



Akut Pankreatitin Erken Tanısında İdrar Tripsinojen-2 Testinin Yeri

Adnan Bulut*, Onur Hoca**, Faruk Öztürk***

* S. B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt E. A. H. 4. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

** S. B. Muş Hasköy Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Muş

*** S. B. Karabük Şirinevler Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Karabük

Amaç: Üriner tripsinojen-2 strip testinin akut pankreatit'in erken tanısındaki yeri ve öneminin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma S. B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt E. A. H. Acil Cerrahi Polikliniği'ne karın ağrısı ile başvuran olguların bilgilerinin prospektif olarak incelenmesi sonucunda gerçekleştirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya 76 kadın, 29 erkek toplam 105 olgu alındı. Yaş ortalaması 53.3 (en az 19-en çok 87) idi. Karın ağrısı ile başvuran 105 olgudan 51'i akut pankreatit, 54'ü de diğer karın hastalıkları olan kontrol grubu idi. Bu olguların hepsinin idrar örnekleri alındı ve başvuruyu takip eden ilk 24 saat içerisinde idrar tripsinojen-2 testi yapıldı. İdrarda tripsinojen-2 düzeyi, akut pankreatit tanısı alan olguların %96.1'inde, kontrol grubundaki olguların (pankreas dışı hastalığı olan olgular) ise %1.9'unda pozitif olarak bulunmuştur. Testin duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %92 olarak bulundu.

Sonuç: Akut pankreatitin erken tanısında idrar tripsinojen-2 testi hızlı sonuç alınan, etkin ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, İdrar tripsinojen-2

Urinary Trypsinogen-2 Analysis in Early Diagnosis of Acute Pancreatitis

Purpose: The aim of this study is to evaluate the place and importance of the urinary trypsinogen-2 analysis in early diagnosis of acute pancreatitis.

Materials and Method: The patients who admitted with abdominal pain to the surgery emergency service of Ministry of Health Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital were examined prospectively.

Results: 76 female and 29 male total 105 patients were included in this study. The mean age was 53.3 (range 19-87). 51 of the patients were acute pancreatitis, 54 of them were the control group with other abdominal pathologies. Urinary trypsinogen-2 was analysed in all patients within 24 hours after admittance. The urinary trypsinogen-2 level was 96.1% positive in patients who was diagnosed as acute pancreatitis and 1.9 % was found positive in the control group (patients who had an extra-pancreatic illness). The sensitivity and specificity of the test was found to be 96% and 92% respectively .

Conclusion: Urinary trypsinogen-2 test is a quick, efficient and reliable test in the early diagnosis of acute pancreatitis.

Key Words: Acute pancreatitis, Urinary trypsinogen-2

Akut pankreatit, pankreasın akut iltihabı sonucu gelişen, klinikte karın ağrısı ve kanda pankreatik enzim seviyesinde yükselme ile kendini gösteren bir hastalıktır. Hastalık kendini sınırlayan hafif bir formdan, morbidite ve mortalitesi yüksek nekrotizan forma kadar değişen geniş bir yelpazede kendini gösterir ve prognoz da şiddeti ile ilişkili olarak değişkendir. Hastalığın insidansının 4.8/100000 ile 24/100000 arasında değiştiği bildirilmektedir. Son yıllardaki dikkati çeken artış, tanı olanaklarındaki gelişmeler ile açıklanabilir.¹ Hastalığın etyolojisi incelendiğinde çok sayıda etken olduğu görülür ancak olguların % 80'nine yakınında etken safra taşları ve alkoldür. Hastalık % 90 olguda tıbbi tedavi ile kendisini sınırlama eğilimindeyken, % 10 kadar olguda fulminan yönde gelişmekte ve ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmektedir.²

Akut pankreatit'te tedavinin başarısı, erken tanı ve yoğun tedavinin hemen başlatılması ile yakından ilişkilidir. Ancak

tanı bazen, klinik bulguların özgün olmaması ve hastalığın sunumunun sıra dışı olabilmesi nedeniyle zor olabilmektedir. Tanıda temel olan amilaz ve lipaz seviyelerinin ölçülmesidir.² Bunların ölçülmesi hızlı ve yaygın olmakla birlikte akut pankreatit'in ayırıcı tanısındaki duyarlılık ve özgüllükleri tatmin edici olmaktan uzaktır.

