



Akut Pankreatitte Tiyol Disülfid Homeostazı Hastalık Lehine Bozulmaktadır

Uğur Fahri Yürekli¹, Esat Taylan Uğurlu²

1 S.B.Ü. Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Şanlıurfa Türkiye 2

S.B.Ü. Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Şanlıurfa Türkiye

Geliş: 05.05.2023; Revizyon: 11.08.2023; Kabul Tarihi: 15.08.2023

Öz

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit (AP) cerrahi kliniklerinin en çok uğraştığı hastalıklardandır. Mortalite oranları tüm olgularda yaklaşık %1 düzeyinde iken, bu rakam pankreatik nekroz olgularında %15'ler düzeyine çıkabilir. Bu nedenle nekrotizan pankreatit tepatogenezinin aydınlatılması çok önemlidir. AP'de tiyoldisülfid dengesinin (TDH) bozulduğu gösterilmiştir. Ancak nekrotizan pankreatite bu durum hala belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı akut nekrotizan pankreatite TDH'ını belirlemek ve bu parametrenin nekrotizan pankreatit ön tanısında kullanımını ortaya koymaktır.

Yöntemler: Bu çalışmaya akut pankreatit tanısıyla kliniğimize yatırılan 160 hasta ve 100 sağlıklı kontrol dahil edildi. AP hastaları tomografi sonuçlarına göre akut nekrotizan pankreatit (ANP) ve akut ödematöz pankreatit (AEP) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol ve hastaların total ve native tiyol değerleri ölçüldü; Redükte tiyol, oksidize tiyol ve tiyol oksidasyon/redüksiyon oranları bu parametrelerden hesaplandı. Gruplar arasında tespit edilen farklar istatistiksel olarak analiz edildi. AEP ve ANP gruplarından elde edilen sonuçlar ROC analizi ile kıyaslanarak TDH'ın erken tanıdaki etkinliği belirlendi.

Bulgular: Kontrol gurubuyla kıyaslandığında AEP ve ANP hastalarında redükte (reduced) tiyol oranı ve tiyol oksidasyon/redüksiyon oranının düştüğü bulundu. ANP erken tanısında redükte tiyol oranının (AUROC: 0,979, sensitivite: %98,3 ve spesifite %92,0) kullanılabileceği bulundu.

Sonuç: AP'de oksidatif stres artışına TDH bozulması katkı sunmaktadır. Bu denge AEP ile kıyaslandığında ANP'de daha fazla bozulmaktadır. ANP tanısında TDH belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, akut nekrotizan pankreatit, tiyoldisülfid dengesi

DOI: 10.5798/dicletip.1360696

Yazışma Adresi / Correspondence: Uğur Fahri Yürekli, S.B.Ü. Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya 63100 Şanlıurfa Türkiye e-mail: ugurllab@gmail.com

Thiol Disulfide Homeostasis is Impaired in Favor of the Disease in Acute Pancreatitis

Abstract

Objectives: Acute pancreatitis (AP) is one of the important reasons for admission to surgical clinics. While mortality rates in this disease are approximately 1% in all cases, this rate rises to 15% in cases of pancreatic necrosis. For this reason, it is very important to elucidate the necrotizing pancreatitis pathogenesis. It has been shown that thiol disulfide hemostasis (TDH) is impaired in AP. However, in necrotizing pancreatitis, this situation still remains uncertain. The aim of this study is to determine TDH in acute necrotizing pancreatitis and to reveal the use of this parameter in the preliminary diagnosis of necrotizing pancreatitis.

Methods: 100 healthy controls and 160 patients diagnosed with acute pancreatitis were included in this study. According to tomography results, AP patients were divided into two groups as acute edematous pancreatitis (AEP) and acute necrotizing pancreatitis (ANP). Total and native thiol values of the AP patients and control group were measured; reduced thiol, oxidized thiol and thiol oxidation/reduction ratios were calculated from these parameters. The differences detected between the groups were analyzed statistically. The results obtained from the AEP and ANP groups were compared with the ROC analysis, and the effectiveness of TDH in early diagnosis was determined.

Results: It was found that the reduced thiol ratio and thiol oxidation/reduction ratio decreased in AEP and ANP patients compared to the control group. It was found that the reduced thiol ratio (AUROC: 0.979, sensitivity: 98.33% and specificity 92.00%) could be used in the early diagnosis of ANP.

