

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİT TANILI HASTALARDA BAŞVURU
ANINDA BAKILAN BİYOBELİRTEÇLERİN HASTALIK
ŞİDDETİ VE MORTALİTE İLE KORELASYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. EMİR TUĞRUL KESKİN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET İBİŞ**

ANKARA-2020

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİT TANILI HASTALARDA BAŞVURU
ANINDA BAKILAN BİYOBELİRTEÇLERİN HASTALIK
ŞİDDETİ VE MORTALİTE İLE KORELASYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. EMİR TUĞRUL KESKİN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET İBİŞ**

ANKARA-2020



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Emir Tuğrul Keskin
Baba Adı	Ali
Doğum Yeri/Tarihi	Elazığ / 08.06.1988
Diploma Tarihi / Diploma No	Tarih: 27.06.2012/ No:12.311.058
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Akut pankreatit tanılı hastalarda başvuru anında bakılan biyobelirteçlerin hastalık şiddeti ve mortalite ile korelasyonunun değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Emir Tuğrul Keskin'in "Akut pankreatit tanılı hastalarda başvuru anında bakılan biyobelirteçlerin hastalık şiddeti ve mortalite ile korelasyonunun değerlendirilmesi" isimli tezi tıpta uzmanlık tezi olarak başarılı bulunmuş ve kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet İbraz
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Gastroenteroloji Öğr. Üyesi

ÜYE
Prof. Dr. Mehmet İBRAHİM
T.C.G. S. Gazi Hastanesi
İç Hastalıkları A.D.
Gastroenteroloji B.D.
Dip.No:96011016 Dip.Tes.No:78836

Prof. Dr. Mehmet İBİŞ
Gazi Üniversitesi
İç Hastalıkları Gastroenteroloji Öğr. Üyesi
Dip.No:92-955 Dip.Tes.No:71571

ÜYE
Ankara Yıldırım Beyazıt Üni.
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları
Prof. Dr. Mehmet İBİŞ

TEŞEKKÜR

Başta bu günlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında bana en büyük desteği veren anne ve babama,

Uzmanlık tezimin hazırlanma aŐamasında ve uzmanlık eğitimim süresince bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, her konuda anlayıŐını ve desteğini esirgemeyen tez danıŐmanım Prof. Dr. Mehmet İBİŞ'e,

Uzmanlık eğitimim ve baŐasistanlıęım süresince, mesleki ve bilimsel anlamda geliŐmemi sağlayan, üzerimde büyük emeği olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr.Turgay ARINSOY'a ve tüm ğretim yelerine,

Tezimin her aŐamasında destek olan kardeŐim Dr. Emin Taha Keskin'e,

Her konuda yanımda olan Dr.AyŐeęl YÜRÜMEZ'e ve beraber çalıŐtıęım tüm Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaŐlarıma sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Emir Tuğrul KESKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	x
GRAFİKLER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT PANKREATİT	3
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.2. İNSİDANS	3
2.1.3. ETİYOLOJİ	4
2.1.3.1. Safra Kesesi Taşları	5
2.1.3.2. Alkol	5
2.1.3.3. Hipertrigliseridemi	6
2.1.3.4. Genetik	7
2.1.3.5. Sigara	7
2.1.3.6. İlaçlar	7
2.1.3.7. ERCP Sonrası Pankreatit	8
2.1.3.8. Travma	9
2.1.3.9. Otoimmün Pankreatit	9
2.1.3.10. Safra çamuru ve mikrolitiyazis	10
2.1.3.11. Safra Yolu Tıkanıklığı	10
2.1.3.12. Hiperkalsemi	10
2.1.3.13. Enfeksiyon Ve Toksinler	11
2.1.3.14. Vasküler hastalık	11
2.1.3.15. Pankreas anomalileri	11
2.1.3.16. İdiyopatik	12
2.1.4. PATOGENEZ	12
2.1.5. PANKREATİT TANISI	14
2.1.5.1. Klinik Bulgular	14
2.1.5.2. Fizik muayene	14

2.1.5.3.	Laboratuvar	15
2.1.5.4.	Görüntüleme.....	16
2.1.5.5.	Tanı	18
2.1.5.5.1.	Ayırıcı tanılar	19
2.1.5.5.2.	Etyolojinin saptanması.....	19
2.1.6.	PANKREATİT SEYRİ VE KOMPLİKASYONLAR.....	21
2.1.7.	AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRILMASI VE PREDİKTÖRLER	22
2.1.7.1.	Akut Pankreatit Sınıflandırılması.....	23
2.1.7.2.	Klinik prediktörler.....	23
2.1.7.3.	Laboratuvar Prediktörleri.....	24
2.1.7.4.	Radyolojik Prediktörler.....	25
2.1.8.	AKUT PANKREATİT SKORLAMA SİSTEMLERİ	25
2.1.8.1.	Ranson Kriterleri.....	26
2.1.8.2.	Glasgow(İmrie) Skorlama Sistemi.....	27
2.1.8.3.	Apache II Skorlama Sistemi.....	27
2.1.8.4.	Revize Atlanta Skorlama Sistemi.....	30
2.1.8.5.	The Bedside Index For Severity İn Acute Pancreatitis (BISAP) Skorlama Sistemi	31
2.1.8.6.	Harmless Akut Pankreatit Skoru	31
2.1.8.7.	Modifiye Marshall Skorlama Sistemi	32
2.1.8.8.	Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) Skorlama Sistemi..	32
2.1.8.9.	Balthazar Skorlama Tablosu	33
2.1.8.10.	Modifiye BT Şiddet Endeksi.....	34
2.2.	AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ	35
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	40
4.	BULGULAR.....	44
5.	TARTIŞMA	56
6.	SONUÇ	63
7.	KAYNAKLAR	64
	ÖZGEÇMİŞ	73
	EKLER.....	74
	EK-1 ETİK KURUL ONAY FORMU	74

ÖZET

AKUT PANKREATİT TANILI HASTALARDA BAŞVURU ANINDA BAKILAN BİYOBELİRTEÇLERİN HASTALIK ŞİDDETİ VE MORTALİTE İLE KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Akut pankreatit (AP), pankreasın ani başlayan enflamatuvar tablosudur. Akut pankreatit dünya genelinde gastrointestinal sistem kaynaklı acil servis başvuruları ve hastane yatışlarında ön sıralarda yer almaktadır. Bu çalışmamızda akut pankreatit tanısı ile başvuran hastalarda başvuru anında rutin olarak bakılan parametrelerin hastalık şiddeti, komplikasyon gelişimi ve mortalite ile korelasyonunu araştırılması ve çeşitli prognostik indekslerin hastalığın şiddetini predikte etme değerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Eylül 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran ve iç hastalıkları servislerinde yatan akut pankreatit tanılı 95 hasta üzerinde yapılmıştır. Tek merkezli ve prospektif olarak dizayn edilen bu çalışmada akut pankreatitte şiddet ve mortaliteyi öngörmeye sık kullanılan skorlama sistemleri ile tanı anında ve sonrasında bakılan parametrelerin pankreatit şiddeti ile olan ilişkisi araştırıldı. Ayrıca bu parametrelerin yoğun bakım desteği ihtiyacı ile mortaliteyi öngörebilmekteki etkinlikleri de araştırıldı.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 56 olup hastaların başvuru anında bakılan BK, nötrofil, lenfosit, AST, kalsiyum, BUN, kreatinin, ürik asit, albümin, prokalsitonin, laktat, CRP ve 48. saatte bakılan BK, nötrofil, lenfosit, kalsiyum, BUN, kreatinin, ürik asit, albümin, laktat ve CRP değerlerinin hafif, orta ve şiddetli AP grupları arasında istatistiksel anlamlı bir şekilde farklı olduğu gösterildi. Ayrıca NLR, PLR ve CRP/Albumin oranlarının tanı anındaki ve 48. saatteki değerlerinin tümünün hafif, orta ve şiddetli AP grupları arasında anlamlı olarak farklı olduğu gösterildi (<0,05).

Başvuru anında bakılan CRP, prokalsitonin, ürik asit, kan gazı laktat değerleri ile CRP/albumin oranı şiddetli AP'yi diğer AP gruplarından farklı olduğu gösterildi ve bu parametrelerin her biri için şiddetli AP'yi öngörecekt cut-off değerleri; CRP: 96 mg/L, prokalsitonin: 0,80 ng/ml, kan gazı laktat:2,3 mMol/L, ürik asit: 4,45 mg/dl, NLR:11,8, PLR:235,3 ve CRP/albumin oranı: 25,2 olarak hesaplandı. Benzer şekilde 48. saatteki parametreler için şiddetli AP'yi öngörecekt cut-off değerleri ise;

CRP: 184,5 mg/L, kan gazı laktat:1,75mMol/L, ürik asit: 6,15 mg/dl, NLR:9,79, PLR:305,4 ve CRP/albumin oranı: 68,3 olarak hesaplandı.

Şiddetli akut pankreatitli hastalar ile hafif ve orta AP hastaları arasında anlamlı fark saptanan bu parametrelerin şiddetli AP gelişimini öngörebilmesindeki değerleri regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm parametreler içerisinde tanı anında bakılan laktat değeri ile 48. saatte bakılan BUN değerinin şiddetli AP'yi öngörmekte istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ve tanı anındaki laktat değerinin ise en önemli parametre olduğu saptandı ($p<0,05$). AP hastalarında komplikasyon gelişimini öngörmekte ise en değerli parametrenin başvuru anındaki laktat olduğu ayrıca hastanın yaşı, prokalsitonin değeri ve APACHE II skorunun da benzer şekilde anlamlı olduğu gösterilmiştir.

AP hastalarında YBÜ yatışı ve mortaliteyi öngörmekte ise sadece 48.saate bakılan BUN değerinin anlamlı olduğu görüldü. Bunun dışındaki diğer tüm parametrelerin YBÜ yatışı ve mortaliteyi öngörmekte yetersiz olduğu gösterildi.

SONUÇ: Akut pankreatitte pankreatitin şiddeti ve mortaliteyi predikte etmesi öngörülen parametrelerin değerlendirildiği bu çalışmada; hafif, orta ve şiddetli AP grupları arasında yaş, VKİ, bel çevresi, altta yatan DM, HT, KAH ve KBH varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Başvuru anında bakılan kan gazı laktat düzeyinin şiddetli AP'yi öngörmekte en değerli parametre olduğu ve 48. saatte bakılan BUN düzeyinin de AP şiddetini öngörmekte değerli bir diğer parametre olduğu istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Akut pankreatit hastalarında komplikasyon gelişimini öngörmekte başvuru anında ve 48. saatte bakılan tüm parametreler değerlendirildiğinde en değerlisi başvuru anındaki laktat olmakla beraber; yaş, prokalsitonin ve APACHE II skorunun anlamlı olduğu gösterilmiştir. Hastaların başvuru anında ve 48. Saatte bakılan değerleri incelendiğinde sadece 48.saate bakılan BUN değerinin YBÜ yatışını ve mortaliteyi öngörmekte anlamlı olduğu görülmüş olup diğer parametreler anlamlı bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, şiddet, mortalite, laktat, APACHE II, BUN, prognoz, komplikasyon

ABSTRACT

EVALUATION OF CORRELATION BETWEEN DISEASE SEVERITY AND MORTALITY OF BIOMARKERS AT THE TIME OF APPLICATION IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

BACKGROUND: Acute pancreatitis (AP) is the sudden onset inflammatory condition of the pancreas. Acute pancreatitis is a major cause of gastrointestinal emergency department applications and hospitalizations worldwide. In this study, it was aimed to investigate the correlation between the severity of disease, development of complications and mortality, and the value of various prognostic indexes and some biomarkers to predict the severity of the disease in patients with acute pancreatitis.

METHODS: This study was performed on 95 patients diagnosed with acute pancreatitis who applied to Gazi University hospital between september 2019 and january 2020 and who were hospitalized in internal medicine services. In this single-centered and prospectively designed study, some of the biomarkers examined with the scoring systems frequently used in acute pancreatitis were investigated in predicting pancreatitis severity, intensive care needs and mortality.

RESULTS: The average age of the patients is 56, and the WBC, neutrophil, lymphocyte, AST, calcium, BUN, creatinine, uric acid, albumin, procalcitonin, lactate, CRP and 48th hour WBC, neutrophil, lymphocyte, calcium, BUN, creatinine, uric acid, albumin, lactate and CRP values were shown to be statistically different between mild, moderate and severe AP groups. In addition, NLR, PLR and CRP / Albumin ratios were shown to be significantly different between mild, moderate and severe AP groups at the time of diagnosis and at 48th hour (<0.05). Cut-off values to predict severe AP; CRP: 96 mg / L, procalcitonin: 0.80 ng / ml, blood gas lactate: 2.3 mMol / L, uric acid: 4.45 mg / dl, NLR: 11.8, PLR: 235.3 and CRP / albumin ratio: Calculated as 25.2. Similarly, the cut-off values that will predict severe AP for the parameters at the 48th hour; CRP: 184.5 mg / L, blood gas lactate: 1.75mMol / L, uric acid: 6.15 mg / dl, NLR: 9.79, PLR: 305.4 and CRP / albumin ratio: 68.3 It was

calculated. With the logistic regression analysis for all parameters, the lactate value at the time of diagnosis and bun value at the 48th hour were statistically significant in predicting severe ap, and the lactate value at the time of diagnosis was found to be the most important parameter ($p < 0.05$). In predicting the development of complications in patients with AP, the most valuable parameter was shown to be lactate at the time of application, as well as the patient's age, procalcitonin value and APACHE II score were similarly significant. If the ICU predicted hospitalization and mortality, it was seen that the BUN value was only significant at 48 hours. All other parameters were shown to be insufficient to predict ICU hospitalization and mortality.

CONCLUSIONS: In this study where some biomarkers were evaluated to predict the severity and mortality in acute pancreatitis; there were statistically significant differences between mild, moderate and severe ap groups with age, BMI, waist circumference, underlying DM, HT, CAD and CKD.

It was found that the lactate level examined at the time of application was the most valuable parameter in predicting severe AP, and that the BUN level at 48 hours was another valuable parameter in predicting the severity of AP. When all parameters are evaluated, the most valuable is lactate at the time of admission; age, procalcitonin and APACHE II score were shown to be significant. Only the 48th hour BUN value was found to be significant in predicting ICU hospitalization and mortality, and other parameters were not significant.

Keywords: Acute pancreatitis, severity, complication, mortality, lactate, APACHE II, BUN, prediction

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II
ARDS: Akut Respiratuar Disstres Sendromu
ALP: Alkalen Fosfataz
ALT: Alanin Amino Transferaz
AST: Aspartat Amino Transferaz
AP: Akut pankreatit
BK: Beyaz Küre
CCK: Kolesistokinin
BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis;
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BUN: Kan üre azotu
Ca: Kalsiyum
CRP: C- Reaktif Protein
Ca: Kalsiyum
DM: Diyabetes Mellitus
ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi
EUS: Endoskopik Ultrasonografi
GGT: Gama Glutamil Transferaz
HB: Hemoglobin
HCT: Hematokrit
HIV: Human İmmunodeficiency Virus
HCV: Hepatit C Virüsü
HT: Hipertansiyon
K: Potasyum
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KP: Kronik pankreatit
LDH: Laktat Dehidrogenaz
MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na: Sodyum
NFkB: Nükleer Faktör kappa - B
NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı
OIP: Otoimmün pankreatit
OAB: Ortalama arter basıncı
PAAG: Posterior-Anterior Akciğer Grafisi
PAN: Poliarteriozis Nodosa
PEP: Post ERCP pankreatiti
PLR: Platelet Lenfosit Oranı
PLT: Platelet
PSMVT: Portosplenomesenterik Venöz Tromboz
SIRS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
TPN: Total Parenteral Nutrisyon
USG: Ultrasonografi
WON: Walled-off Nekroz

TABLULAR

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri	4
Tablo 2. Ranson Kriterleri	26
Tablo 3. Imrie(Glasgow) Kriterleri.....	27
Tablo 4. Akut Fizyoloji Skoru (AFS)	28
Tablo 5.Glasgow Koma Skalası(GKS)	29
Tablo 6. Yaş Skoru	29
Tablo 7. Kronik Sağlık Skoru	29
Tablo 8. Revize Atlanta skorlama sistemi	30
Tablo 9. BISAP skorlama sistemi.....	31
Tablo 10. Modifiye Marshall skorlama sistemi	32
Tablo 11. SOFA skorlama sistemi.....	33
Tablo 12. Balthazar skorlama skorlama sistemi.....	34
Tablo 13. Modifiye BT şiddet endeksinin değerlendirme parametreleri.....	35
Tablo 14. Demografik veriler ve komibiditeler.....	45
Tablo 15.Akut pankreatit tanıli hastaların başvuru anındaki ve 48. Saatte bakılan parametreleri	47
Tablo 16.Akut pankreatit tanıli hastaların başvuru anındaki ve 48. Saatte bakılan parametrelerin oranları	48
Tablo 17. Çeşitli prognostik sistemlerin akut pankreatit şiddet grupları ile koreleasyonu....	49
Tablo 18. Komplikasyonların hafif orta ve şiddetli AP hasta gruplarında görülme oranı	50
Tablo 19. Başvuru anındaki ve 48.saatte bakılan parametrelerin ROC analizi değerleri.....	51
Tablo 20. Başvuru anında ve 48.saatte bakılan ürik asit ve laktatın ROC analizi sonuçları .	52
Tablo 21. Başvuru anında ve 48.saatte bakılan NLR ve PLR değerlerinin ROC analizi sonuçları	53
Tablo 22.Parametrelerin şiddetli AP hastalarını öngörebilme değerlerinin lojistik regresyon analizi	54
Tablo 23. Parametrelerin AP hastalarındaki komplikasyon gelişimini öngörebilme değerlerinin lojistik regresyon analizi	55
Tablo 24. Parametrelerin AP hastalarındaki YBÜ yatışını öngörebilme değerlerinin lojistik regresyon analizi.....	55
Tablo 25. Parametrelerin AP hastalarındaki mortaliteyi öngörebilme değerlerinin lojistik regresyon analizi.....	55

GRAFİKLER

Grafik 1.Akut Pankreatit etyolojisi.....	45
Grafik 2. CRP, CRP 48. Saat, CRP / Albumin Oranı, CRP / Albumin oranı 48. Saat, prokalsitonin ROC eğrisi.....	51
Grafik 3.Başvuru anında ve 48.saatte bakılan ürik asit ve laktatın ROC eğrisi	52
Grafik 4.Başvuru anında ve 48.saatte bakılan NLR ve PLR değerlerinin ROC eğrisi	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), pankreasın ani başlayan enflamatuvar tablosudur. Hastalık seyri esnasında; herhangi bir sekel kalmadan geri dönüşümlü olabileceği gibi pankreas ve peripankreatik dokularda lokalize komplikasyonlar gelişimine neden olabilir veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu,sepsis, geçici veya kalıcı organ yetmezlikleri ve ölüm gibi sonuçlar meydana gelebilir[1].

Akut pankreatit dünya genelinde gastrointestinal sistem kaynaklı acil servis başvuruları ve hastane yatışlarında ön sıralarda yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) raporlanan akut pankreatitin yıllık insidansı yüz binde 4.9 ila 35 vaka arasında bildirilmiştir[2].

Tüm dünyada artan obezite ve safra taşı hastalığı nedeniyle akut pankreatit insidansı artmaktadır[3].

Sigara tüketiminin tam olarak aydınlatılamamış bir mekanizma ile safra taşı ilişkili olmayan akut pankreatit insidansını arttırdığına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ayrıca sigara tüketiminin alkol ilişkili pankreas hasarını arttırdığı düşünülmektedir[4].

Akut pankreatit tanısı, ani başlangıçlı genellikle sırta vuran şiddetli epigastrik ağrı, serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme, görüntüleme yöntemlerinde (abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) akut pankreatite özgü bulgularının saptanmasını içeren üç kriterin en az ikisinin bulunmasıyla konur[5].

Hastaların yaklaşık %80'inde genellikle komplikasyon gelişmeden kısa süre içerisinde kendiliğinden düzelen interstisyel ödematöz pankreatit tablosu gözlenmekte olupbu grupta mortalite %3 iken; geri kalan yaklaşık %20'lik hasta grubunda ise şiddetli pankreatit tablosu gelişmektedir. Nekrotizan pankreatit gelişen grupta ise mortalite %17'lere kadar çıkmaktadır[6, 7].

Amerikan Gastroenteroloji Cemiyetinin kılavuzuna göre başlangıçta hastaların hemodinamik durumunun hızlıca değerlendirilmesi, başvuru anında risk değerlendirilmesinin yapılması, organ yetmezliği açısından değerlendirilmesi,

olguların bu aşamada düşük ve yüksek risk grubuna ayrılması ve gereklilik halinde yoğun bakım ünitesine hızla sevk edilmesi önerilmektedir[8].Hastalığın şiddetinin başvuru anında tahmin edilmesi; yüksek riskli hastaların erkenden belirlenmesine yardımcı olacak ve yoğun bakım ünitelerine erken transfer de dahil olmak üzere, erken ve uygun tanı ve terapötik müdahaleleri kolaylaştıracaktır.

Bu amaçla çeşitli klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler kullanılarak geliştirilmiş sınıflamalar bulunmaktadır. Akut pankreatite özgü mortaliteyi predikte eden skorlama sistemleri olarak Ranson [9], Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) skorlaması[10], APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skorlaması[11], Imrie ve arkadaşları tarafından geliştirilen Glasgow kriterleri [12], HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) [13]gibi modaliteler sık kullanılmakla beraber kendi içlerinde kısıtlılıklar ve avantajlar barındırmaktadır.

Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile Balthazar Skorlama Sistemi ve modifiye BT şiddet endeksi gibi skorlamalarda geliştirilmiştir[14].

Pankreatit ilişkili organ yetmezliği bulgularını da hesaplamada kullanan SOFA (sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi) skorlama sistemi [15] ve Modifiye Marshall Skorlama sistemi [16] de AP de prognozu öngörme amaçlı kullanılan skorlama sistemleridir.

Bu çalışmamızda prospektif olarak akut pankreatit tanısı ile başvuran hastalarda başvuru anında rutin olarak bakılan parametrelerin hastalık şiddeti, komplikasyon gelişimi ve mortalite ile korelasyonunu araştırılması ve çeşitli prognostik indekslerin hastalığın şiddetini predikte etme değeri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit dünyada genelinde gastrointestinal sistem kaynaklı acil servis başvuruları ve hastane yatışlarında büyük yer kaplamaktadır. ABD 'de yaklaşık 2.5 milyar dolarlık bir sağlık gideri oluşturduğu gösterilmiştir[17].

AP tanısı; tipik genellikle sırtta vuran ani başlangıçlı epigastrik ağrı, serum amilaz ve lipaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katından fazla yükselmesi ve görüntüleme yöntemleriyle AP bulgularının gösterilmesi bulgularından en az ikisinin gösterilmesiyle ortaya konmaktadır[18].

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akut pankreatit epidemiyolojisi nüfus artışı ve göçler, alkol ve tütün kullanımı alışkanlıklarındaki değişimler, artan obezite ve metabolik sendromlar ile görüntüleme ve tanısal yöntemlerde sağlanan gelişime bağlı olarak zamanla değişime uğramaktadır[19][20]. Bunlara bağlı olarak pankreatit sonrası artan diyabet, ekzokrin pankreas yetmezliği ve kemik metabolizması bozuklukları da gelişebilmektedir.

2.1.2. İNSİDANS

Dünya genelinde akut pankreatit insidansı 100 binde 13 ile 45 kişi olup yılda 250.000 üzerinde hastane yatışına neden olmaktadır. İlk atak sonrası rekürren pankreatit gelişimi yaklaşık %20 iken rekürren ataklar sonrası kronik pankreatit gelişimi ise yaklaşık %35'dir. Akut pankreatit atağı nekrotizan olmasa bile atak sonrasında değişik sekeller bırakabilmektedir. En sık görüleni ise diyabet gelişimidir.

Pankreatit atağı geçiren kişilerin yaşam boyu diyabet geliştirme riski normal populasyona göre iki kat artmıştır. Post pankreatit diyabet gelişenlerin %80'i akut ve rekürren akut pankreatit sonrası, %20'si kronik pankreatit atağı sonrası oluşmaktadır[21]. Xiao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yıllık insidansı 100 bin kişi de 33.4, mortalite ise 1.16 olarak gösterilmiştir. Bölgesel olarak Kuzey Amerika'da insidansı Avrupa'ya göre daha yüksek bulunmakla birlikte mortalitede bir fark gösterilmemiştir. Yaş ve cinsiyetin mortalite ve insidansı anlamlı olarak değiştirmedeği belirtilmiştir[22].

Akut pankreatite bağlı mortalite genellikle ilk iki hafta içerisinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve organ yetmezliklerine bağlıyken, iki haftadan sonraki süreçte sepsis ve sepsis ilişkili nedenlere bağlı gelişmektedir[23][24].

Akut pankreatite bağlı genel mortalite %5 iken, akut interstisyel pankreatit de bu oran %3, akut nekrotizan pankreatit de %17, toplam mortalitenin ise %5 olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte ileri merkezlerde mortalite nekrotizan pankreatitlerde %6-9 arasında saptanabilmektedir[23][25][26].

2.1.3. ETİYOLOJİ

Sık görülen AP nedenleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri

SIK	NADİR
<ul style="list-style-type: none">▪ Safra taşları▪ Mikrolitiazis▪ Alkol▪ İlaç (azatioprin, 6-merkaptopurin, tetrasiklin, 5-aminosalisilik asit, valproik asit, östrojen)▪ Hipertrigliseridemi▪ ERCP sonrası▪ Travma▪ Postoperatif	<ul style="list-style-type: none">▪ Pankreatik malignite▪ Periampuller divertikül, pankreas divisium▪ Vasküler hastalıklar, iskemi, vaskülit▪ Hiperkalsemi▪ Herediter pankreatit▪ Kistik fibrozis▪ Böbrek yetmezliği▪ İnfeksiyonlar▪ Otoimmün pankreatit (Tip1 ve Tip2)

2.1.3.1.Safra Kesesi Taşları

Safra kesesi taşları ve mikrolitiazis hangi mekanizma ile neden olduğu tam olarak bilinmemekle beraber akut pankreatit vakalarının %40-70' ini oluşturan en sık nedendir[27].

Ancak, safra kesesi taşı olan hastaların %3-7'si akut pankreatit geçirmektedir. Safra kesesi taşlarının geçişi sırasında neden olduğu ampulla obstrüksiyonu veya ampullada taşa bağlı gelişen ödeme sekonder olarak pankreatik kanala safra reflüsünün olması muhtemel mekanizma olarak düşünülmektedir. Kolesistektomi ve safra kanalının taşlardan temizlenmesinin rekürrensi azaltması sebep sonuç ilişkisini desteklemektedir[28].

Safra kesesi taşı olan erkek hastalarda akut pankreatit gelişme riski kadınlara göre daha yüksek olmakla beraber; toplumda kadınlarda safra taşı prevalansı daha yüksek olduğu içinsafra taşı ilişkili pankreatit insidansı kadınlarda daha yüksektir[29].

Taş boyutu küçüldükçe pankreatit riskini arttırmaktadır.Çapı 5 mm'den küçük taşların sistik kanalı daha kolay geçip ampulla da obstrüksiyona daha kolay neden olduğu gösterilmiştir[30]. Safra taşı şüphesi olan hastalarda transabdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi normal olsa bile imkan varsa manyetik rezonans görüntüleme veya endoskopik ultrasonografi(EUS) yapılmalıdır.

2.1.3.2.Alkol

Alkol kullanımı AP gelişiminin ikinci en sık nedenidir. ABD'de yapılan çalışmalarda vakaların yaklaşık %25-35'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir[31]. Kronik alkol kullananların yaklaşık %10' unda altta yatan neden tam olarak ayırt edilemez. Alkol ilişkili pankreatit diyebilmek için uzamış alkol alımı (5 yıldan uzun süredir günde 4-5 kez ve 10gr/gün'den fazla) olmalıdır[32].

Ağır alkol tüketimi olanlarda yaşam boyu AP geliştirme riski %2-5 arasındadır. Çoğu vakada alkol kullanımına bağlı kronik pankreatit (KP) gelişimi mevcut olup bunun üzerine eklenen atak şeklinde AP prezente olmaktadır. Alkol kullanım alışkanlıkları ve genetik yapı farklılıkları nedeniyle alkol ilişkili AP erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir[33].

Akut alkolik pankreatitli hastalar ile yapılan uzun süreli takip çalışmalarında, alkol tüketiminin devam etmesine rağmen, tüm hastaların kronik pankreatite dönüşmediğinin gösterilmiş olması mekanizmanın net olmadığını göstermektedir[34]. Bazı kronik alkol kullanımı olan hastalarda non progresif AP görülebilmektedir[35].

Alkol tüketiminin AP ve KP oluşumuna direkt toksisite ve immün aracılı multifaktöriyel mekanizmalar ile neden olduğu düşünülmektedir. Oddi spazmı, çözünmeyen protein tıkaçlarının küçük pankreatik duktuslarında çökmesine bağlı tıkanma, pankreatik proteaz aktivasyonu, asiner hücrelerin kolesistokinine uyarısına duyarlılığını artırarak pankreastan sindirim ve lizozomal enzimlerin sentezini artırıp pankreatit tablosuna ve doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir[36][37][38].

2.1.3.3.Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi, akut pankreatitlerin yaklaşık %1-14'lük kısmının oluşumundan sorumludur. 1000 mg / dL'nin (11 mmol / L) üzerindeki serum trigliserid değerlerinde akut pankreatit atakları indüklenebilmekle beraber daha düşük düzeylerde de AP'nin tetiklenebileceği gösterilmiştir. Lipoprotein metabolizmasının primer (genetik) ve sekonder (kazanılmış) bozuklukları, hipertrigliseridemi ile tetiklenen AP ile ilişkilidir. Kazanılmış hipertrigliseridemi nedenleri arasında diyabetes mellitus, hipotiroidi, nefrotik sendrom, hiperkortizolizm, gebelik ve ilaçlar (östrojen, tamoksifen, beta blokör) yer almaktadır[39][40][41][42].

AP geçiren erişkinlerde tip 1 veya tip 5 genetik hipertrigliseridemi görülebilir. Trigliserid metabolizması sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin pankreatotoksik etkiyle pankreatit gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir[43].

2.1.3.4.Genetik

Bazı genlerdeki mutasyonlar ve polimorfizm AP ve KP ile ilişkili olabilmektedir.

Herhangi bir neden gösterilemeden tekrarlayan akut pankreatit geçiren veya çocukluk döneminde akut pankreatit atağı geçirenlerde herediter nedenler akla gelmelidir. Bu hastalarda tablo kronik pankreatit gelişimine neden olabilir.

Katyonic tripsinojeni kodlayan PRSS1 genindeki fonksiyon artışını sağlayan mutasyon gelişenlerde otozomal dominant kalıtımla geçen ailesel pankreatit gelişmektedir. CFTR gen mutasyonu sonucu otozomal resesif geçişli kalıtsal pankreatit meydana gelir. SPINK1 veya CTSC gen mutasyonları AP ile ilişkilidir. Bazen claudin-2 mutasyonu gibi mutasyonlar beraberinde alkol kullanımı gibi ek faktörler varlığında AP gelişimine neden olabilir. Özellikle genç(<35 yaş) ve nedeni gösterilemeyen AP vakalarında genetik nedenler akılda tutulmalıdır[33].

2.1.3.5.Sigara

Önceleri sigaranın alkol ilişkili AP için risk faktörü olduğu düşünülmekte iken yapılan pek çok çalışmada mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hem AP hem KP için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir[4][44][45].

2.1.3.6.İlaçlar

İlaç ilişkili pankreatit nadir görülür. Genellikle %5 in altındadır ve prognozu iyi seyrederek, mortalitesi düşüktür[46][47].

İlaça bağlı pankreatit gelişimi açısından pekçok farklı mekanizma üretilmiştir. Bunlar arasında immün reaksiyonlar, ilaçların direkt toksik etkisi, toksik metabolitlerin birikmesi, iskemi, intravasküler tromboz ve pankreatik sıvının artmış vizkozitesi sayılabilir[48][49].İlaç ilişkili pankreatit gelişimi bildirilen vaka sayısı, ilaç sonrası latent periyodunun süresi, pankreatit gelişiminden sorumlu tutulan ilacın

tekrar verilmesi ile reaksiyonun görölmesine göre ilaçlar 4 farklı sınıfa ayrılmıştır. En çok sorumlu tutulan ajanlar sınıf 1 ve sınıf 2 dir.

Sınıf I: Alfa metildopa, enalapril, losartan, karbimazol, metimazol, omeprazol pentamidin, azatioprin, 6- merkaptopurin, pravastatin, simvastatin, sitozin, arabinozid, ifosfamid, izoniazid, metronidazol, sulfametoksazol-trimetoprim, dapson, lamivudin, furosemid, sulfasalazin, mesalazin, sulindak, merkaptopürin, tetrasiklin, kodein, bezafibrat valproik asit, pentavalan antimonials, amiodaron, prokainamid, deksametazon

Sınıf II: L-asparajinaz, Parasetamol, asetaminofen, hidroklorotiyazid, klozapin, karbamazepin, interferon, sisplatin, siklopentiyazid, oktretid, enalapril, fenformin eritromisin, rifampisin. Östrojen, tamoksifen, propofol[50][51, 52]. DM tedavisinde kullanılan GLP-1 agonisti tedavisi ilişkili de pankreatit vakaları bildirilmiştir[49].

2.1.3.7.ERCP Sonrası Pankreatit

ERCP sonrası yaklaşık %35-70 vakada asemptomatik, hafif-orta dereceli serum amilaz ve lipaz artışı görölmektedir[53]. Laboratuar bulgularının yanında tipik şiddetli karın ağrısında mevcutsa post-ERCP pankreatit tanısı konur. ERCP nin sık ve korkulan bir komplikasyonudur. Mekanizmasında pankreatik kanala yapılan girişim esnasında oluşturulan mekanik hasar ve kontrast enjeksiyonu sonrası meydana gelen hidrostatik etkinin rol oynadığı düşünölmektedir [54]. Tanısal ERCP işlemi yapılan hastaların yaklaşık %3' ünde, tedavi amaçlı yapılan ERCP işlemlerinin %5' inde ve oddi sfinkterine yönelik manometrik ölçümler yapılanların %25' inde AP meydana geldiği gösterilmiştir[55]. Post ERCP pankreatiti (PEP) gelişimi açısından pekçok risk faktörü tanımlanmış olmakla beraber genel olarak operatör ilişkili, hasta ilişkili ve prosedür ilişkili faktörler olmak üzere üç ana başlık altına toplanabilir. Operatör ilişkili olarak eğitim ve tecrübe eksikliği ön plana çıkmaktadır. Hasta ilişkili olarak; genç yaş, kadın cinsiyet, normal serum bilirubini, rekürrent pankreatit öyküsü, geçirilmiş PEP öyküsü, Tip1 ve Tip2 Oddi Sfinkter disfonksiyonu olması gösterilmiştir.

Prosedür ilişkili risk faktörleri arasında zor kanulasyon, pankreatik kanala injeksiyon, Oddi sfinkterine manometri çalışması, sfinkterotomi uygulanması, papillektomi ve balon sfinkteroplasti uygulanması sayılabilir[56][57].

2.1.3.8.Travma

Pankreasın retroperitoneal lokalizasyonu nedeniyle nadir de olsa künt veya penetran karın travmaları sonrası pankreas hasarı görülebilir[58]. Künt travmaların %0.2 si penetran travmaların %1'inde pankreas hasarı görülmektedir. Travma hafif bir kontüzyon şeklinde olabileceği gibi ağır ezilme veya bezin transeksiyonuna kadar gidecek şekilde ileri düzeyde olabilir. Kanal rüptürüne bağlı pankreatik asit gelişebilir. Pankreas kanalında yaralanma sonrası striktür gelişebilir ve ilerleyen süreçte darlığa bağlı pankreatit gelişimine neden olur.

2.1.3.9.Otoimmün Pankreatit

Otoimmün pankreatit (OIP) karakteristik klinik, patolojik ve radyolojik özellikleri olan bir pankreatittir.

Pankreas, biliyer traktus ve ekstrapankreatik dokularda değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Pankreas bölgesinde kitle, karın ağrısı, pankreatik kanalda striktür, peripankreatik vasküler bozukluklar, biliyer sitriktürler, sarılık, otoimmün sklerozan kolanjit, Sjögren sendromu,pulmoner nodul, otoimmün tiroidit ve böbrek tutulumu ile gidiş bu manifestasyonlara örnek verilebilir[59][60][61].

Tip1 ve Tip2 OIP olmak üzere ikiye ayrılabilir. Tip1 OIP de IgG4 ilişkili pankreas tutulumu mevcuttur. Tip2 de ise granülositik lezyonlar karakterize olup IgG4 ve sistemik tutulum yoktur. Tip1 OIP de IgG4 yüksekliği ile beraber biliyer, retroperitoneal, tükürük bezi ve böbrek tutulumu daha sık görülürken Tip2 de inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birliktelik daha sıktır.

2.1.3.10. Safra çamuru ve mikrolitiazis

Safra çamuru safra kesesi içerisinde bulunan ve içerisinde küçük taşlar (<5 mm çapında) içerebilen viskoz yapıdır[62]. Uzamış açlık, total parenteral nutrisyon (TPN) alan hastalar ve distal safra yolu obstrüksiyonuna bağlı mekanik veya fonksiyonel safra yolu stazı olanlarda sık görülür. Safra çamurunun mikroskopik analizinde genellikle kolesterol monohidrat kristalleri veya kalsiyum bilirubin granülleri gösterilir[63]. Safra çamuru olan hastaların çoğu asemptomatik olmakla beraber, nedeni saptanamayan akut pankreatitli hastaların %20 ila 40'ında altta yatan çamur saptanmaktadır. Aralıklı hafif karaciğer enzimlerinde yükselme olan ve başka bir neden saptanamayan AP'lilerde altta yatan nedenin safra çamuru olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.1.3.11. Safra Yolu Tıkanıklığı

Biliyer askariazis, periampüller bölgede divertikül, pankreas tümörü ve periampüller bölge tümörleri nadiren çölyak hastalığına sekonder duodenal bölge de inflamasyon ve papillada darlık tekrarlayan akut pankreatit ataklarına neden olabilir [64][65][66].

2.1.3.12. Hiperkalsemi

Hiperkalsemiye bağlı AP gelişmekle birlikte insidansı düşüktür. Mekanizmasının pankreatik kanalda kalsiyum birikmesi ve kalsiyumun pankreas parankiminde tripsinojeni aktive etmesi olarak düşünülmektedir. Kronik hiperkalsemisi olan hastalarda görülme sıklığının az olması akut kalsiyum yükselmesi gibi ek faktörlerin pankreatit gelişimi için gerekli olduğunu düşündürmektedir[67][68].

2.1.3.13. Enfeksiyon Ve Toksinler

Pankreatit etyolojisinde değişik viral (kabakulak, koksakivirüs, hepatit B, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sitomegalovirüs, varicella-zoster, herpes simpleks), bakteriyel (Mikoplazma, Legionella, Leptospira, Salmonella), fungal (Aspergillus) ve paraziter (Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris) enfeksiyonlar sorumlu tutulmuştur[69].

Akut pankreatit direkt olarak HIV enfeksiyonuna veya HIV sonrası gelişen fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olabileceği gibi HIV tedavisinde kullanılan didanosin ya da pentamidin gibi ilaçlara bağlı olarak da görülebilir[70].Pankreatit tedavisinde enfeksiyöz etkenin ortadan kaldırılmasının değeri bilinmemektedir. Bu nedenle idiyopatik pankreatit vakalarında enfeksiyöz durumun rutin olarak taranması taranması önerilmemektedir.

2.1.3.14. Vasküler hastalık

İskemiye bağlı AP nadir görülen bir pankreatit nedeni olup genellikle vaskülit (SLE, PAN), ateroembolizm, intraoperatif kanamalara bağlı hipotansiyon ve şok ile gelişir[71]. Genellikle pankreatit hafif formda olmaktadır nadiren nekrotizan pankreatit şeklinde ağır seyredebilir. Preoperatif böbrek yetmezliği, postoperatif hipotansiyon ve perioperatif kalsiyum klorür solüsyonu verilmesi pankreatit gelişimi açısından risk faktörüdür[72].

2.1.3.15. Pankreas anomalileri

Biliyer kistler, büyük ampullar divertiküller ve anüler pankreas gibi bazı anomaliler akut pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. Oddi sfinkteri disfonksiyonu veya pankreas divisiumun etiyolojideki yeri tartışmalıdır.

2.1.3.16. İdiyopatik

Akut pankreatitli hastaların yaklaşık %25'lik kesiminde anamnez, tanısal laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile net bir etyoloji tanımlanamaz ve idiyopatik olarak kabul edilirler. İdiyopatik akut ve tekrarlayan akutpankreatitli hastalarda muhtemelen altta yatan çoklu karmaşık genetik risk faktörleri bulunmaktadır[73, 74].

2.1.4. PATOGENEZ

Akut pankreatitin gelişiminde pankreas asinar hücrelerinden safra taşı veya alkol gibi tetikleyici faktörlerin etkisiyle sindirim enzimlerinin öncül halde bulunan formlarının (tripsinojen, prokarboksipeptidaz A1) pankreas içerisinde aktive olmasına bağlı olarak meydana gelen otodijesyon ve inflamasyon neden olmaktadır[75].

Normalde ekzokrin pankreas tarafından sentezlenen çeşitli sindirim enzimleri sekrete edilip duodenuma ulaştıktan sonra aktive olurlar. Az miktarda spontan olarak pankreas içinde aktifleşen tripsinojenin bir kısmını pankreas pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü(PSTI veya SPINK1) ile bağlar ve inaktive eder. Aktifleşen tripsinin bir kısmı ise otolize edilir. Tripsinin inaktif tripsinojen şeklinde sentezlenmesi ve düşük hücre içi iyonize kalsiyum konsantrasyonu tripsinojen aktivasyonunu azaltan ve tripsin aktivitesini düşüren koruyucu mekanizmalardır.

Pankreatik kanal obstrüksiyonu sonrası kolesistokinin(CCK) ve asetilkolin stimülasyonu ile kalsiyum sinyal paterni değişir, kalsiyum artar, post-ekzositik endositik vakuoller oluşur bu vakuollerde tripsin aktive olur ve pankreatit başlar.[76] Alkolde metabolitleri ile beraber kalsiyum bağımlı hücre içi tripsinojen aktivasyonunu uyarır. Katepsin B uyarılması hücre içi kalsiyum artışı ile erken dönemde tripsin aktivasyonunu artmaktadır. Kalsiyum yüksekliği ve asit pH tripsinojenin otoaktivasyonuna katkıda bulunur. Tripsin salınımı defans mekanizmalarının kapasitesini geçtikten sonra inflamasyon yayılır[77].

