını göstermişler. GSDMD inhibitörünün uygulanması yoluyla, in vivo ve in

vitro olarak, GSDMD inhibisyonunun AP farelerinde NET oluşumunu engelleyebileceği, pankreatik hasarı, sistemik inflamatuar reaksiyonu ve organ yetmezliğini azaltabileceği bulunmuş(59).

Yapılan bu çalışmalar GSDMD ve AP şiddeti arasındaki pozitif ilişkiyi göstermektedir. Ancak AP hastalarında serum GSDMD düzeyinin prognoz ve şiddet skorlarının üzerine değerlendirildiği bir çalışma literatürde saptanmamıştır. Bu amaçla AP hastalarında çalışma parametrelerine göre GSDMD düzeyi karşılaştırıldı.

Hastalık şiddeti Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta, şiddetli olarak belirlendi(22). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %62,3'ü (33/53) hafif, %26,4'ü orta ve %11,3'ü ağır AP olarak saptadık. Atlanta sınıflamasına göre akut AP şiddeti ile GSDMD düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı(p=0,267).

AP'li hastalarda yine GSDMD düzeyi diğer skorlama sistemleri ile karşılaştırıldı. Ranson skor (p=0,510), BISAP skor (p=0,352), MGKS skor (p=0,899) ile yapılan GSDMD düzeyleri arasındaki karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda şiddetli nekrotizan pankreatitli 6 hasta vardı ve literatürle uyumlu olarak toplam AP hastalarımızın %11'i şiddetli seyretti(2). Nekrotizan pankreatit tanısı histolojik olarak değil, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar bulguları ile konuldu. Hastalarda pankreatik nekroz gelişimi, hastaların yoğun bakım ünitesine yatışı (p=0,501) ve mortaliteleri (p=0,899) açısından değerlendirildiğinde bu hastalar grubunda GSDMD düzeyinde istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.
Sadece CTSI skoru 3 ve üstü olan hastaların medyan GSDMD düzeyi küçük 3 olanlara göre istatistiksel olarak daha düşüktü (p=0,025).

Bizim çalışmamızda, GSDMD düzeyinin AP ile kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark olmaması birkaç farklı mekanizma ile açıklanabilir. Bunlardan birincisi; serum örneklerin AP inflamasyonun ilk 48 saati içinde alınması sonucuna göre prognozu öngöremede yeterli olmadığını gösterildi. Ancak inflamasyon şiddetlendikten sonraki günlerdeki düzeylerinin artış olup olmadığı üzerine çalışmalar planlanabilir. İkincisi, CTSI skoru 3 ve üstü olan hastalarda serum düzeyi daha düşük saptanması, hipotezimizin aksine serum GSDMD düzeyi ile inflamasyon arasında negatif korelasyon bulunmasına bağlı olabilir. Üçüncüsü ise hasta ile kontrol grubu arasında oluşan yaş ortalaması arasındaki farklılık bu sonucu doğurmuş olabilir. Bunların birlikte değerlendirildiğinde pankreas doku gasdermin seviyesini göstermek

daha anlamlı olabilir. Bununla GSDMD'nin AP şiddetini ve prognozu üzerine etkisini araştırmak için daha fazla sayıda hasta ile prospektif çalışma planlanmalıdır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın tek merkezli yürütülmesi ve hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlileridir. Çalışmamızda GSDMD düzeyi hastaların yatışlarında alınan periferik kan örneğinde çalışılmış diğer günlerdeki düzeyine bakılmamıştır.

6.SONUÇLAR

AP patogenezinde inflamasyonun önemli bir yer tutması GSDMD gibi hızlı hesaplanabilir, kolay ulaşılabilir bir yöntemin AP şiddet değerlendirmesinde kullanılabileceğini akla getirmektedir. Ancak AP hastalarında Gasdermin D seviyesini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. AP ciddiyetini öngörebilen basit bir biyobelirteç olarak GSDMD kullanabilirliğini; diğer biyobelirteçler ve skorlama sistemleri ile karşılaştırdık. Atlanta, Ranson, BISAP, MGKS skorları ile karşılaştırdığımızda GSDMD düzeyleri ve klinik prognoz ilişkisi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızın sonucuna göre hastaların hastaneye yatırıldığı gün alınan kandaki serum Gasdermin D düzeyi prognoz belirteci olarak kullanılamamaktadır. Gelecek çalışmalar için AP'te inflamasyonun şiddetlendiği diğer günlerde tekrar kan alınıp serum düzeyi bakılmasını veya pankreas doku düzeyi çalışılmasını öneriyoruz.