Conclusion: The disruption of TDH contributes to the increase in oxidative stress in AP. This balance is disturbed more in ANP compared to AEP. TDH can be used as a marker in the diagnosis of +-ANP.

Keywords: Acute pancreatitis; Acute necrotizing pancreatitis; Thiol disulfide homeostasis.

GİRİŞ

Akut pankreatit gastrointestinal hastalıklar içerisinde hastaneye yatışların en yaygın nedenidir¹. Hafif vakalar (Akut ödematöz pankreatit; AEP) genellikle destekleyici bakım ile kendiliğinden düzelse de, bu vakaların kabaca %20'si akut nekrotizan pankreatit (ANP) olarak kategorize edilir ve yüksek mortalite oranına sahiptir¹. Ayrıca uzun hasta bakımı ve yoğun bakım gereksiniminin artması nedeniyle sağlık sistemine önemli bir mali yük getirmektedir. Akut pankreatitin deneysel hayvan modellerinde oksidatif stresin arttığı ve antioksidan savunmalar azaldığı rapor edilmiştir². Ancak önemli bir oksidatif stres kaynağı olan tiyoldisülfid homeostazının (TDH) bu hastalığındaki (özellikle ANP'de) rolü tam olarak ortaya konulmamıştır.

AP tanısı alan hastalarda prognozu belirlemek için çeşitli sınıflandırma/skorlama kriterleri kullanılmasına rağmen şiddetli pankreatit vakalarını erken tanı koymada yetersizlikler

vardır³. Prognostik sınıflandırmalar dahil olmak üzere çok sayıda biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemlerine rağmen şiddetli olguları erken dönemde belirlemek oldukça zordur³. AP'de nekroz gelişimini belirlemek 48 saatten sonra mümkün olmaktadır. Bu nedenle yapılan pek çok çalışmada hala tanı anında prognozu öngörebilecek bir parametre arayışı vardır³⁻⁵. Bu nedenle ANP erken tanısında hızlı ve güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır³.

Tiyoller (merkaptanlar olarak da bilinir), sülfhidril grubu içeren organik kükürt türevleridir⁶. Organizmada oksidatif stres artışında reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize etmek için tiyol grupları antioksidan özelliklerinden dolayı disülfid yapısına dönüşürler. Böylece oksidatif stres durumunda tiyol gruplarının seviyeleri düşerken disülfid yapısının oranı artar⁶. Bu durum geri dönüşümlüdür; oksidatif stres durumunun ortadan kalkmasıyla disülfid bağları, plazma tiyol havuzunda bulunan proteinler ile tekrar etkileşime girerek yeniden tiyol gruplarına

dönüştürülmekte, böylece dinamik TDH oluşmaktadır^{6,7}. Organizmada tiyol bileşiklerinin büyük bir kısmı albümin ve diğer proteinlerde bulunurken, küçük bir kısmı düşük molekül ağırlıklı tiyollerden (sistein, sisteinilglisin, GSH, homosistein ve g-glutamilsistein) oluşur. Dinamik TDH, antioksidan savunma sistemi, sinyal iletimi, detoksifikasyon, enzimlerin aktivitesinin kontrolü, bazı genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde ve apoptoziste rol oynamaktadır⁶.

Bu çalışmanın amacı AP'de TDH'ı ortaya koymak ve AEP/ANP ayırımında TDH'nin etkinliğini belirlemektir.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Nisan 2019 tarihinden sonra hastanemiz Genel Cerrahi kliniğine AP tanısıyla yatırılan ardışık 160 hasta dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onayı Harran Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulundan alındı (12.04.2021-HRU/21.08.20). Acil klinikten kabul edilen hastalara kabul sırasında kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (KABT) çekildi. AP tanısı hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve tipik radyolojik bulgular (KABT) eşliğinde kondu. AP için serum amilaz ve/veya lipaz değerinin normalin üç katı artmış olması tanısal olarak kabul edildi.

AP tanısıyla takip ve tedavisi yapılan hastalar; klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle (KABT) değerlendirildi. AP'de ciddiyet evrelemesi için Revize Atlanta Klasifikasyonu kullanıldı¹. KABT sonuçlarına göre hastalar AEP (n=100) ve ANP (n=60) olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların kabulü esnasında KABT raporlarında nekroz bulgusu yoktu. Takip ve tedavileri sırasında şikâyetlerinde, klinik ve laboratuvar bulgularında kötüleşme görülen hastalara 72 ve 96 saat sonra kontrol KABT çekildi. Radyoloji uzmanı ile birlikte sonuçlar değerlendirildi.

Gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmalarla başvuran ve başka bir patoloji tespit edilmeyen 100 gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu gruptan sadece bir defa kan alındı.

Hastanın kabulünde, 48. 72. ve 96. saatlerde, total tiyol ve nativetiyol, düzeylerine bakıldı. Bu parametrelerin her biri için elde edilen 4 ölçüm değerinin ortalaması istatistiksel olarak analiz edilerek gruplar karşılaştırıldı.

Kemoterapi alan, tekrarlayan ve kronik pankreatit atağı nedeniyle başvuran, hematolojik rahatsızlığı olan, immünsupresif, gebeler ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol ve hastaların total ve native tiyol değerleri üretici firmanın (Rel Assay Diagnostics) direktifleri doğrultusunda Roche Cobas 6000 c kullanılarak otomatik olarak analiz edildi. Total (-SH + -S-S-) ve native tiyol (-SH) ölçümü için Erel ve arkadaşlarının "Modifiye Ellman Yöntemi" kullanıldı⁸. Tüm sonuçlar litrede mikromol ($\mu\text{mol/L}$) olarak raporlandı. Total tiyol ve nativetiyol düzeyleri belirlendikten sonra disülfid düzeyi (-S-S-), disülfid/total tiyol yüzde oranları $[(\text{-S-S-})/(\text{-SH} + \text{-S-S-})] \times 100$, native tiyol/total tiyol yüzde oranları $[(\text{-SH})/(\text{-SH} + \text{-S-S-})] \times 100$, disulfide/nativetiyol yüzde oranları $[(\text{-SH})/(\text{-S-S-})] \times 100$ hesaplandı.

İstatistik Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler, Graph Pad Prism sürüm 8.0.0 (GraphPad Software, San Diego, California, ABD) ile analiz edilmiştir. Shaphiro Wilk testi kullanılarak sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiştir. Ortalama±standart sapma (SD) değerleri tanımlayıcı istatistikler olarak verilmiştir. Değişkenleri karşılaştırmak için Fisher's exact test veya Tukey's multiple comparisons testden uygun olanı kullanıldı (Tablo 1). TDH'ın ANP'yi tahmin etmedeki başarısını belirlemek için Receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı. Sonuçlar, %95 güven aralığında $p < 0,05$ 'te anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo I: Kontrol ve AP (AEP ve ANP) hastalarının demografik özellikleri ve TDH değerleri

	Control	AEP	ANP	P value
Hasta sayısı	100	100 (%62,5)	60 (%37,5)	
Cinsiyet				
Kadın (n=102)	58	69 (%67,6)	33 (%32,4)	0.09*
Erkek (n=51)	42	31 (%51,6)	27 (%48,4)	
Yaş (yıl)	59,3±14,1	57,2±18,9	72,9±16,1	<0.0001**
Total tiyol (µmol/L)	235,3±156,6	213,9±155,1	211,0±152,5	***
Native tiyol (µmol/L)	165,6±102,0	125,6±94,2	53,6±46,4	***
Disulfide (µmol/L)	34,9±41,0	44,2±35,5	78,7±60,2	***
Redüktet tiyol oranı (%)	72,46±13,9	59,4±11,2	25,4±13,6	***
Oksidize tiyol (disulfide) oranı (%) Tiyol	13,8±6,9	20,3±5,6	37,3±6,8	***
Oksidasyon/Redüksiyon Oranı (%)	644,4±553,2	487,5±1311	78,12±57,2	***

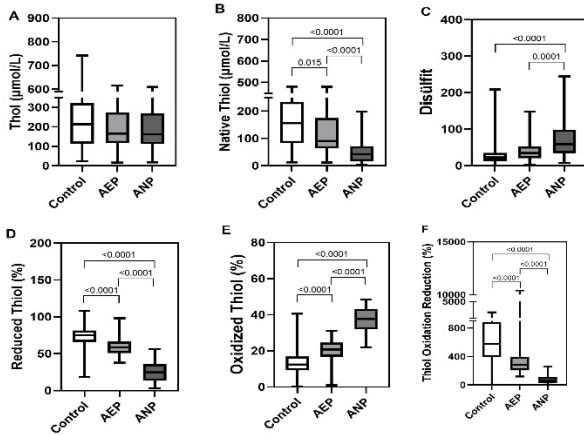
*Fisher's exact test, **Tukey's multiple comparisons test, ***p değerleri şekil 1'de verilmiştir, AEP; Akut ödematöz pankreatit, ANP; Akut nekrotizan pankreatit.