Erken dönemde aktive olan tripsin elastaz ve fosfolipaz A2 gibi çeşitli enzimler ile kompleman sistemini aktive ederek nötrofil, lenfosit ve makrofajlardan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-

8), nitrik oksit ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımı ile inflamasyonu başlatır ve artırır. Lokal olarak pankreasta ödem, iskemi ve son olarak nekroza kadar giden geniş bir yelpazede sonuç doğurabilir. Sistemik dolaşıma geçmeleri durumunda da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), ateş, hipotansiyona, şok, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), plevral effüzyon, kalp ve böbrek yetmezliğine kadar gidebilir[78].

Bu sistemik komplikasyonlar interstisyel pankreatitli hastalara göre nekrotizan pankreatit gelişen olgularda daha şiddetli ve sık görülür. Nekrotizan pankreatit olan olguların yaklaşık % 50'sinde organ yetmezliği gelişir ve bu komplikasyon pankreas nekrozunun derecesiyle ve enfekte nekroz olup olmamasıyla öngörülmesi mümkün değildir[78].

Normal fizyolojide intestinal sistem immünolojik, bakteriyolojik ve morfolojik yapılarıyla meydana getirdiği bariyer mekanizmalarla sistemik dolaşıma bakterilerin geçişini engeller. AP geçirenlerde, hipovolemi ve pankreatit kaynaklı oluşan küçük arteriyovenöz şantlara bağlı bağırsak iskemisinin bir sonucu olarak bu fizyolojik bariyerler bozulur ve bakteriyal translokasyon gelişir[79, 80].

Akut pankreatitte lokal ve sistemik enfeksiyöz komplikasyonların çoğunun, bozulan bariyerden geçen gastrointestinal sistem kaynaklı intestinal mikroorganizmalara bağlı geliştiği düşünülmektedir[81].

Şiddetli akut pankreatitli geçiren vakaların yaklaşık %30' unda pankreas ve peripankreatik dokularda lokal bakteriyel enfeksiyonlar görülmektedir. Multiorgan yetmezliği ve ölüme kadar gidebilecek ağır sonuçları olabilmektedir. Bu nedenle akut pankreatit yönetiminde, intestinal bariyer fonksiyonunun korunması ve bakteriyal translokasyonların engellenme çalışmaları önemli yer tutmakta ve araştırma konusu olmaktadır.

Erken enteral beslenme bakteriyel translokasyonu önleme açısından etkin yol olarak önerilmektedir.

Ayrıca yeni çalışmalarda, tripsinojenin erken aktivasyonunun asiner yaralanmaya neden olduğu; ağır pankreas hasarı ve sistemik inflamatuvar yanıtın NFkB üzerinden akut pankreatit patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir[75, 82-84].

2.1.5. PANKREATİT TANISI

2.1.5.1.Klinik Bulgular

Akut pankreatit tanısı; ani başlangıçlı üst karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz değerlerinde normalin 3 katından daha fazla yükselme ve uygun görüntüleme yöntemleriyle pankreatit bulgularının varlığından en az ikisinin olması ile tanısı konur[85]. Karın ağrısı genellikle şiddetli ve sırta vurur tarzda, persistan karakterde olup altta yatan etyolojiye bağlı olarak farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Biliyer pankreatit vakalarında hızlı başlangıçlı ve lokalize bir ağrı mevcutken, herediter veya alkole bağlı pankreatit vakalarında sinsi ve yavaş başlangıçlı tam olarak lokalize edilemeyen bir ağrı mevcuttur[25]. Pankreatitli hastaların büyük bir kısmında karın ağrısına eşlik eden bulantı ve kusma mevcuttur.

Şiddetli AP'de lokal inflamasyonun diafram iritasyonuna bağlı veya ani gelişen plevral efüzyona sekonder dispne ve ileri dönemde ARDS gelişebilir[25, 86].

2.1.5.2.Fizik muayene

Akut pankreatitin şiddetine bağlı olarak hafif akut pankreatitli hastalarda, epigastriyumda palpasyon ile minimal derecede hassasiyet olabilirken şiddetli pankreatitli hastalarda, epigastriyumda diffüz yaygın bir hassasiyet olabilir. Pankreatik inflamasyona sekonder ileus gelişebilir. İleusa bağlı barsak seslerinde azalma ve abdominal distansiyon gelişir. Biliyer pankreatitli hastalarda safra yollarındaki mekanik obstrüksiyona bağlı olarak veya atak sırasında pankreas başında meydana gelen ödemin obstruktif etkisi ile tıkanma sarılığı ve skleralarda ikterus gelişebilir. Yaklaşık %3'lük küçük bir hasta grubunda pankreatik nekroz ve retroperitoneal kanamaya bağlı olabilen periumbilikal bölgede ekimoz (Cullen'in işareti) veya flank bölgesinde ekimotik renk değişiklikleri (Gray Turner işareti) görülebilir[87].

Şiddetli pankreatitli hastalarda ateş, takipne, hipoksemi ve hipotansiyon olabilir.

Nadiren özellikle distal ekstremitelerde olmak üzere başka bölgelerde de ortaya çıkabilen kırmızı, hassas, subkutan nodüler yağ nekrozu veya pannikülit gelişebilir. Hastada altta yatan etiyolojiye spesifik yönlendirici bulgular gelişebilir. Örnek olarak alkolik pankreatitli hastalarda hepatomegali, kabakulaklı hastalarda parotis bezinde büyüme ve hiperlipidemik hastalarda ksantomalar verilebilir

2.1.5.3.Laboratuvar

Akut pankreatitin erken döneminde pankreas tarafından sentezlenen sindirim enzimleri asiner hücrelerin bazolateral membranından interstisyel alana ve oradan da sistemik dolaşıma geçerler.

Akut pankreatit başlangıcından 6 ila 12 saat sonrasında serum amilaz düzeyi artmaya başlar. Pik değerine 12-72 saat içerisinde ulaşır[88]. Serum amilaz değerinin normal aralığın üst limitine göre 3 kat ve üzeri artışı AP tanısında duyarlılığı % 67 ila 83, spesifitesi % 85 ila 98'dir[89]. Amilazın serum yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat olup komplike olmayan AP sonrasında üç ila beş gün içinde normale düzeyine inmesi beklenir. Alkol ilişkili AP vakalarının yaklaşık %20'sinde pankreasın amilaz üretme kapasitesinin azalmasına bağlı olarak ve hipertrigliseridemi ilişkili AP hastaların %50'sinde amilaz ölçümünü etkilemesine bağlı olarak serum amilaz düzeyinde yeterli yükselme görülemeyebilir[41]. Amilazın kısa yarı ömrü olması nedeniyle akut pankreatit başlangıcından 24 saat sonra başvuran hastalarda tanısal değeri düşmektedir. Ayrıca AP dışında perfore peptik ülser, biliyer litiazis, mezenterik infarktüs, intestinal patolojiler, tükrük bezi hastalıkları, fallop tüpü patolojileri, kronik böbrek hastalığı, siroz, anoreksiya gibi durumlarda serum amilazında yükselmelere neden olabilir. Bu yüzden tanı için spesifitesi düşmektedir.

Akut pankreatit için serum lipaz sensitivitesi %82-100 arasındadır[89]. Serum lipaz düzeyler AP başlangıcından dört ila sekiz saat sonra yükselmeye başlar, 24 saatte pik düzeyine erişir sonrasında 8 ila 14 gün içinde normale döner. Erken dönemde yükselmesi ve daha uzun süre yüksek kalması nedeniyle serum lipaz değeri serum amilaz değerine göre semptom başlangıcından 24 saat sonra başvuran hastalarda daha değerlidir. Alkole sekonder pankreatitli vakalarda serum lipaz serum amilaza göre

daha hassas bulunmuştur. Bununla birlikte, HIV, HCV, sarkoidoz, çölyak, inflamatuvar barsak hastalıkları, travma gibi durumlarda spesifik olmayan lipaz yükseklikleri de bildirilmiştir [89].

Karaciğer enzimleri akut pankreatite özgül olmamakla beraber AP'de özellikle de safra taşı ilişkili pankreatit de yüksek olabilir. C-reaktif protein (CRP), karaciğerden sentezlenen bir belirteç olup inflamatuvar cevap gösterir. İlk 48 saatte 150 mg / L' nin üzerinde olması şiddetli pankreatiti gösterir. Spesivitesi %73, sensitivitesi %71 olup; pankreatik nekroz gelişmesi durumunda uzun süre yüksek kalmaktadır [90].

Akut pankreatitte granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu sonucu CRP, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL) -6, IL-8, IL-10 ve PMN elastaz gibi sitokin ve mediyatörlerde yükselmeler görülür

Pankreatitli hastalarda intravasküler sıvının üçüncü boşluklara geçişine nedeniyle lökositoz, hemokonsantrasyon ve hematokrit (HCT) yükselmesi görülebilir. Düşük veya yüksek kan glukozu, yüksek kan üre azotu (BUN) ve hipokalsemi de dahil olmak üzere birçok anormal sonuç saptanır.

Prokalsitonin, platelet aktive edici faktör, pankreatik-associated protein, Elastaz 1, prokarboxipeptidaz-B, karboxipeptidaz B aktivasyon peptid, serum ve idrar tripsinojen-2, fosfolipaz A-2, serum amiloid protein-A, substans P, α -2-makroglobulin gibi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip moleküller rutin kullanıma girmemişlerdir [85, 91].

2.1.5.4. Görüntüleme

Düz grafilerin değeri sınırlı olup; abdomen grafisinde; peripankreatik inflamasyon veya pankreatitin apse ve striktür gibi geç komplikasyonlarına bağlı olarak gelişen ince bağırsakta lokalize ileus (sentinel loop) ve kolonda fonksiyonel spazm (cut-off) belirtisi ile pankreas lojunda kalsifikasyonlar saptanabilir. Hemidiafragmada yükselme, akciğer bazallerinde atelektatik değişimler, plevral efüzyon, pulmoner infiltrat veya ARDS bulgular gelişebilir. Akciğer grafisi ise hastanın biyokimyasal ve klinik özellikleri ile değerlendirilerek, hastanın prognozunu belirlemede rol oynayabilir [92].

Kolay, ucuz, gebelikte güvenli ve tekrarlanabilir bir yöntem olan ultrasonografi (USG) özellikle biliyer pankreatitin tanısında önemli bir yere sahiptir. Parankimde genişleme, hipoekoik görünüm, peripankreatik aneokik sıvı koleksiyonu ve psödokist tespit edilebilir. Hastaların %25 ila 35'inde, yoğun bağırsak gazı, pankreas ve biliyer sistemin optimal değerlendirilmesini engellemektedir[93]. Ayrıca pankreatik nekroz ve inflamasyonun ekstrapankreatik yayılımı ultrasonografi ile tam olarak anlaşılabilir.

Akut pankreatitte tanı ve komplikasyonları göstermesi açısından manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile benzer şekilde en yararlı görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). Özellikle kontrastlı BT, pankreatik nekrozu göstermede en etkili yöntemdir. BT ile AP'li hastalarda pankreasta lokal veya difüz büyüme, pankreatik ve peripankreatik apse, nekroz, lokal ve vasküler komplikasyonlar yada altta yatan pankreatik malignite görüntülenebilir. BT'nin duyarlılığı düşük olmakla beraber biliyer taşlar saptanabilir. Uygun tedaviye rağmen izlemde düzelme görülmeyen hastalarda pankreatik nekrozu araştırma amaçlı BT kullanılabilir. Belirgin iyileşme sağlanamayan olgularda, CRP > 210 mg/L olduğunda veya cerrahi planlanıyorsa öncesinde önerilmektedir[94, 95]. Balthazar sınıflamasına göre AP prognozu hakkında bilgi verir [14]. AP'de organ yetmezliği ile organ hasarı birbirine paralel seyretmeyebilir.

MRG' de akut pankreatit tanısında ve komplikasyonların saptanmasında en az BT kadar etkili bulunmuştur. Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) pankreas parankiminin kontrastlanmaması pankreas nekrozunun varlığını gösterir. BT'ye eşdeğer tanısız ve komplikasyon saptama değeri vardır[96]. Radyasyon içermemesi ve gadolinyumun iyotlu kontrast maddelere göre daha az nefrotoksik olması avantajıdır. Tecrübe gerektirmesi ve çekim süresinin uzunluğu dezavantajıdır. AP'nin erken döneminde tanısız olarak, biliyer ve pankreatik kanalları göstermesi açısından ve komplikasyon saptama yönünden BT'den daha yüksek sensitiviteye sahiptir[97].

Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile hepatobiliyer sistemdeki taşlar ve kitleler saptanabilir. Transabdominal USG'ye göre pankreas parankimi ve kanalları gösterme yönünden üstündür. Papilla düzeyinde staz varlığı sekretin ile uyarılarak yapılan görüntüleme de gösterilebilir. Bu şekilde özellikle rekürren idiyopatik pankreatit tanısında değerlidir[97, 98].

Pankreas kanalını değerlendirmek ve safra yollarındaki tıkaçıcı patolojileri göstermek ve tedavi etmek için Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) kullanılır. İşlem sonrası işlemin kendisi AP'e neden olabilir, sfinkterotomi yapılsakanama gelişebilir. Şiddetli akut pankreatit atağı olan ve akut koledokolitiazise bağlı olgularda tercih edilmelidir[25, 99].

Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP) tıpkı MRG gibi X ışını içermez tekrarlayan şekilde kullanılabilir, gebelerde güvenlidir. Pankreas kanalları ve ekstrahepatik biliyer sistemi non-invaziv olarak değerlendirilmesine olanak sağlar.

2.1.5.5.Tanı

Ani başlayan, şiddetli ve persistan epigastrik ağrısı, palpasyonda hassasiyeti olan hastada AP akla gelmelidir.

Akut pankreatit tanısı için;

- Akut başlangıçlı, şiddetli ve tipik arkaya doğru yayılım gösteren epigastrik ağrı,
- Serum amilaz/lipaz değerlerinde normalin üst limitinin üç katı veya daha fazla yükselmesi,
- BT, MRG veya transabdominal USG ile tipik AP bulgularının saptanması kriterlerinin en az ikisi gerekmektedir[5].

Akut pankreatit şüphesi olan ancak yeterli amilaz/lipaz yüksekliği görülmeyen hastalarda abdominal ultrasonografi yada kontrastlı BT çekilebilir. Kontrastlı BT ile akut pankreatite özgü tanısal bulguların saptanmasının yanında, karın ağrısının ayırıcı tanılarını da yapılabilir. Kontrast allerjisi veya renal yetmezlik durumunda kontrastsız MRG yapılabilir. BT yada MRG'de fokal yada diffüz pankreatik genişleme AP düşündürür.

Ek olarak, akut karın ağrısının diğer nedenlerini ekarte etmek için tam kan sayımı, elektrolitler, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin, kalsiyum ve albumin de bakılmalıdır. Fertil kadınlarda mutlaka gebelik ekarte edilmelidir.

2.1.5.5.1. Ayırıcı tanımlar

Akut pankreatitin ayırıcı tanısında akut karın ağrısına neden olabilecek peptik ülser, kolesistit, koledokolitiazis, kolanjit, hepatit, mezenterik iskemi, intestinal obstruksiyon ve perforasyon gibi durumlar akla gelmelidir. Akut pankreatit genellikle klinik bulgular ve amilaz/lipaz'ın yüksekliği ile bahsedilen nedenlerden kolayca ayırt edilebilir. Ancak tanı hala şüpheli ise kontrastlı BT çekilmesi uygun bir yöntemdir.

2.1.5.5.2. Etyolojinin saptanması

Akut pankreatit hastalarının %75' inde etiyoloji tespit edilebilir. Hastalar değerlendirilirken detaylı hikâye alınmalı, laboratuvar bulguları incelenmeli ve kolay, hızlı ve non invaziv bir yöntem olan abdominal ultrason yapılmalıdır.

Sık karşılaşılan etiyolojilere göre hikâyede aşağıdakiler göz önünde bulundurulmalıdır;

- Safra taşı hastalığına bağlı bazı belirtilerin olması (örn. Biliyer kolik) veya yapılan görüntülemelerde safra taşının gösterilmiş olması
- Nedeni bilinmeyen istemsiz kilo kaybı veya yeni tanı diyabet
- Beş yıldan uzun süre günde 50 gramın üzerinde olacak şekilde yoğun alkol tüketimi.
- Pankreatit yapabilecek ilaç kullanımı olup olmaması, ilaç reaksiyonuna bağlı görülebilecek döküntü, eozinofili gibi ek bulguların olması.
- Geçirilmiş cerrahi, ERCP veya travma öyküsü.
- Hipertrigliseridemi veya hiperkalsemi öyküsü.
- Otoimmün hastalık olup olmaması(otoimmün pankreatiti düşündürür).
- Tekrarlayan akut pankreatit, idiyopatik kronik pankreatit, idiyopatik çocukluk pankreatiti ve ailede pankreas kanseri öyküsü(genetik araştırma gerekebilir).

Etyoloji araştırmak için tüm hastalarda gereken laboratuvar testleri aşağıdakileri içermelidir:

- Trigliserid düzeyleri- Akut pankreatitin altta yatan nedeni olarak hipertrigliseridemini kabul edilmesi için 1000 mg / dL (11.2 mmol / L) üzerinde serum trigliserit seviyeleri gerekir. Uzun süre açlık sonrası tetkik edilirse hipertrigliseridemi atlanabilir bu nedenle hasta normal diyete devam ederken açlık trigliserit seviyeleri tekrar edilmelidir.
- Serum kalsiyum seviyeleri – Hiperkalsemi akut pankreatitin nadir bir nedenidi olduğu için öncesinde muhtemel diğer nedenler dışlanmalıdır. Şiddetli AP atağı sırasında kalsiyum düşüşü olacağı için hiperkalsemi saptanamayabilir bu yüzden kalsiyum düzeyi trigliserit düzeyinde olduğu gibi birkaç haftalık iyileşme sonrasında tekrar kontrol edilmelidir.
- Karaciğer testleri- karaciğer testlerinin (alanin aminotransferaz [ALT] veya aspartat aminotransferaz [AST]) yükselmiş olması safra taşı / safra pankreatitini düşündürür.

Ayrıca bazı özel hasta gruplarında aşağıdaki ek testler yapılabilir:

- Genç yaşta (<35 yaş) akut pankreatit atağı geçiren veya ailesinde pankreatit öyküsü olan hastalarda herediter pankreatit tanısına yönelik genetik testler yapılmalıdır (PRSS1, SPINK1, CFTR, CTRC ve CASR ve Claudin-2).
- Nadiren otoimmün pankreatit (OİP) akut pankreatit ile ortaya çıkabilse de IgG4 için rutin tarama önerilmemektedir. OİP ayrıca tekrarlayan akut pankreatitin çok nadir bir nedenidir. OİP' den şüpheleniliyorsa, tanı, görüntüleme, başka organ tutulumu ve histolojiye dayanmaktadır bu nedenle serolojik araştırmanın pek önemi yoktur.

Akut pankreatitli hastaların hepsine tanı anında kolelitiazis, koledokolitiazis veya ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonu değerlendirmek için abdominal ultrason yapılmalıdır. İlk değerlendirme sonrası safra kesesi taşları için klinik şüphe devam ediyorsa abdominal ultrason iyileşmeden sonra tekrarlanmalıdır.

AP ile başvuran 40 yaş üstü hastalarda istemsiz kilo kaybı, yeni tanı diyabet ve birinci derece akrabalarında pankreas kanseri öyküsü olması durumundapankreas kanseri araştırılmalıdır.

2.1.6. PANKREATİT SEYRİ VE KOMPLİKASYONLAR

Akut pankreatitli hastaların yaklaşık %80-85'inde hafif şiddetli ve nekroz olmayan akut interstisyel ödematöz pankreatit adı verilen; pankreasın inflamatuvar ödem nedeniyle diffüz olarak genişlemesi mevcuttur. Bu hastalarda kısa süreli geçici organ yetmezliği ve akut sıvı koleksiyonu saptanabilir ve mortalite genelde %2'den azdır. Akut sıvı koleksiyonu sonrasında psödokist gelişebileceği gibi genellikle spontan remisyon gözlenir.

Hastaların yaklaşık %15-20'sinde ise orta veya ağır AP atağı gelişip pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların nekrozu ile karakterize nekrotizan pankreatit gelişebilir. Organ yetmezliği saptanabilir. Yaklaşık %67'sinde steril nekroz görülür ve mortalite %13 iken; %33'lük grupta enfekte nekroz saptanır ve mortalitesi %15 ile %35 arasındadır[100].

Akut pankreatitte lokal ve sistemik komplikasyonlar gelişebilir.

Lokal komplikasyonlar; ilk 4 haftalık erken dönemde gelişebilen akut peripankreatik sıvı birikimi ve akut nekrotik koleksiyon iken 4 hafta sonrasında meydana gelebilen psödokist ve walled-off nekroz (WON)'dur.

- Akut peripankreatik sıvı birikimi (APSK); ilk 4 hafta içerisinde meydana gelen sıvı birikimi olup etrafında çeper yoktur. Nadiren enfekte olmakla birlikte genellikle spontan rezolüsyona uğrar.
- Psödokist; inflamatuvar bir duvarı olan enkapsüle sıvı koleksiyonudur. Ağır AP geçirenlerde genellikle 4 hafta sonra meydana gelir. Genellikle spontan rezolüsyona uğrar ancak 5 cm ve üzeri boyuttakilerde spontan rezolüsyon nadiren gelişir. Asemptomatik hastalar kontrastlı BT ve MRG ile takip edilmelidir. Ağrı, gastrik veya duodenal obstrüksiyon, kilo kaybı ve biliyer obstrüksiyon gibi bulgular mevcutsa girişimsel olarak drene edilmesi gerekebilir. Nadiren enfeksiyon, rüptür, gastroduodenal arter ve splenik arter erozyonu ve kanamaya neden olabilir. Perkütan, endoskopik veya cerrahi olarak drene edilebilir. Endoskopik teknikler düşük morbiditesi ve faydası ile diğer yöntemlerin yerini almaktadır[101]. Transmural veya transpapiller drenaj ve stent tercih edilmektedir.