Tripsinojen bir pankreatik proteinaz olup tripsinojen-1 ve 2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Akut Pankreatit olgularında tripsinojen-2 seviyelerindeki yükselmeler daha belirgindir. Tübüler geri emiliminin daha az olması nedeniyle idrarda tripsinojen-2 daha fazla atılmaktadır. Klinik çalışmalarda tripsinojen-2'nin ayırıcı tanıda daha duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir.³ Bu nedenle idrarda tripsinojen-2 testinin acil serviste akut pankreatit tanısında çok faydalı bir metot olduğu düşünülmektedir.³

Biz; bu çalışmada, üriner tripsinojen-2 strip testinin karın ağrısı ile başvuran olgularda akut pankreatit'i tanımadaki yeri ve önemini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; S. B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt E. A. H. Acil Cerrahi Polikliniği'ne yaklaşık on aylık süre zarfında karın ağrısı ile başvuran olgular değerlendirildi ve tripsinojen-2 strip testi 51 akut pankreatitli ve 54 pankreas dışı karın hastalığı olan toplam 105 olgunun idrar örneklerine uygulandı.

Çalışma planlanırken öncelikle dikkate alınan pankreatit tanısı konulan olguların sayısı idi. Bu noktada, 10 aylık süre zarfında tutulan nöbetlerde ulaşılan 51 akut pankreatitli olgu sayısından sonra kontrol grubu daha kolay oluşturuldu. Bu gruba, nöbetlerde başvuran ve ayırıcı tanıda akut pankreatit ile karışabilen ülser aktivasyonu ve perforasyonu, safra kesesi ve yollarının hastalıkları ve mezenterik iskemik hastalıklar gibi tanılar alan ilk 54 olgu dahil edildi. Bu hastalıklar ile akut pankreatit'in ayırıcı tanısı yapılırken, anamnez ve fizik muayene, laboratuvar bulguları, karın ultrasonografisi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları kullanıldı. Tüm idrar örnekleri olguların başvurusundan sonraki ilk 24 saat içinde alındı ve aynı kişi tarafından değerlendirildi. Akut pankreatit tanısı, klinik bulgular eşliğinde en az 3 kat yükselmiş serum amilaz değeri ve karın (BT) bulguları birlikte değerlendirilerek konuldu.

Bütün olgularda amilaz, lipaz, albumin ve C reaktif protein (CRP) çalışıldı. Akut pankreatit tanısı konulan olgular diğer biyokimyasal parametreler de çalışılarak

Ranson kriterleri ile değerlendirildi.

Actim[®] pankreatit testi, idrarda tripsinojen-2'yi saptamak için kullanılan tek basamaklı bir dipstick testidir. İmmünokromatografi yöntemi ile çalışan bu testte, insandaki tripsinojen-2'ye karşı bulunan iki çeşit antikor tespit edilmektedir. Bu antikorlardan birisi çubuktaki işaretlenmiş mavi lateks parçacıklarına bağlanır. İkinci antikor ise, tripsinojen molekülünün farklı bir epitopuna bağlanan, nitroselüloz bir zar yapısına sahip, hareketli ve testin sonucunu verecek olan bölgeye bağlanır. Eğer örnek normal miktarda tripsinojen-2 içeriyorsa mavi bir çizgi oluşur (tespit limiti 50 mikrogram/L). Eğer örnek normalden fazla miktarda tripsinojen-2 içeriyorsa ikinci bir mavi çizgi görünecektir. Test uygulandıktan 5 dakika sonra sonuç elde edilir. Eğer sonuç bölümünde iki adet mavi çizgi oluşmuş ise test pozitif, eğer sadece bir mavi çizgi oluşmuş ise test negatif olarak kabul edilir. Eğer hiç mavi çizgi (kontrol çizgisi) oluşmamış ise test geçersiz olarak kabul edilir ve tekrar edilmelidir. Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows programı kullanıldı. İstatistiksel testler olarak unpaired t testi, Sperman Korelasyon analizi ve ki-kare analizi kullanıldı.

BULGULAR

Akut pankreatit'li olguların %68.2'si kadın, %31.8'i erkek olup, sırasıyla yaş ortalamaları 53.7 ve 52.9'dur. Diğer karın hastalıkları bulunan kontrol grubunda ise olguların %75.9'u kadın, %24.1'i erkek ve yaş ortalamaları 50.2 ve 51.4 idi.