BULGULAR

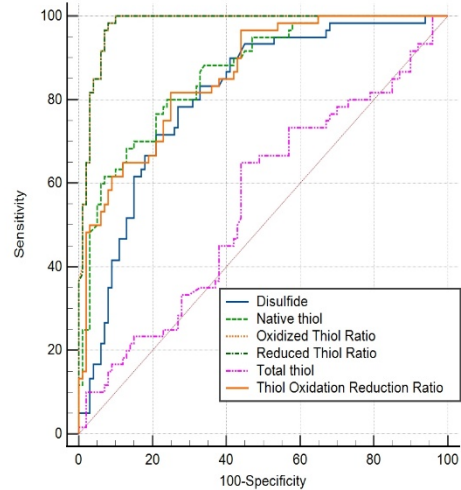
Kontrol grubu ve AP (AEP ve ANP) hastalarını yaş ve cinsiyet dağılımları tablo 1'de verilmiştir. Kontrol ve AP hastalarında cinsiyet açısından fark yoktu (p=0.09). ANP grubunun yaş ortalaması yüksekti (p<0.0001).

Total tiyol, native tiyol, disülfid, redükte tiyol oranı, oksidize tiyol oranı ve tiyol oksidasyon reduction oranı değerleri tablo 1'de verildi. Kontrol ile AP hastalarının TDH istatistiki karşılaştırma sonuçları şekil 1'de verilmiştir.

ANP tahmininde total tiyol, nativetiyo, disülfid, redükte tiyol oranı, okside tiyol oranı ve tiyol oksidasyon reduction oranının etkinliği receiver operating characteristic (ROC) eğrileri kullanılarak hesaplandı. ROC eğrisi altındaki alanların karşılaştırılmasıyla bulunan sonuçlar tablo 2 ve şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 1. Kontrol grubu, AEP ve ANP hastalarının TDH değerleri. (A: total tiyol, B: native tiyol, C: disülfid, D: redükte tiyol oranı, E: okside tiyol oranı, F: tiyol oksidasyon/redüksiyon oranı). İstatistiki analiz Tukey's multiple comparisons test ile yapılmıştır.



Şekil 2. ANP'nin erken tanısında TDH bileşenlerinin ROC analizi.

Tablo II: ANP tanısında TDH'nin ROC analizi

	AUROC	95%CI	Cut-of	Sensitivity %	Specificity %	P value
Total tiyol (µmol/L)	0,554	0,473-0,632	≤195,7	65,00	56,00	<0,0001
Native tiyol (µmol/L)	0,865	0,802-0,914	≤82	≤82	76,00	<0,0001
Disülfid (µmol/L)	0,808	0,739-0,866	>33,4	78,33	73,00	<0,0001
Redükte Tiyol Oranı	0,979	0,944-0,995	≤51,7	98,33	92,00	<0,0001
Okside Tiyol Oranı	0,980	0,944-0,995	>22,7	98,33	92,00	<0,0001
Tiyol Oksidasyon/Reduction Oranı	0,859	0,795-0,909	≤114,3	81,67	75,00	<0,0001

AUROC: Area under ROC;CI: Confidence interval

TARTIŞMA

AP'de TDH'nin bozulduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur⁹⁻¹². Ancak bilindiği kadarıyla AEP ve ANP hastalarında TDH'yi konu alan çalışma yoktur. Bu çalışmada ilk kez TDH'nin AEP/ANP arasında da bozulduğu gösterildi. Ayrıca ANP ayırımında TDH'nin kullanılabileceği gösterildi.