- Pankreatik nekroz; akut nekrotik koleksiyon(ANK) ve walled of nekroz(WON) olmak üzere ikiye ayrılır. ANK sıvı ve pankreatik veya peripankreatik nekrozu içerir. WON'dan farklı olarak çevreleyen inflamatuvar duvarı yoktur. Bu yüzden WON gelişimi genellikle 4 hafta ve üzerinde sürer. Önceleri bu nekrotik lezyonlara cerrahi nekrozektomi ve debridman uygulanırken günümüzde basamaklı yaklaşım uygulanmaktadır. Steril nekrozun kendiliğinden gerilediğini gösteren çalışmalar vardır[102]. Endoskopik teknikler başta olmak üzere perkütan drenaj, video aracılı retroperitoneal debridman, laparoskopik debridman, transgastrik endoskopik drenaj gibi yöntemler açık cerrahiye tercih edilmektedir.
- Portosplenomesenterik venöz tromboz (PSMVT), nekrotizan akut pankreatitli hastaların yaklaşık %50'sinde gelişir ve nekroz yokluğunda nadirdir[103].

Sistemik komplikasyonlar; Revize edilmiş Atlanta sınıflandırmasına göre, akut pankreatitin sistemik komplikasyonları, altta yatan koroner arter hastalığı veya kronik akciğer hastalığı gibi bir komorbiditenin alevlenmesi olarak tanımlanmış olup organ yetmezliği sistemik komplikasyonlardan ayrı bir antite olarak incelenmiştir[5]. Pankreas inflamasyonu ile uyarılan sitokin kaskadı sonucu klinik olarak SIRS ortaya çıkar. Persistan SIRS sonucu bir veya daha fazla organın yetmezliği gelişebilir. Organ yetmezliği Akut solunum yetmezliği, şok ve böbrek yetmezliği olarak görülebilen organ yetmezliği orta şiddetli AP'de 48 saat içerisinde düzelerken, şiddetli akut pankreatitli hastalarda 48 saatten uzun sürebilir.

2.1.7. AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRILMASI VE PREDİKTÖRLER

Akut pankreatitli (AP) hastaların yaklaşık %20' sinde ciddi AP gelişir. Ağır AP'de mortalite yüksek olduğu için hastalığın şiddetinin baştan öngörülebilmesi komplikasyon ve ölüm riski yüksek olan hastaları erkenden belirlemeye bu sayede de

yoğun bakım ünitelerine erken transfer ve uygun terapötik işlemleri erken sağlama konusunda yardımcı olmaktadır.

AP'nin ciddiyetini öngörmek için klinik, laboratuvar ve radyolojik risk faktörleri, çeşitli şiddet skorlama sistemleri ve serum biyobelirteçlerini kullanan çok sayıda öngördürücü model geliştirilmiştir.

2.1.7.1.Akut Pankreatit Sınıflandırılması

Revize Atlanta kriterlerine göre akut pankreatit iki kategoriye ayrılır:

- İnterstisyel Ödematöz pankreatit; pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların akut inflamasyonu ile karakterizedir ancak pankreas nekrozu gelişmemiştir
- Akut Nekrotizan Pankreatit; Pankreas parankiminde ve / veya peripankreatik dokularda nekroz ile karakterize inflamasyon mevcuttur.

Şiddetine göre AP; hafif, orta ve ağır AP olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

- Organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonların yokluğu ile karakterize hafif akut pankreatit
- Geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir) ve / veya kalıcı organ yetmezliği gelişmeden lokal veya sistemik komplikasyonlarla karakterize orta şiddetli akut pankreatit
- Bir veya daha fazla kalıcı organ yetmezliği ile karakterize ciddi akut pankreatit

2.1.7.2.Klinik prediktörler

- İleri yaş kötü prognostik faktördür.55 ila 75 yıl arasında değişen kesim noktaları belirten çalışmalar mevcuttur [25, 104].
- Cinsiyetin herhangi bir anlamlı etkisi gösterilememiştir[25].

- Nekroz gelişim riskinde artış ve artmış entübasyon ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur[104][105].
- Vücut kitle indeksi > 30 olması ve abdominal obezite ağır AP için bir risk faktörüdür[106].
- Erken dönemde gelişen ve kalıcı organ yetmezliği hastanede kalış süresinin uzamasına ve mortalitenin artmasına neden olur. İlk 72 saate organ yetmezliği gelişen hastalarda nekroz gelişme riski artmış olup mortalite %42 bulunmuştur[107]. Geçici organ yetmezliği %1.4 kalıcı organ yetmezliği ise %35' lik bir mortalite oranına sahiptir[108].

2.1.7.3. Laboratuvar Prediktörleri

- AP'de üçüncü boşluklara sıvı kaybına bağlı olarak hematokrit değeri yükselir. HCT'i prediktör olarak kullanan çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen başvuru sırasındaki ve ilk 24 saat boyunca normal veya düşük bir hematokritin genellikle daha hafif bir klinik seyirle ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak HCT değerinin %44'ün üzerinde olması şiddetli pankreatit göstergesidir.[109].
- CRP'nin 48 saatte 150 mg / L' nin üzerindeki seviyeleri şiddetli AP yi gösterir. CRP, pankreatitin ciddiyeti ile uyumlu bir şekilde yükselir, ucuz ve kolay uygulanabilir bir tetkiktir. Özellikle ilk 48 saatte, pankreatitin ciddiyetini tahmin etmeye yardımcı olur[110].
- İlk 24 saatteki BUN artışı veya başvuru anında BUN yüksekliği mortalite ile ilişkilidir.
- İlk 48 saat içinde serum kreatinin değerinde yükselme pankreas nekrozu gelişimini öngörmeye faydalıdır.
- Diğer serum markerleri; (Pankreatitin ciddiyetini öngörmek amaçlı: idrar tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), prokalsitonin; antitrombin III, trombosit aktive edici faktör, polimorfonükleer elastaz, pankreasla ilişkili protein, amilaz, lipaz, serum glukozu, serum kalsiyum, fosfolipaz A-2, procarboxypeptidase-B, karboksipeptidaz-B aktivasyon peptidi, serum tripsinojen-2, serum amiloid proteini-A, P maddesi, interlökinler 1, 6 ve 8,

tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa veya çözünür TNF reseptörü, anjiyopietin-2 ve genetik polimorfizmler kullanılabilirler. Ancak rutinde hem maliyet hem de erişimdeki zorluklar nedeniyle bunların çoğu kullanılmamaktadır[111-114].

2.1.7.4.Radyolojik Prediktörler

- İlk 24 saat içerisinde plevral efüzyon ve / veya pulmoner infiltratlar nekroz ve organ yetmezliğini öngörmede ön-arka akciğer grafi (PAAG) faydalıdır.
- BT taraması, ciddi AP şüphesi olduğunda sık kullanılır. Pankreas nekrozu ve ekstrapankreatik inflamasyonu gösterme yönünden USG'den daha değerlidir. İntravenöz kontrastlı BT, ödemli ve nekrotizan pankreatit arasında ayırım yapar. Rutin olarak ilk gün BT taraması gereksiz olmakla beraber takibinde klinik bozulma gelişen ve Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Muayenesi (APACHE) II skoru kötüleşen ya da şiddetli pankreatiti olan hastalarda kontrastlı BT önerilir. Perfüzyon BT nekrotizan pankreatit gelişimini erken dönemde gösterdiğini belirten yayınlar mevcuttur[115].
- MRG ve MRCP; AP tanısı koymada ve şiddet değerlendirmede ön plana çıkmaktadır. MRG, pankreas nekrozunu ve sıvı koleksiyonlarını en az BT kadar faydalı göstermektedir ve bu koleksiyonların drenaj için uygunluğunu göstermekte üstündür. BT'ye göre daha az kontrendikasyonu olması nedeniyle şiddet değerlendirmede ve prognozu öngörmede tercih edilebilir[115, 116].

2.1.8. AKUT PANKREATİT SKORLAMA SİSTEMLERİ

AP şiddetini belirlemek amacıyla birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir, ancak hepsinin bazı avantajları ve kısıtlılıkları olduğu için ideal tek bir sistemden bahsetme mümkün değildir. Çalışmalar ve tedavi sırasında bazı standart yaklaşımları geliştirmek için kullanılmaları faydalıdır. Yoğun bakım ihtiyacı ve agresif tedaviye

erken dönemde başlanmasına yardımcı olabilir. Ranson ve Glasgow gibi bazı skorlamalarda tam sonuç için 48 saat gerekmesi bir dezavantajdır.

2.1.8.1.Ranson Kriterleri

İlk olarak 1974 yılında hastalığın şiddetini öngörmek amacıyla oluşturulan Ranson kriterlerinin 3 ve üzerinde olması şiddetli pankreatit lehine yorumlanmıştır. Kriter sayısı 3'den az olan hastalar hafif pankreatit grubu olup mortalite oranı %1.2 ve ciddi komplikasyon insidansı %3.7'dir(hafif pankreatit). Üç veya daha fazla kriteri olanlar şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmiş olup ciddi morbidite ve mortalite hızı %62 olarak bulunmuştur. İlerleyen dönemlerde bu sistem biliyer pankreatite de uyarlanmıştır. Ranson skorlama sisteminin genel duyarlılığı %61-100, özgüllüğü %85-92'dir. Mortalite; 0-2 kriter olanlarda %2, 3-4 kriter varlığında %15, 5-6 kriter olanlarda %40 ve 7-8 kriter varsa %100'dür[117].110 çalışmalık bir meta-analizde, Ranson skorunun ciddiyetin kötü bir prediktör olduğunu göstermiştir[118].Ranson kriterleri **tablo2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Ranson Kriterleri

RANSON KRİTERLERİ	
BAŞVURU ANI	48.SAAT
Non-biliyer AP	
Yaş>55	Üre artışı>5 mg/dl
Lökosit>16000	Hct azalma>% 10
Glukoz > 200 mg/dl	pO2<60 mmHg
LDH > 350 U/L	Ca<8 mg/dl
AST>250 U/L	Baz Defisiti>4 mM
	Sıvı defisiti>6 L
Biliyer AP	
Yaş>70	Hct azalma>% 10
Lökosit>18000	Üre artışı>2 mg/dl
Glukoz > 220 mg/dl	Ca<8 mg/dl
LDH > 400 U/L	Baz Defisiti>5 mM
AST>250 U/L	Sıvı defisiti>4 L

(AST: Aspartat Amino Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Ca: Kalsiyum, Hct: Hematokrit, pO2: Parsiyel oksijen basıncı)

2.1.8.2.Glasgow(İmrie) Skorlama Sistemi

Ranson kriterlerinden 8 tanesi kullanılarak, Glasgow (Imrie) skorlama sistemi geliştirilmiştir. 3 ve üzerinde puan alması kötü prognozu göstermektedir. Biliyer ve non biliyer pankreatitte şiddet değerlendirmesinde %56- 85 sensitivitesi olan bu sistem de 8 laboratuvar parametresi ile skor ≥ 3 ise ciddi AP olarak kabul edilmektedir. Daha az parametrenin kullanılıyor olması Ranson skorlamasına göre avantajıdır[119, 120]. Glasgow Skorlama Sistemi **tablo 3**'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Imrie(Glasgow) Kriterleri

IMRIE (GLASGOW) KRİTERLERİ
1. pO ₂ < 8kpa
2. Üre > 16 mmol/l
3. LDH > 16 mmol/l
4. AST >200 IU
5. Lökosit >15000/mm ³
6. Kalsiyum <2.0mmol/l
7. Albumin <3.2 g/l
8. Glukoz >10 mmol/l

(AST: Aspartat Amino Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Ca: Kalsiyum,pO₂: Parsiyel oksijen basıncı)

2.1.8.3.Apache II Skorlama Sistemi

Yoğun bakım ünitelerine yatan hastaların prognozunu objektif olarak değerlendirmek için geliştirilen APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skorlaması sık kullanılmaktadır[11].

Anlık olarak değişen durumlara göre tekrarlanabilmesi önemli bir avantaj olup parametrenin çok olması ve karışık hesaplama sistemi olması dezavantajıdır. APACHE II skoru > 7 puan olarak belirlenirse; şiddetli akut pankreatiti öngörmesi başvuruda 65% duyarlılıkla (76% özgüllük oranıyla), 48. saatte 76% duyarlılıkla

(84% özgüllük oranıyla) hesaplanabilir. Kesim noktası olarak >9 puan belirlenirse özgüllük yükselir, fakat duyarlılık azalır. Skor 8 ise, mortalite %11–18 dir [11]. APACHE II Skorlama sistemi **tablo 4, 5, 6, 7**'te gösterilmiştir. [**APACHE II Skoru** = AFS + (15-GKS) + Yaş Skoru + KSS (Kronik Sağlık Skoru)]

Tablo 4. Akut Fizyoloji Skoru (AFS)

AKUT FİZYOLOJİ SKORU (AFS)									
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Vücut ısı	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
OAB	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Kalp Hızı	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenizasyon									
FiO ₂ ≥0.5 ise (A-a)O ₂ *	≥500	350-499	200-349		<200				
FiO ₂ ≤0.5 ise pO ₂					≥70	61-70		55-60	≤55
PH									
PH	≥7.70	7.60-7.69	7.50-7.59		7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	≤7.15
Na(mEq/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K(mEq/l)	≥7	6-6.9		5.5-6.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		≤2.5
Kr(mg/dl)**	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit	≥60		59.9-50	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤20
Lökosit	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤1

((A-a)O₂: alveolo-arteriyel PO₂ farkı, OAB:Ortalama arter basıncı, PO₂: Parsiyel oksijen basıncı FiO₂:Solutulan oksijen yüzdesi, Na: Sodyum, K:Potasyum, Kr:Kreatinin)

Tablo 5.Glaskow Koma Skalası(GKS)

GLASKOW KOMA SKALASI(GKS)		
MOTOR	SÖZEL	GÖZ
6-Emre uyma		
5-Ağrıyı lokalize	5-Oriente	
4-Fleksör Yanıt	4-Dezoriente	4- Spontan açık
3-Dekortike	3-Uygunsuz cevap	3- Verbal uyararla
2-Deserebe	2-Homurtu	2- Ağrılı uyararla
1-Yanıt yok	1-Yanıt yok	1- Açmıyor

Tablo 6. Yaş Skoru

YAŞ SKORU	
<44	0
45-54	2
55-64	3
65-70	5
>70	6

Tablo 7. Kronik Sağlık Skoru

KRONİK SAĞLIK SKORU
Elektif Post-op: 2
Acil Post-op: 5
Kronik Hastalık: 5

2.1.8.4.Revize Atlanta Skorlama Sistemi

1992 yılında Atlanta’da yayınlanan bu skorlama sistemi günümüzde sık kullanılan geniş kapsamlı bir skorlama sistemidir. Yapılan çoğu çalışmada referans alınmaktadır.Akut pankreatit düzeyi, komplikasyonları ile hastalığın şiddeti ve tedavi yanıtları kıyaslanırken sık kullanılır[5]. Revize Atlanta skorlama sistemi **tablo 8**’te gösterilmiştir.

Tablo 8. Revize Atlanta skorlama sistemi

REVİZE ATLANTA SKORLAMA SİSTEMİ	
Akut Pankreatit	Pankreasta meydana gelen, çevresel veya uzak organ sistemlerinin farklı düzeylerde etkilendiği akut enflamatuvar süreç
Hafif Akut Pankreatit	Organ yetmezliği, lokal ve sistemik komplikasyonlar yok.
Ağır Akut Pankreatit	Geçici organ yetersizliği ve/veya lokal /sistemik komplikasyonlar yada daha önceki komorbiditelerin alevlenmesi.
Ağır Akut Pankreatit Bulguları	Kalıcı organ yetmezliği (tek/çoklu)
İnterstisyel(ödematöz) pankreatit	Pankreatitlerin büyük kısmını oluşturur, Pankreasta diffüz ödematöz görünüm ile çevre yağ dokusunda inflamasyon bulguları ve peripankreatik sıvı birikimi görülebilir.
Nekrotizan pankreatit	Tüm pankreatitlerin %5-10'unu oluşturur. Pankreas parankimi,peripankreatik doku ya da her ikisinde birden nekroz mevcuttur.

2.1.8.5.The Bedside Index For Severity İn Acute Pancreatitis (BISAP)

Skorlama Sistemi

Pankreatit prognozunu belirlemede kullanılan skorlama sistemlerinin zor ve karışık olması nedeniyle kullanımı daha kolay ve pratik bir skorlama sistemi olarak 2008 yılında mortalite riskinin yüksek olduğu hastaların belirlenmesi amacıyla BISAP kriterleri oluşturulmuştur. BISAP skorlama sistemi **tablo 9**'da gösterilmiştir

Tablo 9. BISAP skorlama sistemi

BISAP SKORU
▪ Kan üre nitrojen seviyesi > 25
▪ Bozulmuş mental durum
▪ Yaş >60
▪ Plevral efüzyon bulunması
▪ SIRS bulgularının gelişmesi

(SIRS:Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu)

Herbiri 1 puan değerindedir[121]. 3 ve üzerinde skora sahip bireylerde mortalite açısından duyarlılığı 56% (95% CI, 53%-60%) iken spesifitesi 91% (95% CI, 90%-91%) 'dir[122].

2.1.8.6.Harmless Akut Pankreatit Skoru

Harmless akut pankreatit skoru çok kısa süre içerisinde hesaplanabilen bir sistemdir.

- 1-Defans veya ribaund olmaması,
- 2-Normal hematokrit(Erkek<43 Kadın<39,6) ve
- 3-Normal kreatinin (<2 mg/dl).

Üç parametrede normale skor 0 olup hastalığın hafif bir seyri olduğu düşünülür[123].

2.1.8.7.Modifiye Marshall Skorlama Sistemi

1996 yılında geliştirilen bu sistem başlangıçta yoğun bakım hastaları için geliştirilmiş olup; akut pankreatitten en çok etkilenen solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve renal fonksiyonların incelenmesi ile sonuç verir[124]. Modifiye Marshall Skorlama sistemi parametreleri **tablo10**'deki gibidir.

Tablo 10. Modifiye Marshall skorlama sistemi

Modifiye Marshall skorlama sistemi					
	0	1	2	3	4
Solunum pO₂/Fio₂	>400	301-400	201-300	101-200	<100
Renal serum kreatinin	1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
KVS sistolik kan basıncı	>90	<90 Sıvı yanıtı var	<90 Sıvı yanıtı yok	<90 pH<7.3	<90 pH<7.2

(PO₂: Parsiyel oksijen basıncı FiO₂:Solutulan oksijen yüzdesi, KVS: Kardiyovasküler sistem)

2.1.8.8.Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) Skorlama Sistemi

Sepsisteki hastaların ilk 48 saat içerisinde prognozlarını belirlemek amacıyla geliştirilen SOFA (sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi) skorlama sistemi; günlük olarak değerlendiriliyor olup, hastanın kliniğindeki akut değişikliklerden etkilenmektedir. Akut pankreatitin ciddiyetinin değerlendirildiği bir çalışmada 48.saatte yapılan skorlamada; 4'ün üzerinde skora sahip bireylerde artmış mortalite

bulunmuştur[15]. SOFA skorlamasında kullanılan parametreler **tablo 11**'de yer aldığı gibidir.

Tablo 11. SOFA skorlama sistemi

SOFA Skorlama Sistemi					
	0	1	2	3	4
KC (bil)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Böbrek(Kr)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	>5
Koagulyasyon (Platelet)	>150.000	101.000-150.00	51.000-100.000	21.000-50.000	≤20.000
Solunum pO2/FiO2	>400	≤400	≤300	≤200 ve MV	≤100 ve MV
KVS*	Hipotansiyon yok.	OAB <70 mmHg	Dop≤5 veya herhangi bir dozda dobutamin	Dop6-15 veya Epi≤0.1 veya NorEpi≤0.1	Dop>15 veya Epi>0.1 veya Nor Epi>0.1
Glasgow Koma Skalası	15	13-14	10-12	6-9	3-5

(Dop: Dopamin, Epi: Epinefrin, NorEpi: Norepinefrin, OAB: Ortalama arter basıncı, KC: Karaciğer, bil:bilirubin, Kr:Kreatinin , KVS: Kardiyovasküler sistem, PO2: Parsiyel oksijen basıncı FiO2:Solutulan oksijen yüzdesi, MV: Mekanik ventilatör)

2.1.8.9.Balthazar Skorlama Tablosu

Kontrastlı BT çekilen hastalardainflamatuvar olayın yaygınlığı, pankreatik nekrozun derecesi ve enfeksiyonvarlığı ortaya konulmaktadır. Tüm hastalarda kontrastlı BT çekilmesini gerektirmesi ve deneyimli bir radyolog değerlendirmesi gerekmesi gibi dezavantajları vardır[125]. Balthazar skorlama skorlama sistemi**Tablo 12**'da gösterilmiştir.