Biyokimyasal parametre sonuçları ele alındığında pankreatit grubu ile kontrol grubu değerleri tablo 1.de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre amilaz ve CRP değerleri akut pankreatit'li grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunurken ($p < 0.01$), lipaz ve albumin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 1. Akut pankreatit grubu ile kontrol grubu arasındaki biyokimyasal parametre sonuçları

Test	Akut pankreatit grubu	Kontrol grubu
Amilaz	4104.43	1945
Lipaz	1639.53	1077.47
CRP	468.66	51.98
Albumin	3.97	4.03

Olguların karın BT'nin Balthazar sınıflama sistemine göre elde edilen sonuçları tablo 2.de verilmiştir. Balthazar sınıflamasında A skoru normal parenkimi, B fokal ya da yaygın şişkinliği, C peripankreatik emflasyonu, D basit sıvı birikimini, E pankreas ya

Akut Pankreatitin Erken Tanısında İdrar Tripsinojen-2 Testinin Yeri

da peripankreatik bölgede birden fazla sıvı ya da gaz birikimini gösterir

Tablo 2. Olguların abdominal BT sonuçlarının Balthazar sınıflamasına göre dağılımı

Balthazar skoru	Olgu sayısı	%
A	-	0
B	18	35.3
C	30	58.8
D	2	3.9
E	1	2
Toplam	51	100

Olguların tripsinojen testine verdikleri yanıtlar ile amilaz değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen değerler tablo 3. de verilmiştir. Arada önemli bir fark olmadığı görülmektedir. Akut pankreatit'li olgularda, idrarda tripsinojen-2 strip testinin BT sonuçları ile karşılaştırılması, basit korelasyon analizi Spearman's rho katsayısı kullanılarak yapıldı ve BT bulguları ile tripsinojen-2 strip testi arasında zayıf ve önemsiz sayılabilecek bir ilişki olduğu bulundu ($r = -0.261$, $p=0.064$).

Tablo 3. Olgu gruplarının, Tripsinojen 2 testi sonuçları ve amilaz değerleri ile karşılaştırılması

Olgu Grupları	Amilaz değerleri ortalaması
Tripsinojen 2 testi (+)	4082.78
Tripsinojen 2 testi (-)	4635

Akut pankreatit tanısı konulan olguların %96.1'inde idrarda tripsinojen-2 strip testi pozitif bulundu. Bu oran kontrol grubundaki olgularda %1.9'dur. İstatistiksel olarak ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, bu sonucun anlamlı olduğu görüldü ($\chi^2=93.361$, $p=0.0001$). Bu sonuçlara göre duyarlılık oranı %96 ve özgüllük oranı %98 olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Akut pankreatit ile kontrol grubunda idrarda tripsinojen-2 strip testinin karşılaştırılması.

Grup	Tripsinojen 2		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Akut pankreatit	49 (%96.1)	2 (%3.9)	51
Kontrol grubu	1 (%1.9)	53 (%98.1)	54

TARTIŞMA

Akut pankreatit'in erken tanısı, olguların %20-30'unda fulminan organ-sistem yetersizliği ve pankreatik psödokist, nekroz veya sepsis gibi komplikasyonların oluşması nedeni ile önem taşımaktadır.^{4,5} Ayrıca ağır pankreatitte yoğun tedavi ancak erken başlanıldığı zaman etkili olabilmektedir.^{6,7} Akut pankreatit'in klinik bulguları bazen tipik olmayabilir ve diğer akut karın hastalıklarından

ayırımında zorlanılabilir, bu da tanının ve tedavinin gecikmesine yol açabilir. Akut pankreatit'te tanı esasen klinik olarak konur. Serum amilaz ve lipaz değerlerinin yüksekliği ve tipik BT bulguları tanı için genellikle yeterlidir.⁷ Ancak amilaz ve lipaz ölçümlerinin duyarlılık ve özgüllükleri tatmin edici değildir.^{8,9} Kontrastlı BT akut pankreatitin tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde en etkili yoldur. Fakat maliyetinin yüksek olması, kontrast madde kullanımı gerektirmesi ve her zaman her yerde ulaşılabilir olamaması kullanımını sınırlayabilmektedir.^{8,10} Bizim merkezimiz gibi çok yoğun çalışan ve acil servisine günde yaklaşık 1000-1500 başvuru olan merkezlerde tanı için gerekli işlemler pratik olamamakta ve zaman kaybına yol açmaktadır. Bu nedenle akut pankreatiti erken, hızlı ve doğru tanımak için başka testlere gereksinim vardır.