ANP'nin patofizyolojisinde oksidatif stres ve inflamasyonun katkısı olduğu bilinmektedir. Disülfid stresinin akut inflamasyonda spesifik bir oksidatif stres tipi olduğu bildirilmiştir¹². Bu durumu sisteinilasyon yoluyla protein modifikasyonuna yol açarak gerçekleştirdiği rapor edilmiştir¹². Buna göre, pankreatitte sistein ve sistin düzeylerindeki artışın, pankreatik proteazlar tarafından GSH yıkımındaki artıştan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür¹². Akut pankreatitte glutatyon oksidasyonu olmadan pankreasta GSH yıkımı meydana gelir ve bu da sistein düzeylerinde bir artışa ve bunun sistein oksidasyonuna ve protein glutatyonilasyonu olmaksızın protein sisteinilasyonuna yol açar¹². İnflamasyonun düzenlenmesinde protein tiyol-disülfid oksidoredüksiyonunun etkili olduğu rapor edilmiştir¹². Bu çalışmada AP'de oksidize tiyol oranının arttığı bulundu. Ayrıca bu artışın ANP/AEP arasında da devam ettiği gösterildi. Burada düşünülmesi gereken esas konu tiyol/disülfid dengesinin bozulması AP'nin sebebi mi yoksa sonucumu sorusudur. Moreno ve arkadaşlarına göre AP'de tiyoldisülfid dengesi ve diğer etmenlerin sonucu oluşan oksidatif stres durumu pankreasta görevli

enzimlerin yapısını/işlevini bozarak inflamasyonu tetiklemektedir¹². Bu görüşün doğruluğunu destekleyen diğer bir kanıt AP tedavisinde n asetilsisteinin (NAC) etkinliğinin gösterilmiş olmasıdır. Nitekim bizim çalışmamızda kontrol gurubu ile AP hastaları arasında TDH'nin bozulduğunu, ayrıca AP hasta gurubu içinde ise ANP ile AEP arasında da bu dengenin bozuk olduğunu gösterdik.

Plazmadaki tiyollerin az bir kısmı sisteinilglisin, sistein, γ -glutamilsistein, glutatyon ve homosistein gibi düşük molekül ağırlıklı moleküllerden oluşurken çoğunluğu albümin ve diğer proteinlerin bileşeni olarak bulunur^{13,14}. Organizmadaki tiyollerin büyük çoğunluğu albümine bağlı olarak bulunur¹⁴. Buna göre albümin seviyesindeki değişimin tiyol seviyesini etkilemesi kaçınılmaz bir durum olarak ortaya çıkmaktadır. Ekibimizin daha önce yürüttüğü bir çalışmada ANP/AEP arasında albümin seviyesi açısından fark olmadığı gösterildi³. Bu çalışmada tiyol seviyesi kontrol ANP ve AEP arasında fark olmadığı bulundu. Tiyol seviyesi tek başına normalize edilmeden bir gösterge olarak kullanılamaz. Bu nedenle okside, redükte tiyol oranı ve tiyoloksidasyon/redüksiyon oranları hesaplanır. Bu nedenle sonuçları değerlendirirken redükte, okside tiyol oranı ve tiyoloksidasyon/redüksiyon oranları dikkate alındı. Diğer yandan okside, redükte tiyol oranı aynı parametrelerden hesaplandığından benzer sonuç vermektedir. Bu çalışmada AP'de tiyol oksidasyon/redüksiyon oranının azaldığı bulundu. Buna ek olarak AEP ile

kıyaslandığında ANP hastalarında tiyol oksidasyon/redüksiyon oranının düşük olduğu bulundu. Bu durum ANP'de oksidatif stres artışına TDH'nin katkısını göstermesi açısından önemlidir.

AP vakalarının %85'ini AEP, %15'ini ANP oluşturur¹. ANP tedavisinde yoğun bakım tedavisi önerilir. Hastalarda enfekte nekroz durumu gelişirse ilk 4 haftalık sürede cerrahi önerilmemektedir.