Tablo 12. Balthazar skorlama skorlama sistemi

BALTAZAR SKORLAMA SİSTEMİ	
BT Derecesi:	Puan
A:Normal Pankreas	1
B: Fokal ya da diffuz pankreatik genişleme	2
C: Pankreatik ve peripankreatik hafif inflamasyon	3
D: Tek bir alanda sıvı birikimi	4
E: İki veya daha fazla alanda sıvı ya da gaz birikimi	5

(BT:Bilgisayarlı Tomografi)

2.1.8.10. Modifiye BT Şiddet Endeksi

Hesaplanması Balthazar skorlama sisteminden daha kolay bir yöntem olup hastane yatış süresini tahmin etmede, cerrahi gereksinimi ve antibiyotik ihtiyacını belirlemede, organ yetmezliği gelişme riski ve mortaliteyi öngörmede Balthazar skorlama sistemine göre daha faydalı bir yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi ile pankreatik ödem, sıvı birikimi ve nekroz olup olmadığı; varsa nekrozun yaygınlık derecesi değerlendirilerek hastalığın gidişatının öngörülmesi amaçlanmaktadır [126]. Modifiye BT şiddet endeksinin değerlendirme parametreleri **Tablo 13'**daki gibidir.

Tablo 13. Modifiye BT şiddet endeksinin değerlendirme parametreleri

MODİFİYE BT ŞİDDET ENDEKSİ	
(BT skor endeksi= BT derecesi + nekroz derecesi)	
BT Derecesi	Puan
Normal pankreas	0
Fokal ya da diffuz pankreatik genişleme	1
Pankreatik ve peripankreatik hafif inflamasyon	2
Tek bir alanda sıvı birikimi (ön pararenal)	3
İki veya daha fazla alanda sıvı ya da gaz birikimi	4
Nekroz Derecesi	
Nekroz yok	0
Pankreasın üçte birinde nekroz	2
Pankreasın %50'sinde nekroz	4
Pankreas %50'sinden fazlasında nekroz	6

(BT:Bilgisayarlı Tomografi)

(Modifiye BT şiddet endeksi: Hafif 0-3, Orta 4-6, Ağır 7-10)

2.2.AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ

Akut pankreatit hastalarında altta yatan mekanizma bilinse dahi genellikle destek tedavileri verilir. Gastroenteroloji, enfeksiyon hastalıkları, cerrahi ve yoğun bakım uzmanlarının multidisipliner yaklaşımı gereklidir. Başlangıç tedavisi; sıvı resüsitasyonu, ağrı palyasyonu ve uzamış açlık bekleniyorsa uygun beslenmeden oluşur.

Günümüzde medikal tedavi cerrahi işlemlerden daha önce tercih edilmektedir. Gelişen yoğun bakım imkânları, beslenme desteği ve ihtiyaç halinde antibiyotik kullanımı ile prognoz açısından gelişmeler sağlanmaktadır. Ancak şartlardaki tüm ilerlemelere rağmen nekrotizan seyreden AP formunda uzamış hospitalizasyon, morbidite ve mortalite ile maliyet yükü oluşturmaktadır[127].

Akut pankreatitte ilk 12 ila 24 saatlik erken dönemde uygun sıvı replasmanı morbidite ve mortaliteyi azaltır[128]. Akut pankreatitli hastalarda, masif sıvı tedavisine kontrendikasyon oluşturabilecek altta yatan kardiyovasküler, renal veya başka engeller yoksa genellikle saatte 5 ila 10 mL / kg saat olacak şekilde normal salin veya ringer laktat çözeltisi gibi izotonik kristalloidler ile yoğun hidrasyon sağlanır. Üçüncü boşluklara yoğun sıvı kaybı ve yaygın inflamatuvar duruma bağlı olarak hipotansiyon, taşikardi gelişen hastalara yarım saat ara ile 20 mL / kg intravenöz sıvı sonrasında ise 8 ila 12 saat süresince 3 mL / kg / saat ile daha hızlı replasman yapılır. Sıvı tedavisi uygulanırken ilk 48 saat boyunca hasta sık aralıklarla volüm durumu açısından değerlendirilmelidir. Hastanın fizik muayenesi, hematokrit düzeyindeki değişimleri ve kan üre azot (BUN) değerleri takip edilerek verilen sıvı miktarı ayarlanmalıdır. Hemodinamik olarak hastanın stabil halde olması (OAB:65-85 arası, kalp hızı <120 atım / dakika) idrar çıkışının 0,5 -1 cc / kg / saat üzerinde olması, hematokrit ve BUN'da başlangıç değerlerine göre azalma olması durumunda yeterli sıvı tedavisi verildiğini göstermektedir[129, 130].

BUN düzeylerinde başvuru anında ve ilk 24 saat içerisinde meydana gelen değişimler mortaliteyi öngörmede faydalıdır[131]. Pankreatit zemininde akut tübüler nekroz gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu durumda idrar çıkışı azalacağı için yoğun sıvı tedavisi periferik ve pulmoner ödem gelişimine yol açabilir.

Nekrotizan pankreatite bağlı üçüncü boşluklara sıvı geçişi ve vasküler kaçak sendromu hemokonsantrasyon gelişimine neden olabilir. Ancak gereğinden fazla uzun süren yoğun ve agresif sıvı resüsitasyonu, entübasyon ihtiyacını ve abdominal kompartman sendromu riskini arttırmaktadır[132].

Karın ağrısı akut pankreatitte çok sık görülen bir semptomdur ve tedavi edilmesi gerekir. Uygun analjezi sağlanamazsa hasta konforu bozulur, hemodinamik

dengelesizliğe gidecek kadar sonuçları olabilir. Ağrı palyasyonu için göz önünde bulundurulması gerekenler:

- Yeterli sıvı tedavisinin verilmesi en önemli basamaktır. Hipovolemiye bağlı gelişen iskemi karın ağrısını artırır ve ilerleyen süreçte laktik asidoza kadar gidebilir.
- Opioidler, akut pankreatitli hastalarda ağrı palyasyonu açısından etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş ilaçlardır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda intravenöz fentanil giderek daha fazla kullanılmaktadır. Meperidin kısa yarı ömürlü olup akut pankreatitte kullanılabilir. Ancak tekrarlayan sık dozlarda kullanılması bazı nöromusküler yan etkilere neden olur. Morfine Oddi sfinkterinde basınç artışına neden olabilir ancak pankreatit veya kolesistit yaptığına dair net bir veri yoktur[133].

Akut pankreatit tedavisinde profilaktik antibiyotik kullanımının tedavide yerinin olmadığı gösterilmiştir. Enfekte olmuş nekrotizan pankreatit varlığında ve ileri girişimsel işlem planlanıyorsa antibiyotik kullanımının yararını gösterilmiştir[134].

Hafif pankreatit geçiren hastalarda hızlı bir iyileşme beklendiği için ve genellikle ilk bir hafta içerisinde oral alım sağlanabileceği için intravenöz hidrasyon çoğu hastada yeterli olmaktadır. Orta ve şiddetli AP hastalarında beş ila yedi gün içerisinde oral beslenme başlanamayacağı için beslenme desteği gerekir. Nazojejunal tüp ile beslenme desteği verilmesi total parenteral nütrisyona (TPN) tercih edilir.

Hastanın ağrısı azalmışsa, ileus, bulantı veya kusma yoksa ve inflamatuvar belirteçler düzelme eğiliminde ise ilk 24 saat içerisinde hafif, az yağlı, yumuşak gıdalarla erken oral beslenmeye başlanabilir. Hasta tolere edebilirse yavaş yavaş diyet normale yaklaştırılır. Açlık hissi olan hastaların düşük yağlı, hafif bir diyetle erken dönemde karın ağrısı hafif devam ederkenve amilaz lipaz değerleri yüksekken beslenmeye başlanmasının faydalı olabileceği gösterilmiştir[100, 111].

Orta ve şiddetli pankreatit durumunda, gastroduodenal inflamasyona ve peripankreatik sıvı koleksiyonuna bağlı gastrik çıkım obstrüksiyonuna bağlı postprandiyal ağrı, bulantı veya kusma gelişebilir ve oral beslenme beş güne kadar tolere edilemeyebilir. Bu grupta enteral beslenme başlanması gerekir[86]. Akut pankreatitli hastalarda erken beslenmeye başlamanın hastane yatış süresini kısalttığı ve komplikasyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir[135].

Oral beslenmeyi tolere edemeyen veya ağızdan gıda alamayacak durumdaki orta ve şiddetli akut pankreatitli hastalarda enteral beslenme parenteral beslenmeye tercih edilmelidir. İlk beş gün içinde yapılan değerlendirme de oral alamayacağı öngörülen hastaların enteral beslenmeye başlatılması önerilmektedir.

Enteral beslenme, yerleştirilebiliyorsa Treitz ligamentini geçecek şekilde radyolojik veya endoskopik olarak nazojejunal olarak; yerleştirilemezse nazogastrik olarak başlanmalıdır[86]. Nazogastrik yoldan beslenme ile nazojejunal besleme karşılaştırıldığında; hastaların APACHE II skorları, CRP düzeyleri, ağrı veya analjezik gereksinimleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır[136, 137]. Benzer şekilde, nazogastrik yoldan beslenme ile TPN'yi karşılaştıran bir çalışmada, nazogastrik beslenen grupta pulmoner ve total komplikasyonların arttığı gösterilmiştir[138].

Pankreatit atağı sonrası erken dönemde pankreasın sindirim enzimi salgılama kapasitesindeki azalma nedeniyle yüksek proteinli, düşük yağlı, yarı elemental beslenme preparatları kullanılır. Saatte 25 cc gibi düşük dozlarda başlanır ve hasta tolere edilebiliyorsa yavaş yavaş artırılır. Karın ağrısında artış, kusma, şişkinlik veya enfeksiyöz etkenlerin dışlanmasına rağmen diyare gelişmesi durumunda intolerans geliştiği düşünülür.

Enteral beslenme ile intestinal bariyerinin korunması ile bakteriyel translokasyon engellenir. Ayrıca parenteral beslenmeye göre daha az vasküler ve hematojen komplikasyon görülür. Enteral nütrisyon ile parenteral nütrisyon karşılaştırıldığında, mortalite, çoklu organ yetmezliği, sistemik enfeksiyonlar ve cerrahi ihtiyacının enteral beslenen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğu görülmüştür[139].

Sıvı koleksiyonu varlığı veya pankreas enzimlerinin yüksek olması enteral beslenme için bir kontrendikasyon değildir. Pankreatik kanal basısına neden olan koleksiyonlar karın ağrısı ve rekürrensi arttırabilir.

Enteral beslenmeyi tolere edemeyen veya optimum düzeyde enteral beslenme hızına 48 ila 72 saat içinde ulaşamıyorsa başlatılmalıdır. Parenteral beslenme desteği erken dönemde oral ve enteral olarak beslenmesi mümkün olmayan hastalarda tercih edilmelidir. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada sadece enteral beslenme alan hastalarda mortalitenin enteral beslenmeye erken ve geç dönemde parenteral nütrisyon desteği alanlara göre daha az olduğu

gösterilmiştir[140]. Enteral beslenme ile splanknik bölgeden sentezlenen sitokinlerde azalma, sitokinlerde down regülasyon ve yıkımda azalma gösterilmiştir. Parenteral beslenenlerde septik ve metabolik komplikasyonlar daha fazla iken insülin ihtiyacına neden olan kan şekeri yükseklikleri görülmektedir. Bu nedenlerle parenteral beslenme enteral beslenmeyi tolere edemeyen, şiddetli akut pankreatitlerde tercih edilmelidir[141].

Arteryel kan gazı analizi hasta başvurduğunda yapılmalı ve hipoksi saptanan hastalarda; atelektazi, plörezi, pnömoni gelişimi düşünülmeli ve uygun şekilde oksijen desteği sağlanmalıdır. İlerleyici solunum yetersizliği mevcutsa pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalıdır.

Biliyer AP' te kolanjit tablosu oluşmadan erken dönemde (ilk 72 saat içinde) ERCP ve sfinkterotomi uygulaması tartışmalı olmakla beraber distal koledok taşı ve tıkanma sarılığına bağlı septik tablo gelişmiş ise acil ERCP önerilmektedir. Pankreas kanal rüptüründe ERCP ve erken stentleme yapılmalıdır.

Ağır AP'de gelişmişse nekrotik dokuların cerrahi debridmanı yapılabilir. İnfekte nekroz ve abse varlığında öncelikle perkütan drenaj, endoskopik drenaj ve nekrozektomi gibi minimal invaziv yöntemler denenmelidir. Ağır pankreatitlerde açık cerrahi gerekebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eylül 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran ve iç hastalıkları servislerinde yatan akut pankreatit tanılı 95 hasta üzerinde yapılmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesi aydınlatılmış onam alınmış olup çalışma süresince uluslararası kılavuzlara uygun standart tetkik ve tedavi uygulanmıştır. Tek merkezli ve prospektif olarak dizaynedilen bu çalışmada akut pankreatitte şiddet ve mortaliteyi öngörmeye sık kullanılan skorlama sistemleri ile başvuru anında bakılan parametrelerin pankreatit şiddeti ile mortalite prediktörü olarak değerleri araştırılmıştır. Bu çalışma S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından uygun görülmüştür. (Karar No:2019-08/369 Tarih:07.08.2019)

AP tanısı revize Atlanta sınıflamasına göre tipik karın ağrısı, normalin üst sınırının 3 katından daha fazla serum amilaz ve lipaz düzeyinde artış olması ve pankreatit ile uyumlu görüntüleme bulgularından en az 2'sinin olması ile konulmuştur[5].

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- a. Eylül 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran ve iç hastalıkları servislerinde yatan akut pankreatit tanılı hastalar
- b. 18 yaşından büyük olan hastalar
- c. Çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar

Araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri;

- a. 18 yaşından küçük olan hastalar
- b. Gebe veya gebelik testi pozitif olan kadın hastalar
- c. Görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarına ulaşılamayan hastalar
- d. Mortalite bilgisine ulaşılamayan hastalar
- e. Pankreatit tanısı şüpheli olan hastalar
- f. Gönüllü olarak çalışmaya katılmak istemeyen hastalar
- g. Kronik pankreatit tanısı olan hastalar

Araştırmaya son verme kriterleri;

- a. Belirtilen araştırma süresinin sonlanması
- b. Çalışmaya katılan hastanın çalışmadan ayrılmak istemesi
- c. Takiplerine gelmeyen hastalar

AP tanısı ile çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yönetiminde önerilen kılavuzlara uygun olacak şekilde; oral beslenme kapalı olarak takip edilmiş, pankreas salgısını azaltıp aynı zamanda stres ülseri gelişimini de engellemek için proton pompa inhibitörü verilmiş, uygun analjezi sağlanmış ve intravenöz yol ile yeterli sıvı ve elektrolit desteği sağlanmıştır. Başvuru anında kolanjit tablosu olan veya takiplerinde enfekte pankreatik nekroz saptanan hastalara antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Karın ağrısı gerileyen hastalara erken dönemde oral yoldan beslenmesi sağlanmış olup bir haftadan uzun süre beslenemeyecek hastalara enteral veya parenteral beslenme desteği sağlanmıştır. Takiplerinde düzelmeyen veya klinik durumu kötüleşen hastalarda, Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilerek olası bir nekroz odağı araştırılmıştır. Organ yetmezliği gelişen hastalar, yoğun bakım ünitesine transfer edilmiştir.

AP şiddeti revize Atlanta sınıflamasına göre değerlendirilmiştir[5]. Pankreatitin şiddeti hafif (organ yetmezliği ve lokal yada sistemik komplikasyon yok), orta (lokal yada sistemik komplikasyon varlığı ve/veya 48 saatten kısa süren organ yetmezliği) ve ağır AP (48 saatten uzun süren persistan organ yetmezliği) olarak üç gruba ayrılmıştır.

Klinik olarak hastalar başvuru anında Ranson, Acute Physiology and Chronic Health Examination (APACHE) II, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP), Imrie Skorlama Sistemi, HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Skoru ve Modifiye Marshall Skorlama sistemi ile değerlendirilmiş olup tüm hastalara bilgisayarlı tomografi çekilmediği için Balthazar Skorlama Sistemi ve Modifiye BT Şiddet İndeksi (CTSI) hesaplanmamıştır. İlgili skorlama sistemleri içinde Ranson için 48 saat içerisinde hesaplama tamamlanmıştır.

Tüm hastaların başvuru anında demografik verileri, boy, kilo, bel çevresi ölçümleri, kan basıncı, solunum sayısı ve nabız hızı, tam kan sayımı (beyaz küre, nötrofil, lenfosit, platelet, hemoglobin, hematokrit, MPV) böbrek fonksiyon

testleri, karaciğer fonksiyon testleri,elektrolit düzeyleri, kan gazı analizi kaydedilmiştir. 48.saat tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kan gazı analizi tekrarlanmıştır. Yatışı süresince takip edildiği ünite de kaç gün yattığı, yoğun bakım ihtiyacının gelişip gelişmediği takip edilmiştir. Hastalar taburculuk sonrası birinci ay ve üçüncü ayda kontrole çağrılarak komplikasyonlar ve mortalite açısından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya alınan hastaların etiyojilerine göre ayrılmasında; gösterilmiş safra taşı yada safra çamuru varlığında biliyer kökenli olduğu; en az 5 yıl boyunca erkekler için günde 40 g,kadınlar için günde 20 g düzenli alkol kullanımı olan bireylerde alkol, serum trigliserit seviyesinin 1000 mg/dl'den fazla olması durumunda başka bir neden bulunamazsa hiperlipidemi, periampullar bölge tümörü varlığında başka bir neden gösterilemiyorsa malign etiyojoloji, ERCP işlemi sonrası gelişenlerde post ERCP pankreatiti etyojistik neden olarak kabul edildi. Herhangi bir sebep gösterilemeyenler ise idiyopatik grup olarak kaydedildi. Hastaların tanı anında var olan diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, malignite, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi varsa ek komorbiditeleri kaydedildi.

İstatistiksel Analizde SPSS 22,0 programı kullanıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama \pm standart sapma olarak tablo halinde sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik testi Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Parametrelerin Ranson, BISAP, APACHE II, SOFA, Modifiye Marshall, HAPS ve Glasgow-Imrie skorları ile arasındaki ilişkileri incelemek için ANOVA ve spearman korelasyon testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında 2x2 tablolarda Ki-Kare, nxn tablolarda ise Fisher's Exact Test kullanıldı. ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile şiddeti öngörmede parametrelerin değerleri; Ranson, BISAP, APACHE II, SOFA, Modifiye Marshall, HAPS ve Glasgow-Imrie değişkenleri ile ilişkisinin incelenmiştir. ROC analizi ile şiddetli AP'yi öngörecekt cut-off değerleri ve eğri altında kalan alanlar (EAA) hesaplandı. Her bir parametre için en iyi cut-off değerini hesaplayabilmek için ROC analizinde elde edilen her bir değer için özgüllük ve duyarlılık değerleri

kullanılarak Youden index'i [duyarlılık – (1- özgüllük)] hesaplandı. En yüksek Youden index değerini sağlayan değer çalışmamızda her parametre için ideal cut-off değeri olarak kabul edildi. Bu cut-off değeri için özgüllük, duyarlılık değerleri hesaplanıp kaydedildi. Mortalite, yoğun bakım ihtiyacı ve komplikasyon gelişimini öngörebilecek olan parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizlerde %95 güven aralığında p değeri <0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Eylül 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran ve iç hastalıkları servislerinde yatan akut pankreatit tanılı 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %62'sinin (n:59) erkek %38'inin (n:36) kadın olduğu görüldü. Başvuru anında tespit edilen AP şiddeti ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,76).

Tüm hastaların yaşlarının ortalama değeri 56 iken, bu değer hafif AP'de 54, orta düzey ağırlıktaki AP'de 54, şiddetli AP'de 66 olarak hesaplandı.

Yaşın her üç grup değerlendirildiğinde (hafif, orta ve şiddetli AP) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına (p < 0,05) rağmen hafif ve orta şiddetli gruplar arasında anlamlı bir yaş farkı bulunamamıştır (p=0,99).

VKİ'nin ortalama değeri 23,7 kg/m² ve bel çevresinin ortalama değeri 83,5 cm olarak bulunmuş olup her 3 şiddet grubunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). Hafif, orta ve şiddetli AP için VKİ ortalama değerleri sırasıyla 22,7 kg/m², 23,5 kg/m² ve 26,6 kg/m² olarak saptanmıştır. Bel çevresi için tüm hastaların ortalaması 83,5 cm olup hafif AP'de 78 cm, orta AP'de 83 cm ve şiddetli AP'de 94 cm olup her üç şiddet grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,05)

Hastaların %32'sinin (n:31) sigara, %27'sinin (n:26) alkol kullandığı görülmüştür. Sigara kullanımının akut pankreatit şiddeti üzerinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu izlenmiş (p=0,009) olup alkol kullanımının AP şiddeti ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır (p=0,31).