Pankreatit patofizyolojisinde proteolitik enzimlerin rolü olduğu bilinmektedir ve tripsinojen düzeyi pankreatik hasarı yansıtmaktadır.^{6,11} Tripsin, insan pankreas sıvısının asıl proteozıdır. Pankreasın ekzokrin hücrelerinden tripsinojen şeklinde bir öncü enzim olarak salgılanır ve barsaktaki enterokinaz tarafından aktive edilir. Tripsinojenin-1 ve 2 olmak üzere iki izoformu vardır. Sağlıklı insan plazmasında tripsinojen-1, tripsinojen-2'nin 4 katı kadar bulunur.¹² Ancak akut pankreatit'te tripsinojen-2'nin serum konsantrasyonlarının daha fazla yükseldiği ve tripsinojen-2'nin akut pankreatit için daha önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹⁴ Akut pankreatit'te artmış proteolitik aktivite protein yıkımının ve peptidlerin salınımına yol açar ve bu da renal tübüllerin proteinleri geri emme kapasitesini aşar. Bu nedenle, tripsinojen konsantrasyonu serumdan daha fazla miktarda idrarda yükselir. Bilinmeyen nedenlerle tripsinojen-2'nin tübüler geri emilimi tripsinojen-1'den daha az olduğu için idrarda tripsinojen-2 oranı daha yüksektir. Daha önceki çalışmalarda genellikle tripsinojen-1 düzeyi ölçülmüş,¹¹ ancak akut pankreatit'te idrarda tripsinojen-2'nin tespitinin daha önemli olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Kemppainen ve ark.¹⁴ akut pankreatit'li hastalarda idrarda tripsinojen-2 dipstick testi ile serum ve idrar amilaz değerlerini karşılaştırmışlar ve bu testin amilaz ölçümlerine göre daha doğru sonuç verdiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada testin duyarlılığı %94, özgüllüğü %95 olarak bulunurken, serum amilaz değerleri için bu oranlar %85 ve %91 ve idrar amilaz değerleri içinse %83 ve %88 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da duyarlılık ve özgüllük oranları %96 ve %98 olarak saptanmıştır. Bu oranlar Kylanpaa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ile de

uyumludur (duyarlılık %96, özgüllük % 92).¹⁵

Hedstrom ve ark.¹⁶ akut pankreatit'te üriner tripsinojen-2'yi immünofluorimetrik çalışma ile ölçmüşler ve bunun akut pankreatit'i tanımda ve şiddetini belirlemede önemli bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Duyarlılık ve özgüllük oranı bu çalışmada da %90'ların üzerinde bulunmuştur. Aynı sonuçlar 57 akut pankreatit ve 40 pankreas dışı hastalığı olan olguların her iki yöntemle değerlendirilmesi sonucunda da elde edilmiştir.¹⁷ Yine Kempainen ve ark.¹⁸ yaptığı diğer bir çalışmada Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERKP) sonrası gelişen akut pankreatit'lerde de bu testin kullanılabilmesi bildirilmiştir. Kempainen ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada yalancı pozitif sonuçların subklinik pankreatik irritasyona veya tümöre bağlı tripsinojen-2 yüksekliği nedeni ile çıkabileceğini söylemişlerdir. Tripsinojen-2 aynı zamanda gastrointestinal sistem ve over kanserlerinde tümör belirleyicisi olarak kullanılmakta ve peribilyer bezler ile safra kanallarından da salgılanmaktadır.^{19,20} Bu yalancı pozitiflik oranı kabul edilebilir olarak belirtilmiş ve duyarlılık oranının yüksek olmasının tarayıcı bir test için gerekli olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda özgüllük oranının daha yüksek bulunması, serimizde kanser olgularının olmamasına bağlanabilir.