Nekrosektominin zamanlaması hala net değildir¹⁵. AP'de mortalite oranı %1-7 olup, pankreatik nekroz geliştiğinde %20'ye kadar çıktığı rapor edilmiştir¹⁶. Mortalite oranındaki bu dramatik artıştan dolayı pankreatik nekrozun erken tanısı çok önemlidir. KAPT pankreatik nekrozun tanısında altın standarttır¹⁷. ANP; uzun yoğun bakım tedavisi gerektirebilen ve mortalitesi %20-30'lara kadar ulaşabilen vakalardır. Yüksek maliyetlere sebep olabilir. Bu nedenle ANP hastalarında nekroz tam gelişmeden tanı koyduracak belirteçler ANP tedavisinde önemlidir. Uğurlu ET ve arkadaşları prokalsitonin ve immatur granülosit değerlerini ANP'nin erken tanısında kullanılabilecek biyobelirteçler olabileceği bildirilmiştir³. Bu çalışmada ise bunlara ek olarak redükte/okside tiyol oranının ANP erken tanısında kullanılabileceği bulundu (tablo 2). Şekil 2'de görüldüğü gibi redükte tiyol oranı ve okside tiyol oranı total tiyol ve native tiyol değerlerden hesaplandığı için ROC analizinde birbiri üzerine çakışmış şekilde sonuçlandı (şekil 2). Okside tiyol oranının tanısız değeri (AUROC=0,980, sensitivite=98,33 ve spesifite=92,00) ekibimizin daha önce rapor ettiği³ prokalsitonin ve % IG değerlerine yakın olduğu görüldü. Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği dinamik tiyol disülfid dengesinin otoanalizörlerle ölçümünü sağlayan yöntem⁸ sayesinde bu ölçümler rutin laboratuvar testleri olarak kullanılabilir hale gelmiştir. Bu durum gerek duyulduğu taktirde dinamik tiyoldisülfid

dengeinin ANP'nin erken tanınmasında kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Sonuç olarak AP'de oksidatif stresin artışına TDH'nin katkısının olduğu, buna ek olarak ANP hastalarında bu dengenin hastalık lehine bozulduğu gösterildi. Ayrıca TDH'nin ANP'nin erken tanısında kullanılabilecek bir markır olabileceği gösterildi. ANP'nin sağlık sistemi üzerine bindirdiği yük dikkate alındığında bu hastalığın tedavisinde antioksidan ajanların etkili bir tedavi seçeneği olabileceği düşüncesini kuvvetlendirmektedir.

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı Harran Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulundan alındı (12.04.2021-HRU/21.08.20).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Financial Support: The authors received consumable support from "Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Std" to carry out this study.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

KAYNAKLAR

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; 62:102-11.
2. Armstrong JA, Cash N, Soares PM, et al. Oxidative stress in acute pancreatitis: lost in translation? FreeRadicRes. 2013;47: 917-33.
3. Uğurlu ET, Yurekli UF. The effect of procalcitonin and immature granulocyte ratio in predicting the development of acute necrotizing pancreatitis: evidence from 582 cases. EurRevMedPharmacolSci. 2022;26: 7514-21.
4. Ucar Karabulut K, Narci H, Ucar Y, Uyar M. Association between red blood cell distribution width and acute pancreatitis. MedSciMonit. 2014;20: 2448-52.
5. Unal Y, Barlas AM. Role of increased immature granulocyte percentage in the early prediction of acute necrotizing pancreatitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2019;25: 177-82.

6. Erel O, Erdogan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J MedSci.* 2020;50: 1728-38.
7. Temiz H. Kronik Otitis Media'daTiyol-Disülfid Homeostazının Değişikliği. *Dicle Tıp Dergisi.* 2021;48: 197-204.
8. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *ClinBiochem.* 2014;47: 326-32.
9. Uyanikoglu A, Sabuncu T, Yildiz R, et al. Impaired thiol/disulfide homeostasis in patients with mild acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30: 899-902.
10. Koseoglu H, Alisik M, Basaran M, et al. Dynamicthiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29: 348-53.
11. Ercan Haydar FG, Otal Y, Sener A, et al. Thethiol-disulphide homeostasis in patients with acute pancreatitis and its relation with other blood parameters. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26: 37-42.
12. Moreno ML, Escobar J, Izquierdo-Alvarez A, et al. Disulfide stress: a novel type of oxidative stress in acute pancreatitis. *FreeRadicBiolMed.* 2014;70: 265-77.
13. Bayle C, Causse E, Couderc F. Determination of aminothiols in body fluids, cells, and tissues by capillary electrophoresis. *Electrophoresis.* 2004;25: 1457-72.
14. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *FreeRadicBiolMed.* 2013;65: 244-53.
15. Isaji S, Takada T, Mayumi T, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J HepatobiliaryPancreatSci.* 2015;22: 433-45.
16. WorkingGroup IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13:e1-15.
17. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174:331-6.