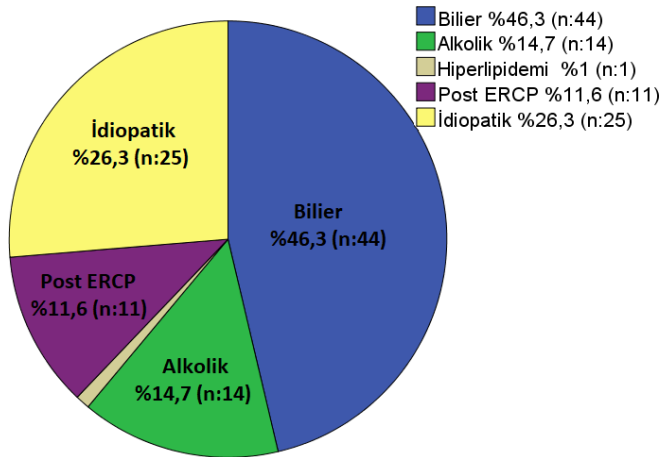
Çalışmaya dahil edilen hastaların %15,7'sinde DM, %35,7'sinde HT, %20'sinde KAH, %6'sında KBH, %6'sında KOAH ve %8'inde malignite eşlik eden komorbidite olarak saptanmıştır. Allta yatan komorbiditelerin akut pankreatit şiddeti üzerine etkisi incelendiğinde DM, HT, KAH ve KBH varlığının AP şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmüştür(p < 0,05). KOAH ve malignite öyküsü varlığının ise AP şiddeti ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir(p: 0,07 ve p: 0,09). Hastaların demografik verileri ve eşlik eden komorbiditeleri **tablo 14**'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Demografik veriler ve komibiditeler

	Tüm hastalar n:95	AKUT PANKREATİT ŞİDDETİ			P değeri
		Hafif n:41	Orta n:38	Şiddetli n:16	
Cinsiyet (E / K)	59/36	24/17	24/14	11/5	0,76
Yaş (yıl) ort (min-maks)	56 (22-89)	54 (25-89)	54 (22-87)	66 (22-89)	< 0,05
VKİ ort (kg/m²) (min-maks)	23,7 (18-30)	22,7 (18-28)	23,5 (19-29)	26,6 (21-30)	< 0,05
Bel Çevresi (cm) ort (min-maks)	83,5 (67-108)	78 (68-95)	83 (67-104)	94 (79-108)	< 0,05
Sigara %(n)	31	7	15	9	<0,05
Alkol %(n)	26	8	13	5	0,31
DM %(n)	%15,7 (15)	1	8	6	<0,05
HT %(n)	%35,7 (34)	7	16	11	<0,05
KAH %(n)	%20 (19)	3	6	10	<0,05
KBH %(n)	%6 (6)	0	3	3	<0,05
KOAH %(n)	%6 (6)	1	2	3	0,07
Malignite %(n)	%8 (8)	2	6	0	0,09

(n:hasta sayısı, E: erkek, K: kadın, ort.:Ortalama, DM:Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)

Akut pankreatit etyolojisi incelendiğinde; hastalarımızın %46,3'ünde biliyer nedenler, %14,7'sinde alkol, %1'inde hiperlipidemi ve %11,6 sında ERCP sonrası neden olarak saptanmıştır. Etyolojik faktörler **Grafik 1**'de özetlenmiştir.



Grafik 1. Akut Pankreatit etyolojisi

Hastaların başvuru anında ve 48. Saatte bakılan parametreler **tablo 15**'de gösterilmiştir. Bu parametrelerin ortalama değerleri: BK 11,4 ± 3,6 x10.e3/uL, BK 48. saat 9,7 ± 3,8 x10.e3/uL, nötrofil 8,9 ± 3,9 x10.e3/uL, nötrofil 48. saat 7,3 ± 3,7 x10.e3/uL, lenfosit 1,5 ± 0,8 x10.e3/uL, Lenfosit 48. saat 1,4 ± 0,8 x10.e3/uL, AST 104 ± 136 U/L, kalsiyum 9,04 ± 0,8 mg/dl, kalsiyum 48. saat 8,7 ± 0,9 mg/dl, BUN 20 ± 19 mg/dl, BUN 48. saat 17,8 ± 15,3 mg/dl, kreatinin 1,2 ± 1,2 mg/dl, kreatinin 48. saat 1,2 ± 1,3 mg/dl, ürik asit 5,17 ± 1,53 mg/dl, ürik asit 48. saat 5,38 ± 1,75 mg/dl, albumin 3,8 ± 0,55 g/dl, albumin 48. saat 3,6 ± 0,5 g/dl olarak hesaplanmış olup hafif, orta ve ağır AP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Prokalsitonin değeri için ortalama değer 3,35 ± 11,84 ng/ml olup hafif, orta ve şiddetli AP grubunda sırasıyla 0,21 ± 0,25 ng/ml, 0,8 ± 2,37 ng/ml ve 17,3 ± 24,7 ng/ml olarak bulunmuştur. Başvuru anındaki CRP ortalama değerine baktığımızda 102,7 ± 120,1 mg/L olarak saptanmış olup hafif AP'de 45,5 ± 52,7 mg/L, orta AP'de 109 ± 136 mg/L, şiddetli AP'de 232 ± 100 mg/L olarak bulunmuştur. 48. Saatteki ortalama CRP değerleri incelendiğinde ortalama 124,8 ± 140,17 mg/L olarak saptanmış olup hafif, orta ve şiddetli AP gruplarında sırasıyla 51,01 ± 68,3 mg/L, 125 ± 142 mg/L, 313 ± 87 mg/L olarak saptanmıştır. Bir başka parametre olan kan gazı laktat değerinin başvuru anındaki ortalama değeri 1,7 ± 1,3 mMol/L olup hafif AP'de 0,9 ± 0,4 mMol/L, orta AP'de 1,6 ± 0,86 mMol/L ve şiddetli AP'de 3,9 ± 1,05 mMol/L olarak saptanmıştır. Benzer şekilde 48.saat laktat değerleri tüm hastalarda ortalama 1,4 ± 1,1 mMol/L iken hafif AP'de 0,7 ± 0,22 mMol/L, orta şiddetli AP'de 1,2 ± 0,7 mMol/L ve şiddetli AP'de 3,4 ± 1,4 mMol/L olarak bulunmuştur.

Yukarıda bahsedilen parametrelerin dışında kalan; glukoz, hematokrit, platelet, ALT, amilaz, lipaz, trigliserit ile 48. saatteki HTC değeri için hafif, orta ve şiddetli AP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Tablo 15. Akut pankreatit tanılı hastaların başvuru anındaki ve 48. Saatte bakılan parametreleri

	Tüm Hastalar n:95	Hafif AP n:41	Orta AP n:38	Şiddetli AP n:16	p değeri
HCT (%)	40 ± 6,09	41 ± 3,8	38 ± 7	40 ± 7	0,20
HCT 48. sa (%)	37 ± 6,2	38 ± 4	36 ± 7	35 ± 8	0,20
BK (x10.e3/uL)	11,4 ± 3,6	11,8 ± 3,4	10,1 ± 3,3	13,5 ± 4,06	<0,05
BK 48. Sa (x10.e3/uL)	9,7 ± 3,8	8,8 ± 2,5	9,8 ± 4,1	12,08 ± 4,9	<0,05
Nötrofil (x10.e3/uL)	8,9 ± 3,9	9,02 ± 3,9	7,9 ± 3,4	11,02 ± 4,4	<0,05
Nötrofil 48. Sa (x10.e3/uL)	7,3 ± 3,7	6,17 ± 2,25	7,3 ± 4,2	10,2 ± 4,3	<0,05
Lenfosit (x10.e3/uL)	1,5 ± 0,8	1,88 ± 1,02	1,3 ± 0,6	0,89 ± 0,64	<0,05
Lenfosit 48. Sa (x10.e3/uL)	1,4 ± 0,8	1,89 ± 1,01	1,27 ± 0,58	0,86 ± 0,64	<0,05
Platelet (x10.e3/uL)	230 ± 74	236 ± 65	215 ± 87	254 ± 57	0,12
Platelet 48. Sa (x10.e3/uL)	230 ± 77	247 ± 67	203 ± 86	252 ± 60	<0,05
Glukoz (mg/dl)	132 ± 39	128 ± 32	134 ± 45	135 ± 44	0,81
AST (U/L)	104 ± 136	91 ± 132	135 ± 157	63 ± 70	<0,05
ALT (U/L)	106 ± 151	84 ± 137	155 ± 178	49 ± 68	0,08
Amilaz (U/L)	1283 ± 1176	1469 ± 1395	1188 ± 1104	1030 ± 531	0,79
Lipaz (U/L)	2746 ± 3062	3384 ± 3656	2437 ± 2734	1844 ± 1569	0,62
Prokalsitonin (ng/ml)	3,35 ± 11,84	0,21 ± 0,25	0,8 ± 2,37	17,3 ± 24,7	<0,05
CRP (mg/L)	102,7 ± 120,1	45,5 ± 52,7	109 ± 136	232 ± 100	<0,05
CRP 48. sa (mg/L)	124,8 ± 140,17	51,01 ± 68,3	125 ± 142	313 ± 87	<0,05
Kalsiyum (mg/dl)	9,04 ± 0,8	9,3 ± 0,4	9 ± 0,8	8,3 ± 1,3	<0,05
Kalsiyum 48. sa (mg/dl)	8,7 ± 0,9	9 ± 0,44	8,8 ± 0,8	7,5 ± 1,3	<0,05
BUN (mg/dl)	20 ± 19	15,8 ± 5,9	15 ± 5	46 ± 38	<0,05
BUN 48. sa (mg/dl)	17,8 ± 15,3	9,8 ± 4,2	15 ± 9	43 ± 19	<0,05
Kreatinin (mg/dl)	1,2 ± 1,2	0,7 ± 0,17	1,1 ± 0,7	2,6 ± 2,3	<0,05
Kreatinin 48. sa (mg/dl)	1,2 ± 1,3	0,69 ± 0,17	1,2 ± 1,2	2,5 ± 2,1	<0,05
Ürik asit (mg/dl)	5,17 ± 1,53	4,5 ± 1,3	5,2 ± 1,3	6,4 ± 1,5	<0,05
Ürik asit 48. sa (mg/dl)	5,38 ± 1,75	4,5 ± 1,3	5,3 ± 1,4	7,3 ± 7,6	<0,05
Albumin (g/dl)	3,8 ± 0,55	4 ± 0,4	3,7 ± 0,5	3,4 ± 0,6	<0,05
Albumin 48. sa (g/dl)	3,6 ± 0,5	3,9 ± 0,3	3,5 ± 0,57	3,2 ± 0,6	<0,05
Laktat (mMol/L)	1,7 ± 1,3	0,9 ± 0,4	1,6 ± 0,86	3,9 ± 1,05	<0,05
Laktat 48. sa (mMol/L)	1,4 ± 1,1	0,7 ± 0,22	1,2 ± 0,7	3,4 ± 1,4	<0,05
Trigliserit (mg/dl)	131 ± 115	111 ± 69	147 ± 162	143 ± 56	0,08

(n:hasta sayısı, AST: Aspartat Amino Transferaz, BK: Beyaz Küre, BUN: Kan üre nitrojeni, CRP: C- reaktif protein, HCT: Hematokrit, sa: saat)

Başvuru anında ve 48. saatte bakılan parametrelerin kendi arasında oranlanmaları ile elde edilen NLR, PLR ve CRP/Albumin oranlarının tanı anındaki ve 48. saatteki değerlerinin tamamının AP hastalarında hafif orta ve şiddetli gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklarının olduğu gösterildi ($p < 0,05$).

NLR için tüm hastalar arasındaki ortalama değer $11,7 \pm 21,2$ iken hafif, orta ve şiddetli AP grupları arasında bu değer sırasıyla $12,1 \pm 27,9$, $7,8 \pm 6,7$ ve $20,1 \pm 22,9$ olarak bulundu. ($p < 0,05$) 48. saat NLR için bu değerler ortalama $9,4 \pm 14,7$ olup hafif AP'de $5,8 \pm 7,1$, orta AP'de $7,9 \pm 7,6$ ve şiddetli AP'de $22,5 \pm 29,1$ olarak hesaplandı ($p < 0,05$).

PLR için tüm hastalar arasındaki ortalama değer $271,8 \pm 388,9$ iken hafif, orta ve şiddetli AP grupları arasında bu değer sırasıyla $263,5 \pm 511,1$, $196,06 \pm 127,07$ ve $473,03 \pm 391,88$ olarak bulundu. ($p < 0,05$) 48. saat PLR için bu değerler ortalama $278,8 \pm 357,3$ olup hafif AP'de $246,8 \pm 383,7$, orta AP'de $202,4 \pm 135,7$ ve şiddetli AP'de $541,8 \pm 520,3$ olarak hesaplandı ($p < 0,05$).

CRP/Alb için tüm hastalar arasındaki ortalama değer $30,4 \pm 40,6$ iken hafif, orta ve şiddetli AP grupları arasında bu değer sırasıyla $11,7 \pm 14,06$, $33,7 \pm 47,5$ ve $70,6 \pm 39,04$ olarak bulundu ($p < 0,05$). 48. saat CRP/Alb için bu değerler ortalama $38,1 \pm 46,5$ olup hafif AP'de $13,1 \pm 17,3$, orta AP'de $39,03 \pm 48,8$ ve şiddetli AP'de $99,8 \pm 33,7$ olarak hesaplandı ($p < 0,05$). Bulgular **Tablo 16**'de özetlenmiştir.

Tablo 16. Akut pankreatit tanılı hastaların başvuru anındaki ve 48. Saatte bakılan parametrelerin oranları

	Tüm Hastalar n:95	Hafif AP n:41	Orta AP n:38	Şiddetli AP n:16	p Değeri
NLR	$11,7 \pm 21,2$	$12,1 \pm 27,9$	$7,8 \pm 6,7$	$20,1 \pm 22,9$	$< 0,05$
NLR 48. saat	$9,4 \pm 14,7$	$5,8 \pm 7,1$	$7,9 \pm 7,6$	$22,5 \pm 29,1$	$< 0,05$
PLR	$271,8 \pm 388,9$	$263,5 \pm 511,1$	$196,06 \pm 127,07$	$473,03 \pm 391,88$	$< 0,05$
PLR 48. saat	$278,8 \pm 357,3$	$246,8 \pm 383,7$	$202,4 \pm 135,7$	$541,8 \pm 520,3$	$< 0,05$
CRP/Alb	$30,4 \pm 40,6$	$11,7 \pm 14,06$	$33,7 \pm 47,5$	$70,6 \pm 39,04$	$< 0,05$
CRP/ Alb 48. saat	$38,1 \pm 46,5$	$13,1 \pm 17,3$	$39,03 \pm 48,8$	$99,8 \pm 33,7$	$< 0,05$

(NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Platelet lenfosit oranı, CRP: C reaktif protein, Alb.:albümin)

Ranson, APACHE II, BISAP, SOFA, Imrie Skoru, HAPS ve modifiye MARSHALL skorlarından elde edilen skorların hafif, orta ve şiddetli AP hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı olduğu gösterildi (<0,05). Bulgular **tablo 17'** te özetlenmiştir.

Tablo 17. Çeşitli prognostik sistemlerin akut pankreatit şiddet grupları ile korelasyonu

	Tüm Hastalar n:95	Hafif AP n:41	Orta AP n:38	Şiddetli AP n:16	p Değeri
RANSON	1,95 ± 1,6	1,17 ± 0,83	1,68 ± 1,29	4,56 ± 1,03	<0,05
APACHE II	9,13 ± 6,1	5,63 ± 3,55	8,84 ± 4,51	18,75 ± 4,74	<0,05
BISAP	1,53 ± 1,17	0,95 ± 0,74	1,45 ± 0,89	3,19 ± 1,16	<0,05
SOFA	1,27 ± 2,18	0	1,53 ± 1,35	3,94 ± 3,6	<0,05
Imrie	1,51 ± 1,39	0,9 ± 0,7	1,45 ± 1,13	3,19 ± 1,9	<0,05
HAPS	1,57 ± 0,8	1,1 ± 0,58	1,71 ± 0,73	2,44 ± 0,62	<0,05
Modifiye MARSHALL	0,56 ± 1,3	0	0,42 ± 0,88	2,31 ± 2,18	<0,05

(APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis, SOFA: Sepsis-Related Organ Failure Assessment, HAPS: Harmless akut pankreatit skoru)

Komplikasyonların, yoğun bakımda tedavi alma oranı, hastanede yatış süresi ile mortalite oranları hafif orta ve şiddetli AP hasta gruplarında **Tablo18** te gösterildiği gibidir. APSK tüm hastaların %22 sinde tesbit edilmiş olup hafif, orta ve şiddetli AP hasta gruplarında sırasıyla %0, %28, %62,5 oranında saptanmıştır. ANK tüm hastaların %15 inde tesbit edilmiş olup hafif, orta ve şiddetli AP hasta gruplarında sırasıyla %0, %10, %68 oranında saptanmıştır. WON tüm hastaların %4,2 sinde tesbit edilmiş olup hafif, orta ve şiddetli AP hasta gruplarında sırasıyla %0, %2,6, %18 oranında saptanmıştır. Psödokist tüm hastaların %5,3 ünde tesbit edilmiş olup hafif, orta ve şiddetli AP hasta gruplarında sırasıyla %0, %2,6, %25 oranında saptanmıştır. Mortalite tüm hastaların %9,5'inde tesbit edilmiş olup hafif, orta ve şiddetli AP hasta gruplarında sırasıyla %0, %0, %56 oranında saptanmıştır. APSK,

ANK, WON, psödokist oluşumunun görülme sıklığı hafif orta ve şiddetli AP hasta gruplarının tamamında istatistiksel olarak anlamlı bir farklarının olduğu gösterildi. YBÜ yatış oranlarında ise tüm hastaların %15,8'inin YBÜ yatışı olmuş olup hafif, orta ve şiddetli AP hasta gruplarında YBÜ desteği alan hasta oranı sırasıyla %0, %5,3, %81 olduğu gösterildi. Tüm AP hastaları ortalama 9,77 gün hastanede yatarak tedavi almıştır. Hafif, orta ve şiddetli AP hasta gruplarında ortalama hastanede yatış süresi sırasıyla 4,9 gün, 10 gün ve 21,4 gün olduğu gösterilmiştir. Bu yatış süreleri arasında farkın AP şiddetine göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi.

Tablo 18. Komplikasyonların hafif orta ve şiddetli AP hasta gruplarında görülme oranı

		Tüm Hastalar n:95	Hafif AP n:41	Orta AP n:38	Şiddetli AP n:16	p Değeri
APSK oranı	% (n)	%22 (21)	0 (0)	%28 (11)	%62,5 (10)	<0,05
ANK oranı	% (n)	%15 (15)	0 (0)	%10 (4)	%68 (11)	<0,05
WON oranı	% (n)	%4,2 (4)	0 (0)	%2,6 (1)	%18 (3)	<0,05
Psödokist oranı	% (n)	%5,3 (5)	0 (0)	%2,6 (1)	%25 (4)	<0,05
YBÜ yatışı oranı	% (n)	%15,8 (15)	0 (0)	%5,3 (2)	%81 (13)	<0,05
Hastane Yatış süresi (gün)		9,77 ± 11,4	4,9 ± 2,2	10 ± 11,5	21,4 ± 16,5	<0,05
Mortalite oranı	% (n)	%9,5 (9)	0 (0)	0 (0)	%56 (9)	<0,05

(AP: akut pankreatit, APSK: akut peripankreatik sıvı koleksiyonu, ANK: akut nekrotizan koleksiyonu, WON: walled-off nekroz YBÜ: yoğun bakım ünitesi)

Şiddetli AP'yi hafif ve orta AP'den ayırt etmek için cut-off değeri CRP için 96 mg/L olarak belirlendiğinde duyarlılık %100 ve özgüllük %75 olarak sağlanmaktadır. (EAA:0,893) 48.saateki CRP değeri için ise %100 duyarlılık ve %75 özgüllük ile cut-off değeri 184,5 mg/L olarak saptanmıştır (EAA: 0,915).

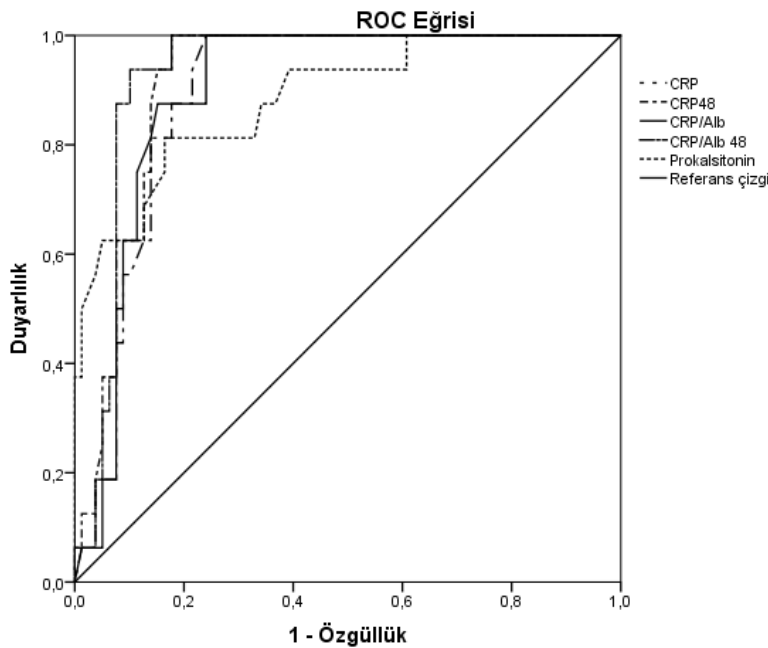
Başvuru anında bakılan prokalsitonin değeri için cut-off değeri 0,80 ng/ml olarak belirlendiğinde şiddetli AP'nin hafif-orta AP'den ayrımını %81 duyarlılık ve %83 özgüllük ile gösterebildiği saptanmıştır (EAA: 0,884).

CRP / Albumin Oranı için cut-off değeri 25,2 olarak belirlendiğinde duyarlılık %100 ve özgüllük %75 olarak sağlanmaktadır (EAA:0,897). Benzer şekilde 48.saateki CRP / Albumin Oranı için %93 duyarlılık ve %89 özgüllük ile cut-off değeri 68,3 olarak bulunmuştur (EAA: 0,930). Bulgular **tablo 19**'da, ROC eğrisi **grafik 2** de özetlenmiştir.