7.KAYNAKLAR

1. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. Drugs [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Oct 16];82(12):1251. Available from: /pmc/articles/PMC9454414/
2. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World J Emerg Surg [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2022 Oct 16];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210778/
3. Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, Wang S. Gasdermin D in pyroptosis. Acta Pharm Sin B [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Jan 12];11(9):2768–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34589396/
4. Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. Gastroenterology [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Oct 7];156(7):1941. Available from: /pmc/articles/PMC6613790/
5. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. Gastroenterology. 2019;10:292–9.
6. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. 2007;
7. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. International Hepato-Pancreato-Biliary Association [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 15];21:259–67. Available from: https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.08.003
8. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Oct 16];101(10):2379–400. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17032204/
9. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. Clin Chim Acta [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Oct 16];362(1–2):26–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16024009/
10. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. Am J Gastroenterol [Internet]. 1999 Feb [cited 2022 Oct 16];94(2):463–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022647/
11. Balthazar EJ, Freeny PC, VanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. Radiology [Internet]. 1994 [cited 2022 Oct 16];193(2):297–306. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7972730/
12. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. Radiology [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 16];211(3):727–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10352598/

13. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. Pancreas [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Oct 22];33(4):336–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17079936/
14. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. Pancreatology [Internet]. 2006 [cited 2022 Oct 22];6(3):206–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549939/
15. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. Pancreas [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 22];22(3):274–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11291929/
16. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. Pancreas [Internet]. 2000 May [cited 2022 Oct 22];20(4):367–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10824690/
17. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. Br J Surg [Internet]. 1989 [cited 2022 Oct 22];76(2):177–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2467718/
18. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. Gastroenterology [Internet]. 2009 [cited 2022 Oct 22];137(1):129–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19344722/
19. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. Arch Intern Med [Internet]. 2011 Apr 11 [cited 2022 Oct 22];171(7):669–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482842/
20. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. Br J Surg [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 22];88(2):222–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11167871/
21. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2004 Dec [cited 2022 Oct 22];33(4):871–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15528023/
22. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779
23. de Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. Crit Care Med [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 17];27(10):2272–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10548220/

24. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 Oct 17];57(12):1698–703. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519429/
25. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut [Internet]. 1984 Dec 1 [cited 2022 Oct 22];25(12):1340–6. Available from: https://gut.bmj.com/content/25/12/1340
26. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology [Internet]. 1990 [cited 2022 Oct 22];174(2):331–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2296641/
27. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. Cell Mol Immunol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Oct 31];18(5):1106. Available from: /pmc/articles/PMC8008022/
28. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer [Internet]. 1972 [cited 2023 Jan 7];26(4):239–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4561027/
29. Cohen GM. Caspases : the executioners of apoptosis. Biochem J. 1997;326:1–16.
30. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases. Trends Biochem Sci [Internet]. 1997 Aug [cited 2023 Jan 7];22(8):299–306. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9270303/
31. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. Biosci Rep [Internet]. 2019 Jan 18 [cited 2023 Jan 7];39(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30530866/
32. Sun Y, Chen P, Zhai B, Zhang M, Xiang Y, Fang J, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. Biomed Pharmacother [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jan 7];127. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234642/
33. Vorobjeva N v., Chernyak B v. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. Biochemistry (Mosc) [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jan 7];85(10):1178–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202203/
34. Dai W, Cheng J, Leng X, Hu X, Ao Y. The potential role of necroptosis in clinical diseases (Review). Int J Mol Med [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jan 7];47(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33786617/
35. vande Walle L, Lamkanfi M. Pyroptosis. Curr Biol [Internet]. 2016 Jul 11 [cited 2023 Jan 9];26(13):R568–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27404251/
36. Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C, Chen X. Pyroptosis: mechanisms and diseases. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jan 9];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776057/
37. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. Cell [Internet]. 2014 May 22 [cited 2023 Jan 9];157(5):1013–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24855941/