Testin etkin, hızlı ve güvenilir sonuçları birçok araştırmacı tarafından da savunulmaktadır.²¹⁻²³ Acil servise karın ağrısı ile başvuran ve pankreatit olabileceği düşünülen olgulara yapılan tripsinojen-2 strip testinin negatif bulunması akut pankreatit tanısını çok büyük oranda dışlamaktadır. Testin pozitif bulunması ise olguların akut pankreatit lehine değerlendirilmesi ve daha ileri tetkiklerin yapılması ve tedavinin hemen başlanması gerektiğini bildirir. Çalışmamızın sonuçları literatür ile değerlendirildiğinde, üriner tripsinojen-2 strip testinin hızlı ve güvenilir olduğunu ve böylece akut pankreatit'in erken tanısında kullanılarak tedavinin erken başlanmasına olanak vereceğini, dolayısıyla morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Ed: Sabiston DC Jr., Lierly HK. Textbook of Surgery, 15th ed, W. B. Saunders Company 1997, 1156-65.
2. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. Gut 1985;26:724-9.
3. Hedstrom J, Sainio V, Kempainen E, et al. Urinary trypsinogen 2 as a marker of acute pancreatitis. Clin Chem. 1996;42(5):685-90.
4. Alexakis N, Neoptolemos JP. Algorithm for the diagnosis and treatment of acute biliary pancreatitis. Scand J Surg 2005;94:124-9.
5. Mayer AD, McMahon MJ, Corfield AP, et al. Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. N Engl J Med 1985;312:399-404.
6. Holdsworth PJ, Mayer AD, Wilson DH, et al. A simple screening test for acute pancreatitis. Br J Surg 1984;71:958-9.
7. Pekmezci S, Sarıbeyoğlu K. Akut pankreatit: Etiyoloji, klinik, tanı, komplikasyonlar ve medikal tedavi. Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Göksoy E, editör. Bilimsel Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2001. s. 188 – 205.
8. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med 1994;330:1198-1210.
9. Wong ECC, Butch AW, Rosenblum JL. The clinical chemistry laboratory and acute pancreatitis. Clin Chem 1993;39:234-43.
10. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North Am 1989;27:19-37.
11. Itkonen O, Kivonun E, Hurme M, et al. Time resolved immunoreactive assays for evaluation of trypsinogen 2 in pancreatitis. J Lab Clin Med 1990;115:712-8.
12. Durie P, Gaskin K, Geokas M, et al. Plasma immunoactive trypsin in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1982;1:337-43.
13. Kimland M, Russick C, Marks WH, et al. Immunoreactive anionic and cationic trypsin in human serum. Clin Chem Acta 1989;184:31-46.
14. Kempainen EA, Hedstrom J, Puolakkainen PA, et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen 2 as a screening test for acute pancreatitis. N Engl J Med 1997;336:1788-93.
15. Kylanpää-Back M, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen 2 strip test. Br J Surg 2000;87(1):49-52.
16. Hedstrom J, Sainio V, Kempainen E, et al. Urine trypsinogen 2 as a marker of acute pancreatitis. Clin Chem 1996;42(5):685-90.
17. Hedstrom J, Korvuo A, Kenkimäki P, et al. Urinary trypsinogen 2 strip test for acute pancreatitis. Lancet 1996 Mar 16;347(9003):729-30.
18. Kempainen E, Hedstrom J, Puolakkainen P, et al. Urinary trypsinogen 2 strip test in detecting ERCP induced pancreatitis. Endoscopy. 1997 May;29(4):247-51.
19. Hedstrom J, Haglund C, Haapiainen R, et al. Serum trypsinogen 2 and trypsin 2 alfa 1 antitrypsin complex in malignant and benign digestive tract disease: preferential elevation in patients with colangiocarcinomas. Int J Cancer 1996;66:326-31.
20. Terada T, Nakanuma V. Immunohistochemical demonstration of pancreatic alpha amylase and trypsin in intrahepatic bile ducts and peribiliary glands. Hepatology 1994;14:1129-35.
21. Chen YT, Chen CC, Wang SS, et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of acute pancreatitis. Pancreas. 2005;30(3):243-7.
22. Hedstrom J, Kempainen E, Andersen J, et al. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):424-30.
23. Saez J, Martinez J, Trigo C, et al. Clinical value of rapid urine trypsinogen-2 test strip, urinary trypsinogen activation peptide, and serum and urinary activation peptide of carboxypeptidase B in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2005 Dec 14;11(46):7261-5.

Yazışma Adresi:

Dr. Faruk Öztürk
S. B. Karabük Şirinevler Dev. Hst.
Genel Cerrahi Kliniği, KARABÜK
Tel : 533 4386155
E-posta : 78faruk81@mynet.com