Tablo 19. Başvuru anındaki ve 48.saatte bakılan parametrelerin ROC analizi değerleri

	Cut-off Değeri	EAA	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
CRP (mg/L)	96	0,893	%100	%75	%80	%100
CRP 48. saat (mg/L)	184,5	0,915	%100	%82	%84,7	%100
CRP / Albumin Oranı	25,2	0,897	%100	%75	%80	%100
CRP / Albumin oranı 48. saat	68,3	0,930	%93	%89	%89,4	%92,7
Prokalsitonin (ng/ml)	0,80	0,884	%81	%83	%82,6	%81,3

(CRP: C reaktif protein, EAA: Eğri altında kalan alan, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer)



Grafik 2. CRP, CRP 48. Saat, CRP / Albumin Oranı, CRP / Albumin oranı 48. Saat, prokalsitonin ROC eğrisi

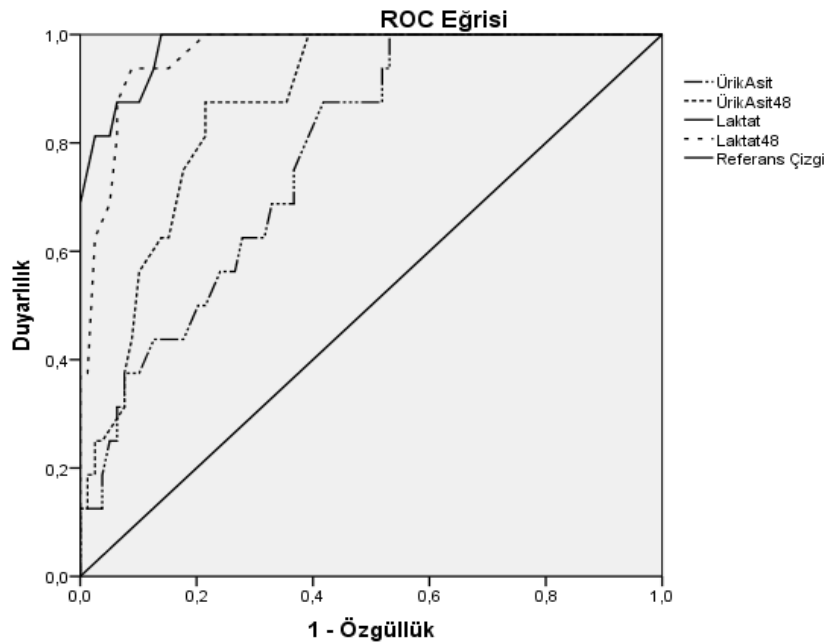
Şiddetli AP'nin hafif ve orta AP'den ayırımı sağlamak için cut-off değeri ürik asit için 4,45 mg/dl olarak belirlendiğinde duyarlılık %100 ve özgüllük %46 olarak sağlanmaktadır. (EAA:0,778) 48.saateki ürik asit değeri için %87 duyarlılık ve %78 özgüllük ile cut-off değeri 6,15 mg/dl olarak saptanmıştır (EAA: 0,872).

Başvuru anında bakılan kan gazı analizindeki laktat değeri için cut-off değeri 2,3 mMol/L olarak belirlendiğinde şiddetli AP'nin hafif-orta AP'den ayırımı %100 duyarlılık ve %86 özgüllük ile gösterebildiği saptanmıştır (EAA: 0,884). 48.saat laktat değeri için %93 duyarlılık ve %91 özgüllük ile cut-off değeri 1,75 mMol/L'dir(EAA:0,966). Bulgular **tablo 20**'de ve **grafik 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 20. Başvuru anında ve 48.saatte bakılan ürik asit ve laktatın ROC analizi sonuçları

	Cut-off Değeri	EAA	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
Ürik Asit (mg/dl)	4,45	0,778	%100	%46	%64,9	%100
Ürik Asit 48. Saat (mg/dl)	6,15	0,872	%87	%78	%79,8	%85,7
Laktat (mMol/L)	2,3	0,979	%100	%86	%87,7	%100
Laktat 48. Saat (mMol/L)	1,75	0,966	%93	%91	%91,1	%92,8

(EAA: Eğri altında kalan alan, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer)



Grafik 3. Başvuru anında ve 48.saatte bakılan ürik asit ve laktatın ROC eğrisi

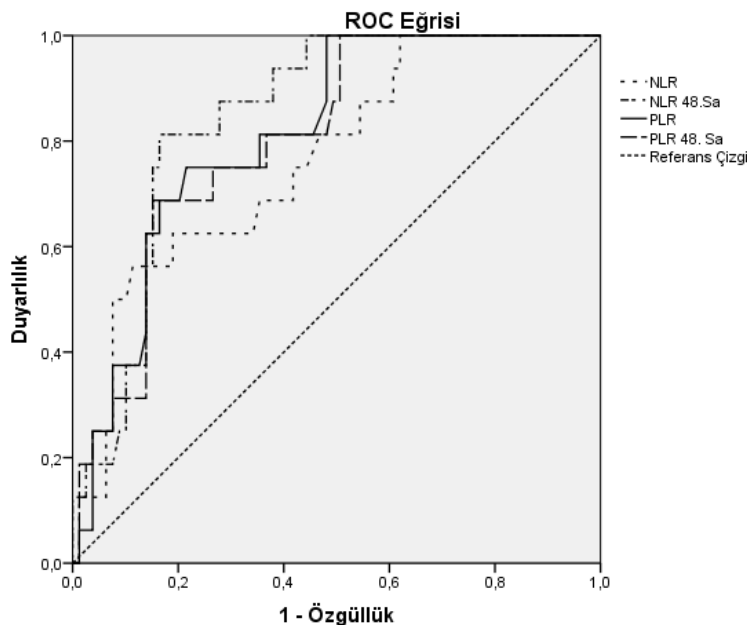
Şiddetli AP'nin hafif ve orta AP'den ayırımını sağlamak için cut-off değeri NLR için 11,8 olarak belirlendiğinde duyarlılık %62 ve özgüllük %81 olarak sağlanmaktadır (EAA:0,766). NLR'nin 48.saateki değeri için %81 duyarlılık ve %83 özgüllük ile cut-off değeri 9,79'dur. (EAA: 0,847).

Başvuru anındaki PLR için cut-off değeri 235,3 olarak alındığında şiddetli AP'nin hafif-orta AP'den ayırımını %75 duyarlılık ve %78 özgüllük ile göstermektedir (EAA: 0,813). 48.saat PLR için %93 duyarlılık ve %91 özgüllük ile cut-off değeri 305,4'tür(EAA:0,804). Bulgular **tablo 21**'de ve **grafik 4**'te özetlenmiştir.

Tablo 21. Başvuru anında ve 48.saatte bakılan NLR ve PLR değerlerinin ROC analizi sonuçları

	Cut-off Değeri	EAA	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
NLR	11,8	0,766	%62	%81	%76,5	%68
NLR 48. saat	9,79	0,847	%81	%83	%82,6	%81,3
PLR	235,3	0,813	%75	%78	%77,3	%75,7
PLR 48. saat	305,4	0,804	%68	%84	%80,9	%72,4

(NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Platelet lenfosit oranı, EAA: Eğri altında kalan alan, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer)



Grafik 4.Başvuru anında ve 48.saatte bakılan NLR ve PLR değerlerinin ROC eğrisi

Tanı anında ve 48. Saatte bakılan tüm bu parametlerin şiddetli akut pankreatitli hastaları hafif ve orta AP hastalarından ayırımı öngörebilmesindeki değerleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tanı anında bakılan laktat değeri ve 48. Saatte bakılan BUN değerinin şiddetli AP yi öngörmeye değerli olduğu istatistiksel olarak gösterildi ($p<0,05$). Diğer tüm parametrelerin şiddetli AP'yi öngörmeye istatistiksel olarak anlamsız olduğu gösterildi. Ayrıca her ikisi de anlamlı olan Laktat ve 48. saatteki BUN değeri birbiriyle karşılaştırıldığında ise tanı anındaki laktatın 48. Saat BUN değerinden daha üstün olduğu gösterildi. Buradan hareketle başvuru anında bakılan laktat ve 48. saat BUN değerlerinin her ikisinin de şiddetli AP yi öngörmeye başarılı olduğu ve başvuru anındaki kan gazı laktat değerinin şiddetli AP'i öngörmeye en değerli parametre olduğu gösterildi ($p=0,001$). **Tablo 22**'da analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 22. Parametrelerin şiddetli AP hastalarını öngörebilme değerlerinin lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	Df	P değeri	Exp(B)	%95 GA Exp (B)	
							En düşük	En yüksek
Laktat	2,379	0,885	7,23	1	0,007	10,793	1,906	61,121
BUN 48. saat	0,084	0,041	4,678	1	0,03	1,093	1,008	1,185

(BUN: Kan üre nitrojeni, GA: Güven aralığı)

AP hastalarında komplikasyon gelişimini öngörmeye başvuru anında ve 48. Saatte bakılan tüm parametreler değerlendirildiğinde yaş, laktat, prokalsitonin değeri ve APACHE II skorunun anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bunlar 4 parametre içerisinde ise tanı anındaki laktat değeri komplikasyon gelişimini öngörmeye en değerli parametre olduğu gösterildi. Bulgular **tablo 23**'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 23. Parametrelerin AP hastalarındaki komplikasyon gelişimini öngörebilme değerlerinin lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	Df	P değeri	Exp(B)	%95 GA Exp (B)	
							En düşük	En yüksek
Laktat	1,794	0,347	26,783	1	0,000	6,01	3,049	11,870
Prokalsitonin	0,151	0,04	13,926	1	0,000	0,860	0,794	0,931
Yaş	0,104	0,047	4,877	1	0,02	0,902	0,822	0,988
APACHE II Skoru	0,346	0,138	6,275	1	0,012	1,413	1,078	1,852

(APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

Hastaların başvuru anında ve 48. Saatte bakılan değerleri incelendiğinde sadece 48.saate bakılan BUN değerinin YBÜ yatışını öngörmeye anlamlı olduğu görülmüş olup diğer parametreler anlamlı bulunmamıştır. **Tablo 24'**de sonuçlara yer verilmiştir.

Tablo 24. Parametrelerin AP hastalarındaki YBÜ yatışını öngörebilme değerlerinin lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	Df	P değeri	Exp(B)	%95 GA Exp (B)	
							En düşük	En yüksek
BUN 48. saat	0,185	0,057	10,541	1	0,001	1,203	1,076	1,346
Laktat	1,914	1,385	1,909	1	0,167	6,781	0,449	102,430

(BUN: Kan üre nitrojeni)

Başvuru anında bakılan ve 48. Saatte bakılan tüm parametreler değerlendirildiğinde sadece 48. saatteki BUN değerinin AP hastalarında mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar **tablo 25'**de yer almaktadır.

Tablo 25. Parametrelerin AP hastalarındaki mortaliteyi öngörebilme değerlerinin lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	Df	P değeri	Exp(B)	%95 GA Exp (B)	
							En düşük	En yüksek
Laktat	1,914	1,385	1,909	1	0,167	6,781	0,449	102,43
BUN 48. saat	0,185	0,057	10,54	1	0,001	1,203	1,076	1,346

(BUN: Kan üre nitrojeni)

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit tanılı 95 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada hastaların demografik verilerinin, konstitüsyonel ölçümlerinin, başvuru anında ve takipte bakılan laboratuvar parametrelerinin birbirlerine oranları ile ayrıca Ranson, APACHE II, BISAP, SOFA, Imrie Skoru, HAPS ve modifiye MARSHALL skorlama sistemlerinin pankreatitte şiddeti ve mortaliteyi predikte etme bakımından karşılaştırmalı değerlendirmeleri yapılmıştır.

Akut pankreatitin yıllık insidansı 100,000 kişi de 13 ila 45 arasındadır[142]. Epidemiyolojik veriler genellikle Kuzey Amerika, Avrupa, Japonya kaynaklı olmakla beraber son yıllarda diğer ülkelerden yayınlar artmaya başlamıştır. Safra taşı ve alkol kullanımı en sık iki etiyolojik faktör olmakla beraber bölgesel farklılıklar göstermektedir. Literatürde Forsmark ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pankreatit etyolojisinin %40-70'inin safra taşlarına bağlı olduğu gösterilmiştir[111].

Amerika da yapılan bir başka çalışmada ise alkole bağlı pankreatitin tüm vakaların %25-35' ini oluşturduğu gösterilmiştir[31]. Bizim çalışmamızda ise biliyer nedenler %46,3, alkol %14,7 olarak saptanmıştır. Biliyer nedenler literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Alkole bağlı pankreatit oranının literatüre göre daha düşük olması ise ülkemizde alkol tüketiminin Amerika ve Avrupa'ya göre daha düşük olmasına bağlanmıştır.

Post ERCP pankreatiti insidansı ile ilgili çeşitli veriler mevcuttur. Glomsaker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2808 işlem üzerinde yapılan incelemede sıklığı %3,1 olarak bulunmuştur[143]. Cheng ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 1115 hasta incelenmiş ve %15,1 olarak bulunmuştur[144]. Bu farklılıkların nedeni olarak yapılan prosedürün çeşitliliği, hasta seçiminde bağımsız risk faktörlerinin olup olmaması (yaş,zor kanülasyon vs.), çalışmanın yapıldığı merkezde yapılan ERCP sayısı, işlemi yapanın tecrübesi öne çıkmaktadır. Kahaleh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tanısal işlemlerde %3, terapötik işlemlerde %5 ve oddi sfinkterine yönelik manometrik uygulamalarda %25'e varan sıklıkta pankreatit gelişimi bildirilmiştir[145]. Yaptığımız bu çalışmada post ERCP pankreatiti %11,6 olarak saptanmış olup diğer çalışmalara benzer sonuçlar gözlenmiştir.

Hipertrigliserideminin tüm AP'lerin %1 ila %7'sinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Baranyai ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hipertrigliseridemiye bağlı AP sıklığı % 4.71 olarak bulunmuştur[146]. Bizim çalışmamızda ise % 1 olarak bulunmuş olup benzer çalışmalarla kıyaslandığında uyumlu sonuç elde edilmiştir.

Kadın ya da erkek cinsiyetin akut pankreatinin şiddeti ve mortalitesinde değişikliğe neden olmadığı bilinmektedir [25]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyetler arasında şiddet açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Frey ve arkadaşları tarafından 70231 hastada yapılan bir çalışmada ileri yaşın AP sıklığını arttırdığı ve kötü prognoza neden olduğu saptanmıştır[104]. Çalışmamızda benzer şekilde ileri yaş ile beraber AP şiddetinin arttığı bulunmuştur. Ancak hafif ve orta AP grupları kendi arasında değerlendirildiğinde yaş için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Artmış vücut kitle indeksi şiddetli AP ve AP'e bağlı komplikasyon gelişimi ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan 739 hastalık bir meta analizde artmış VKİ'nin şiddetli AP, lokal ve sistemik komplikasyonlar ile mortaliteyi önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir[106]. Benzer şekilde Chen ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde AP hastalarında obezitenin komplikasyonları, organ yetmezliğini ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir[147]. Bizim çalışmamızda da hafif, orta ve şiddetli AP için VKİ ortalama değerleri sırasıyla 22,7 kg/m², 23,5 kg/m² ve 26,6 kg/m² olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Son zamanlarda visceral yağlanmanın özellikle de pankreas çevresindeki yağ birikiminin AP şiddeti ve mortalitesini subkutan yağlanmaya göre daha kötü etkilediği gösterilmiştir[148]. Tek başına abdominal obezitenin AP için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren büyük popülasyonlu prospektif kohort çalışmaları yapılmıştır. Duarte-Rojo ve ark. bel çevresinin AP şiddetini öngörmede VKİ'den daha değerli olduğunu göstermiştir[149]. Ding ve ark. tarafından Çin'de yapılan bir başka çalışmada benzer şekilde bel çevresinin AP şiddeti ve mortalite için risk faktörü olduğu gösterilmiştir[150]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bel çevresi ile AP şiddeti arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Tüm hastaların bel çevresi ortalaması

83,5 cm olup hafif AP'de 78 cm, orta AP'de 83 cm ve şiddetli AP'de 94 cm olarak bulunmuştur.

18 merkezde yapılan ve 1203 hastanın dahil edildiği bir meta analizde ileri yaş ve eşlik eden komorbit durumların AP şiddetini ve prognozunu öngörmeye önemli bir yeri olduğunu göstermiştir[151].

Bizim çalışmamızda DM, HT, KAH ve KBH varlığının AP şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Weitz ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada yaş ve komorbidite pankreatit şiddeti ve mortalite için önemli bir faktör olup lokal komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır[152].

Alkol kullanımının AP'de nekroz ve entübasyon ihtiyacını arttırdığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur[104, 105]. Ancak bizim çalışmamızda alkol kullanım sıklığı %27 iken alkol kullanımının AP şiddeti ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Son zamanlarda yayınlanan bazı çalışmalarda günlük 40 gram altında alkol kullanımının AP gelişimini önleyici etkisi olduğu belirtilmekte olup çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir[153, 154].

Sigara kullanımının tek başına veya alkol ile beraber kullanımının AP gelişimi ve şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir[153]. Bizim çalışmamızda da hastaların %32'si sigara kullanmaktadır. Sigara kullanımı ile hafif, orta ve ağır AP grupları arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Ancak sigara ve alkol kullanımının şiddetli AP'yi predikte etmede değerli olmadığı saptanmıştır.

NLR ve PLR'nin AP ile ilişkisini ve şiddeti öngörmeye değerini inceleyen çalışmalar mevcuttur[155]. NLR ilk olarak kritik hastalarda sistemik inflamasyon ve stresi ölçmek için geliştirilmiştir[156]. Plateletlerin mikrovasküler disfonksiyon ve inflamasyondan sık etkilendiği gösterilmiş olup NLR'ye benzer şekilde AP şiddetini öngörmeye PLR'nin değerinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır [155]. Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada NLR hipertrigliseridemi ilişkili ağır AP'yi öngörmeye en değerli parametre olarak bulunmuştur[157]. Yüksek NLR düzeyinin ağır AP ve organ yetmezliği ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[158]. Bizim çalışmamızda da başvuru anında ve 48.saate hesaplanan NLR ve PLR değerlerinin AP şiddeti için hafif,orta ve ağır AP grupları arasında anlamlı bir fark olmasına rağmen şiddetli AP'yi öngörmeye değerli bulunmamıştır.

BUN ağır AP ve mortalite için önemli bir prognostik faktördür. Wu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada BUN düzeyinin 20mg/dL ve üzerinde olmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[159].

BUN düzeyinin ağır AP ve mortaliteyi öngörmedeki değerinin ne zaman ölçüleceği ile ilgili kesin bir görüş birliği olmamakla beraber Lin ve ark. tarafından başvurudan 24 saat sonra bakılan BUN değerinin ağır AP'yi öngörmede yüksek değeri olduğu, başvuru anında bakılan BUN değerinin mortaliteyi öngörmede değerli olduğu gösterilmiştir[160]. Talukdar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada başvurudan sonra 48. saatte yükselmeye devam eden BUN enfekte pankreatik nekrozu göstermede değerli bulunmuştur[161]. Bizim çalışmamızda da 48.saat BUN değeri AP'de şiddeti, YBÜ yatışı ihtiyacını ve mortaliteyi öngörmede değerli olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Artmış arteriyal laktat düzeyinin pankreatik enfekte nekroz riskini arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Pankreatik enfeksiyon gelişmeyenlerde başvuru anında 1.5 ± 0.7 mmol/L iken gelişenlerde 2.5 ± 0.9 mmol/L olarak bulunmuştur[90]. Contenti ve arkadaşlarısepsis nedeniyle acil servise başvuran hastalarda laktat düzeyinin ağır sepsis ve mortalite ile ilişkisini incelenmiş,hayatta kalan ve mortalite grubundakivakaların başvuruda ölçülen laktat düzeylerini sırasıyla ($2,3 \pm 2,1$ ve $3,4 \pm 2,2$ mmol/L olarak)saptamış ve laktat düzeyinin sepsisin ciddiyetini ve mortaliteyi predikte ettiğininbelirlemişlerdir (AUC 0.850)[162].Bizim çalışmamızda başvuru anında bakılan laktat ve 48. Saatte ölçülen BUN değerlerinin her ikisinin de şiddetli AP yi öngörmede başarılı olduğu ve başvuru anındaki kan gazı laktat değerinin şiddetli AP'yi öngörmede en değerli parametre olduğu gösterildi. Başvuru anında bakılan kan gazı analizindeki laktat değeri için cut-off değeri 2,3 mMol/L olarak belirlendiğinde şiddetli AP'nin hafif-orta AP'den ayrımını %100 duyarlılık ve %86 özgüllük ile gösterebildiği saptanmıştır (EAA: 0,884). Ayrıca 48.saat laktat değeri için %93 duyarlılık ve %91 özgüllük ile cut-off değeri 1,75 mMol/L'dir(EAA:0,966). Ayrıca tanı anında ölçülen laktat değerinin komplikasyon gelişimini öngörmede en değerli parametre olduğu gösterildi.

İlk bakılan ve 48. saatte bakılan CRP, prokalsitonin, BK, BK 48. saat, nötrofil, nötrofil 48. saat, lenfosit, Lenfosit 48. saat, AST, kalsiyum, kalsiyum 48. saat, BUN, BUN 48. saat, kreatinin, kreatinin 48. saat, ürik asit, ürik asit 48. saat, albumin,

albumin 48. saat değerleri tek tek hesaplanmış olup; hafif, orta ve ağır AP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak bu parametrelerin hiçbiri 48.saat BUN ve başvuru anındaki laktat gibi AP şiddetinin öngörmeye değerli bulunmamıştır.Başvuru anında bakılan prokalsitonin ve laktat değeri komplikasyon gelişimini öngörmeye değerli bulunmuştur.