38. Zheng X, Chen W, Gong F, Chen Y, Chen E. The Role and Mechanism of Pyroptosis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis: A Review. [cited 2023 Jan 9]; Available from: www.frontiersin.org
39. Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, Walle L vande, Louie S, Dong J, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. Nature [Internet]. 2011 Nov 3 [cited 2023 Jan 10];479(7371):117–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22002608/
40. Liu Y, Fang Y, Chen X, Wang Z, Liang X, Zhang T, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome. Sci Immunol [Internet]. 2020 Jan 17 [cited 2023 Jan 11];5(43). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953257/
41. Zhang Z, Zhang Y, Xia S, Kong Q, Li S, Liu X, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity. Nature [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2023 Jan 11];579(7799):415–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32188940/
42. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. Trends Biochem Sci [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Jan 12];42(4):245–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932073/
43. Tamura M, Tanaka S, Fujii T, Aoki A, Komiyama H, Ezawa K, et al. Members of a novel gene family, Gsdm, are expressed exclusively in the epithelium of the skin and gastrointestinal tract in a highly tissue-specific manner. Genomics [Internet]. 2007 May [cited 2023 Jan 12];89(5):618–29. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17350798/
44. Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. Trends Cell Biol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jan 12];27(9):673–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619472/
45. Louhimo JM, Steer ML, Perides G. Necroptosis Is an Important Severity Determinant and Potential Therapeutic Target in Experimental Severe Pancreatitis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Jan 12];2(4):519–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27642624/
46. Gao L, Dong X, Gong W, Huang W, Xue J, Zhu Q, et al. Acinar cell NLRP3 inflammasome and gasdermin D (GSDMD) activation mediates pyroptosis and systemic inflammation in acute pancreatitis. Br J Pharmacol [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Jan 13];178(17):3533–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871879/
47. Dervenis C, Bassi C. Evidence-based assessment of severity and management of acute pancreatitis. British Journal of Surgery [Internet]. 2002 Dec 6 [cited 2023 Mar 5];87(3):257–8. Available from: https://academic.oup.com/bjs/article/87/3/257/6156399
48. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence-based review of the literature. Intensive Care Med [Internet]. 1999 [cited 2023 Mar 5];25(2):146–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193540/
49. Lempinen M, Puolakkainen P, Kemppainen E. Clinical value of severity markers in acute pancreatitis. Scand J Surg [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 5];94(2):118–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16111093/

50. McKenzie BA, Mamik MK, Saito LB, Boghozian R, Monaco MC, Major EO, et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2018 Jun 26 [cited 2023 Mar 14];115(26):E6065–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895691/
51. Kanneganti A, Malireddi RKS, Saavedra PHV, Walle L Vande, Van Gorp H, Kambara H, et al. GSDMD is critical for autoinflammatory pathology in a mouse model of Familial Mediterranean Fever. J Exp Med [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Mar 14];215(6):1519–29. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29793924/
52. Li Z, Ji S, Jiang ML, Xu Y, Zhang CJ. The Regulation and Modification of GSDMD Signaling in Diseases. Front Immunol [Internet]. 2022 Jun 14 [cited 2023 Mar 14];13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35774778/
53. Liu X, Ding S, Liu P. The Roles of Gasdermin D in Coronavirus Infection and Evasion. Front Microbiol [Internet]. 2021 Nov 26 [cited 2023 Mar 5];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34899666/
54. Silva CMS, Wanderley CWS, Veras FP, Gonçalves AV, Lima MHF, Toller-Kawahisa JE, et al. Gasdermin-D activation by SARS-CoV-2 triggers NET and mediate COVID-19 immunopathology. Crit Care [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Mar 5];26(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35799268/
55. Myneni P, Sanchez E, Alvarez-Mulett SL, Gomez-Escobar L, Torres LK, Price D, et al. Gasdermin D: A New Biomarker for Critically Ill Patients. ATS 2020 International Conference American Thoracic Society International Conference Meetings Abstracts. 2020 May;A2594–A2594.
56. Xu B, Jiang M, Chu Y, Wang W, Chen D, Li X, et al. Gasdermin D plays a key role as a pyroptosis executor of non-alcoholic steatohepatitis in humans and mice. J Hepatol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Mar 11];68(4):773–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273476/
57. Lin T, Song J, Pan X, Wan Y, Wu Z, Lv S, et al. Downregulating Gasdermin D Reduces Severe Acute Pancreatitis Associated with Pyroptosis. Med Sci Monit [Internet]. 2021 Dec 14 [cited 2023 Mar 14];27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33582700/
58. Wu J, Zhang J, Zhao J, Chen S, Zhou T, Xu J. Treatment of Severe Acute Pancreatitis and Related Lung Injury by Targeting Gasdermin D-Mediated Pyroptosis. Front Cell Dev Biol [Internet]. 2021 Nov 11 [cited 2023 Mar 14];9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34858995/
59. Han F, Chen H, Chen L, Yuan C, Shen Q, Lu G, et al. Inhibition of Gasdermin D blocks the formation of NETs and protects acute pancreatitis in mice. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2023 Apr 30 [cited 2023 Mar 14];654:26–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36889032/