CRP pozitif bir akut faz reaktanı olup karaciğerde sentezlenir ve inflamasyon yada enfeksiyon durumunda sentezi belirgin olarak artar. Albümin ise negatif akut faz reaktanı olup karaciğerde sentezlenir. Zrnic ve ark. tarafından AP tanılı hastalarda CRP düzeyinin hastalık şiddetini ve komplikasyon gelişimini öngörmeye değerli olduğu gösterilmiştir[162]. Dambrauskas ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada enfekte pankreatik nekroz gelişiminin predikte etmekte CRP ve lökosit değerlerinin önemli parametreler olduğu saptanmıştır[163]. İlk 24 saatte akut pankreatit şiddetini belirlemede CRP'nin başarılı olduğu bilinmektedir[164]. Yaptığımız çalışmada CRP için cut-off değeri 96 mg/L olarak belirlendiğinde Şiddetli AP'yi hafif ve orta AP'den ayırt etmedeki duyarlılık %100 ve özgüllük %75 olarak sağlanmaktadır (EAA:0,893).Ayrıca 48.saateki CRP değeri için ise %100 duyarlılık ve %75 özgüllük ile cut-off değeri 184,5 mg/L olarak saptanmıştır (EAA: 0,915).

Prokalsitoninin pankreatitin ciddiyeti ve nekroz gelişme riskini göstermede diğer inflamatuvar parametrelere göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[165, 166]. Dias ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada Ranson skoru ve CRP düzeyinin, şiddetli akut pankreatit ile korele olduğu ancak prokalsitonin düzeyinin daha değerli olduğu gösterilmiştir[167].Çalışmamızda başvuru anındaki prokalsitonin cut-off değeri 0,80 ng/ml olarak belirlendiğinde şiddetli AP'nin hafif-orta AP'den ayrımını %81 duyarlılık ve %83 özgüllük ile gösterebildiği saptanmıştır (EAA: 0,884).

CRP/Albümin oranı yeni bir inflamatuvar prognostik indeks olup, inflamasyonun şiddeti ve mortaliteyi öngörmeye değerli olduğu bilinmektedir[168-170].

Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada cut-off değeri 5.09 olarak alındığında CRP/albümin oranının septik şoklu hastalarda mortaliteyi öngörmeye değerli bir parametre olarak gösterilmiştir[171]. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada CRP/albümin oranında her bir birim artışının mortalite riskini 1,52 kat arttırdığı gösterilmiştir[172].

Bizim çalışmamızda CRP / Albumin Oranı için cut-off değeri 25,2 olarak belirlendiğinde şiddetli AP'yi hafif-orta AP'den ayırt etmede duyarlılık %100 ve özgüllük %75 olarak sağlanmaktadır (EAA:0,897). Benzer şekilde 48.saateki CRP / Albumin Oranı için %93 duyarlılık ve %89 özgüllük ile cut-off değeri 68,3 olarak bulunmuştur (EAA: 0,930).

Son zamanlarda ürik asit düzeyinin mortaliteyi öngörmeye kullanılabileceğine yönelik çeşitli yayınlar mevcuttur. Akbar ve ark. tarafından sepsis nedeniyle yoğun bakım servisine kabul edilen hastaların serum ürik asit değeri arttıkça, YBÜ mortalitesinin arttığı gösterilmiştir[173]. Benzer şekilde ürik asit düzeyinin yoğun bakım mortalitesi ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur[174,175]. Literatürde ürik asit düzeyi ile AP şiddetinin karşılaştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da başvuru anında ve 48.saatte bakılan ürik asit değerleri ile pankreatit şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasına rağmen hastalık şiddeti, komplikasyon gelişimi, YBÜ ihtiyacı ve mortaliteyi öngörmeye değerli bulunmamıştır.

BISAP skoru, Ranson kriterleri ve APACHE II skoru ve SOFA(özellikle sepsis hastalarında) AP şiddetini değerlendirmek için sık kullanılan ve yoğun bakım hastalarında mortaliteyi öngörmek için geliştirilmiş sistemlerdir. Ranson ve Glasgow kriterleri için 48 saat gerekir ve sensitivite ve spesifiteleri düşüktür. APACHE II skoru sık kullanılan bir skorlama sistemi olup günlük değerlendirme yapılabilir. AP şiddetini öngörmeye iyi NPV ve orta derecede PPV ye sahip olduğu bilinmektedir. Yaş ve kronik hastalıkları da hesaplama dahil etmesi bir avantaj iken, interstisyel ve nekrotizan pankreatit ya da steril ve enfekte nekroz arasında hesaplamada farklılık oluşturmaması dezavantajdır[25].

2000 ve 2001 yılları arasında 17922 vaka kullanılarak geliştirilen BISAP skoru; 2004 ile 2005 yılları arasında 18256 vaka kullanılarak Wu ve ark. tarafından APACHE II skoruna yakın derecede mortaliteyi predikte edebildiği bildirilmiştir[121]. Bir başka çalışmada BISAP skorunun APACHE II ve Ranson kriterlerine benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir[10].

Lankisch ve ark. tarafından 394 hasta üzerinde geliştirilen ve 452 hasta üzerinde valide edilen HAPS skoru da yarım saat içinde hesaplanabilen ve hafif AP'yi yüksek doğruluk oranıyla gösterebilen bir parametredir[13].Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen skorlama sistemlerinin AP şiddetini öngörmedeki değerleri incelenmiş

olup literatür ile uyumlu şekilde Ranson, APACHE II, BISAP, SOFA, Imrie Skoru, HAPS ve modifiye MARSHALL sistemlerinden elde edilen skorların hafif, orta ve şiddetli AP hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu gösterilmiştir.Çalışmamızda AP şiddetini öngörmeye hiçbirisi başvuru anındaki laktat ve 48.saat BUN değeri kadar değerli bulunmamıştır. Başvuru anında bakılan APACHE II skoru komplikasyon gelişimini öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

6. SONUÇ

Akut pankreatitte pankreatitin şiddeti ve mortaliteyi predite etmesi öngörülen parametrelerin değerlendirildiği bu çalışmada; AP şiddeti ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hafif, orta ve şiddetli AP grupları arasında yaş için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen; hafif ve orta şiddetli gruplar arasında anlamlı bir yaş farkı bulunamamıştır.

Vücut kitle indeksi ve bel çevresi için hafif, orta ve şiddetli pankreatit grubunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Altta yatan DM, HT, KAH ve KBH varlığının AP şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmıştır.

Başvuru anında bakılan kan gazı laktat değeri ve 48. saatte bakılan BUN düzeyinin her ikisi de şiddetli AP'yi öngörmeye oldukça değerli olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır. Bu çalışmada laktatın şiddetli AP'yi öngörmeye en değerli parametre olduğu gösterildi. Diğer tüm parametreler şiddetli AP'yi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Akut pankreatit hastalarında komplikasyon gelişimini öngörmeye başvuru anında ve 48. saatte bakılan tüm parametreler değerlendirildiğinde; yaş, laktat, prokalsitonin ve APACHE II skorunun anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu 4 parametre içerisinde ise tanı anındaki laktat değerinin komplikasyon gelişimini öngörmeye en değerli parametre olduğu gösterilmiştir.

Hastaların başvuru anında ve 48. Saatte bakılan değerleri incelendiğinde sadece 48.saate bakılan BUN değerinin YBÜ yatışını ve mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu görülmüş olup diğer parametreler anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızın kesitsel ve az sayıda vaka içeriyor olması bu çalışmanın eksik yanlarını oluşturmaktadır. Uzun süreli ve daha çok vaka içerikli çalışmalar ile belirtilen parametrelere ait sonuçların doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Carroll, J.K., et al., *Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment*. American family physician, 2007. **75**(10): p. 1513-1520.
2. Vege, S., D. Yadav, and S. Chari, *Pancreatitis*. *GI Epidemiology, Talley NJ, Locke GR, Saito YA*. 2007, Blackwell Publishing, Malden, MA.
3. Toouli, J., et al., *Guidelines for the management of acute pancreatitis*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2002. **17**: p. S15-S39.
4. Lindkvist, B., et al., *A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis*. Pancreatology, 2008. **8**(1): p. 63-70.
5. Banks, P.A., et al., *Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus*. Gut, 2013. **62**(1): p. 102-111.
6. Singh, V.K., et al., *An assessment of the severity of interstitial pancreatitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011. **9**(12): p. 1098-1103.
7. Van Santvoort, H.C., et al., *A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome*. Gastroenterology, 2011. **141**(4): p. 1254-1263.
8. Tenner, S., et al., *American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis*. American Journal of Gastroenterology, 2013. **108**(9): p. 1400-1415.
9. Ranson, J.H. and B.S. Pasternack, *Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis*. Journal of Surgical Research, 1977. **22**(2): p. 79-91.
10. Papachristou, G.I., et al., *Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis*. The American journal of gastroenterology, 2010. **105**(2): p. 435.
11. Larvin, M. and M. McMahon, *APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis*. The Lancet, 1989. **334**(8656): p. 201-205.
12. Imrie, C., et al., *A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis*. British journal of surgery, 1978. **65**(5): p. 337-341.
13. Lankisch, P.G., et al., *The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2009. **7**(6): p. 702-705.
14. Balthazar, E.J., et al., *Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis*. Radiology, 1990. **174**(2): p. 331-336.
15. Vincent, J.-L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure*. 1996, Springer-Verlag.
16. Marshall, J.C., et al., *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome*. Critical care medicine, 1995. **23**(10): p. 1638-1652.
17. Peery, A.F., et al., *Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States*. Gastroenterology, 2015. **149**(7): p. 1731-1741. e3.
18. Wu, B.U. and P.A. Banks, *Clinical management of patients with acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2013. **144**(6): p. 1272-1281.
19. Petrov, M.S., *Abdominal fat: a key player in metabolic acute pancreatitis*. American Journal of Gastroenterology, 2013. **108**(1): p. 140-142.

20. Yadav, D., G.I. Papachristou, and D.C. Whitcomb, *Alcohol-associated pancreatitis*. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2007. **36**(2): p. 219-238.
21. Petrov, M.S. and D. Yadav, *Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis*. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019. **16**(3): p. 175-184.
22. Xiao, A.Y., et al., *Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies*. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2016. **1**(1): p. 45-55.
23. Gloor, B., et al., *Late mortality in patients with severe acute pancreatitis*. *British journal of surgery*, 2001. **88**(7): p. 975-979.
24. Mutinga, M., et al., *Does mortality occur early or late in acute pancreatitis?* *International journal of pancreatology*, 2000. **28**(2): p. 91-95.
25. Banks, P.A., M.L. Freeman, and P.P.C.o.t.A.C.o. *Gastroenterology, Practice guidelines in acute pancreatitis*. *American journal of gastroenterology*, 2006. **101**(10): p. 2379-2400.
26. Warshaw, A.L., *Pancreatic necrosis: to debride or not to debride—that is the question*. *Annals of surgery*, 2000. **232**(5): p. 627.
27. Forsmark, C.E. and J. Baillie, *AGA Institute technical review on acute pancreatitis*. *Revista de gastroenterologia de Mexico*, 2007. **72**(3): p. 257-281.
28. Lerch, M.M., et al., *Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum*. *Gastroenterology*, 1993. **104**(3): p. 853-861.
29. Riela, A., et al., *Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota*. *Gastroenterology*, 1991. **100**: p. A296.
30. Venneman, N.G., et al., *Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis*. *Hepatology*, 2005. **41**(4): p. 738-746.
31. Yang, A.L., et al., *Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States*. *Archives of internal medicine*, 2008. **168**(6): p. 649-656.
32. Coté, G.A., et al., *Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2011. **9**(3): p. 266-273.
33. Whitcomb, D.C., et al., *Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis*. *Nature genetics*, 2012. **44**(12): p. 1349.
34. Ammann, R.W., P.U. Heitz, and G. Kloppel, *Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study*. *Gastroenterology*, 1996. **111**(1): p. 224-231.
35. Hanck, C. and M.V. Singer, *Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis?* *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1997. **32**(7): p. 625-626.
36. Apte, M.V., et al., *Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes*. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 1995. **125**(5): p. 634-640.
37. Tiscornia, O., et al., *Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased «pancreon» ecbolic response to CCK-PZ*. *The Mount Sinai journal of medicine*, 1983. **50**(5): p. 369-387.
38. Gorelick, F.S., *Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell*. *Pancreas*, 2003. **27**(4): p. 305-310.
39. Nawaz, H., et al., *Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis*. *American Journal of Gastroenterology*, 2015. **110**(10): p. 1497-1503.

40. Wan, J., et al., *Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study*. *Lipids in health and disease*, 2017. **16**(1): p. 124.
41. Fortson, M.R., S.N. Freedman, and P.D. Webster III, *Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis*. *American Journal of Gastroenterology*, 1995. **90**(12).
42. Scherer, J., et al., *Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis-an update*. *Journal of clinical gastroenterology*, 2014. **48**(3): p. 195.
43. Yadav, D. and C. Pitchumoni, *Issues in hyperlipidemic pancreatitis*. *Journal of clinical gastroenterology*, 2003. **36**(1): p. 54-62.
44. Lugea, A., et al., *The combination of alcohol and cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress and cell death in pancreatic acinar cells*. *Gastroenterology*, 2017. **153**(6): p. 1674-1686.
45. Yadav, D., et al., *Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis*. *Archives of internal medicine*, 2009. **169**(11): p. 1035-1045.
46. Spanier, M.B., et al., *Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs*. *American Journal of Gastroenterology*, 2011. **106**(12): p. 2183-2188.
47. Lankisch, P., M. Dröge, and F. Göttesleben, *Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity*. *Gut*, 1995. **37**(4): p. 565-567.
48. Sadr-Azodi, O., et al., *Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study*. *JAMA internal medicine*, 2013. **173**(6): p. 444-449.
49. Singh, S., et al., *Glucagonlike peptide 1–based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study*. *JAMA internal medicine*, 2013. **173**(7): p. 534-539.
50. Brix, T.H., et al., *Methimazole and risk of acute pancreatitis*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020. **8**(3): p. 187-189.
51. Frossard, J.-L., P. Lescuyer, and C.M. Pastor, *Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis*. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2009. **15**(42): p. 5260.
52. Gimenez, T.R., A.G. Calvo, and J.G. Vicent, *Etiology of acute pancreatitis*. *Central European Journal of Medicine*, 2014. **9**(4): p. 530-542.
53. Aliperti, G., *Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 1996. **6**(2): p. 379-407.
54. Njei, B., et al., *Comparative effectiveness of pharmacologic and endoscopic interventions for prevention of post-ERCP pancreatitis: a network meta-analysis*. *Endoscopy International Open*, 2020. **8**(01): p. E29-E40.
55. Nawaz, M.H., S. Sarwar, and M.A. Nadeem, *Post-ERCP Pancreatitis: Risk factors and role of NSAIDs in primary prophylaxis*. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2020. **36**(3).
56. Laoveeravat, P., et al., *Is combining therapy with indomethacin and epinephrine useful for preventing post-ERCP pancreatitis? The answer from a meta-analysis*. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2020. **32**(3): p. 459-460.
57. Mariani, A., et al., *Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2012. **75**(2): p. 339-346.
58. Jurkovich, G.J., *Pancreatic trauma*. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2020. **88**(1): p. 19-24.

59. Kawa, S., K. Kiyosawa, and H. Hamano, *Autoimmune Pancreatitis and Immunoglobulin G4-Related Disease*, in *The Autoimmune Diseases*. 2020, Elsevier. p. 1173-1188.
60. Kawa, S., et al., *Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011*. *Pancreas*, 2020. **49**(1): p. e13.
61. Masamune, A., et al., *Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016*. *Journal of Gastroenterology*, 2020. **55**(4): p. 462-470.
62. Umans, D., et al., *Recurrence of idiopathic acute pancreatitis after cholecystectomy: systematic review and meta-analysis*. *The British journal of surgery*, 2020. **107**(3): p. 191.
63. Grover, S.C. and G. Singh, *An observational study to determine relation between various indices of acute pancreatitis*. *International Journal of Surgery*, 2020. **4**(1): p. 13-16.
64. Khuroo, M.S., S.A. Zargar, and R. Mahajan, *Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India*. *The Lancet*, 1990. **335**(8704): p. 1503-1506.
65. Yang, Y., et al., *Incidence and risk factors of pancreatitis in obstructive jaundice patients after percutaneous placement of self-expandable metallic stents*. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2020.
66. Liao, G., et al., *Clonorchiasis in Patients with Biliary and Pancreatic Diseases: Diagnosis and Risk Factors*. *BioMed Research International*, 2020. **2020**.
67. Brandwein, S.L. and K.M. Sigman, *Milk-Alkali Syndrome and Pancreatitis*. *The American journal of the medical sciences*, 1994. **308**(3): p. 173-176.
68. Ward, J., et al., *Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis?* *The Lancet*, 1995. **346**(8981): p. 1016-1019.
69. Parenti, D.M., W. Steinberg, and P. Kang, *Infectious causes of acute pancreatitis*. *Pancreas*, 1996. **13**(4): p. 356-371.
70. Dassopoulos, T. and E.D. Ehrenpreis, *Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review*. *The American journal of medicine*, 1999. **107**(1): p. 78-84.
71. Wang, R., et al., *Acute ischemic pancreatitis secondary to aortic dissection*. *Annals of vascular surgery*, 2018. **52**: p. 85-89.
72. Warshaw, A.L., *Ischemia-and reperfusion-related injury in pancreatitis*. 1996, Springer.
73. Kumar, S., et al., *Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: lessons from INSPPIRE*. *JAMA pediatrics*, 2016. **170**(6): p. 562-569.
74. Jalaly, N.Y., et al., *An evaluation of factors associated with pathogenic PRSS1, SPINK1, CTRF, and/or CTFR genetic variants in patients with idiopathic pancreatitis*. *American Journal of Gastroenterology*, 2017. **112**(8): p. 1320-1329.
75. Mayerle, J., et al., *Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(7): p. 1951-1968. e1.
76. Singh, P. and P.K. Garg, *Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding*. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2016. **35**(3): p. 153-166.
77. Halangk, W., et al., *Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis*. *The Journal of clinical investigation*, 2000. **106**(6): p. 773-781.
78. Tenner, S., et al., *Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis*. *Gastroenterology*, 1997. **113**(3): p. 899-903.
79. Ding, L., et al., *Severity of acute gastrointestinal injury grade is a good predictor of mortality in critically ill patients with acute pancreatitis*. *World Journal of Gastroenterology*, 2020. **26**(5): p. 514.

80. Edogawa, S., et al., *Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS*. Gut, 2020. **69**(1): p. 62-73.
81. Wolbrink, D.R., et al., *Management of infected pancreatic necrosis in the intensive care unit: a narrative review*. Clinical Microbiology and Infection, 2020. **26**(1): p. 18-25.
82. Chen, Y.-F., et al., *Cartilage oligomeric matrix protein-angiopoietin-1 has a protective effect of vascular endothelial barrier in rat with acute necrotizing pancreatitis*. Pancreas, 2016. **45**(1): p. 142-147.
83. Zang, H., et al., *Oxymatrine improves L-arginine-induced acute pancreatitis related intestinal injury via regulating AKT/NFkB and claudins signaling*. Medicinal Chemistry Research, 2019. **28**(2): p. 116-124.
84. Saluja, A., et al., *Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis*. Gastroenterology, 2019. **156**(7): p. 1979-1993.
85. Ćeranić, D.B., M. Zorman, and P. Skok, *Interleukins and inflammatory markers are useful in predicting the severity of acute pancreatitis*. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2020. **20**(1): p. 99-105.
86. Crockett, S.D., et al., *American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2018. **154**(4): p. 1096-1101.
87. Mookadam, F. and M. Cikes, *Cullen's and Turner's Signs*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(13): p. 1386-1386.
88. Rompianesi, G., et al., *Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(4).
89. Yadav, D., N. Agarwal, and C. Pitchumoni, *A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis*. The American journal of gastroenterology, 2002. **97**(6): p. 1309-1318.
90. Shu, W., et al., *Elevated arterial lactate level as an independent risk factor for pancreatic infection in moderately severe acute pancreatitis*. Pancreatology, 2019. **19**(5): p. 653-657.
91. Smotkin, J. and S. Tenner, *Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis*. Journal of clinical gastroenterology, 2002. **34**(4): p. 459-462.
92. Talamini, G., et al., *Risk of death from acute pancreatitis*. International journal of pancreatology, 1996. **19**(1): p. 15-24.
93. Nakao, M., et al., *Evaluating the ability to detect pancreatic lesions using a special ultrasonography examination focusing on the pancreas*. European journal of radiology, 2017. **91**: p. 10-14.
94. London, N., et al., *Rapid-bolus contrast-enhanced dynamic computed tomography in acute pancreatitis: a prospective study*. British journal of surgery, 1991. **78**(12): p. 1452-1456.
95. Chen, Y., et al., *Radiomics model of contrast-enhanced computed tomography for predicting the recurrence of acute pancreatitis*. European radiology, 2019. **29**(8): p. 4408-4417.
96. Lecesne, R., et al., *Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome*. Radiology, 1999. **211**(3): p. 727-735.
97. Ji, Y.-F., et al., *Gastrointestinal tract involvement in acute pancreatitis: initial findings and follow-up by magnetic resonance imaging*. Quantitative imaging in medicine and surgery, 2017. **7**(6): p. 641.
98. Rizk, M.K. and H. Gerke, *Utility of endoscopic ultrasound in pancreatitis: A review*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2007. **13**(47): p. 6321.

99. Bilal, M., et al., *Same Admission Cholecystectomy Reduces 30-Day Readmissions, Mortality and Healthcare Resource Utilization Among Patients With Acute Gallstone Pancreatitis: Results From a Nationwide Longitudinal Analysis*: 16. *American Journal of Gastroenterology*, 2018. **113**: p. S10-S11.
100. Van Dijk, S.M., et al., *Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials*. *Gut*, 2017. **66**(11): p. 2024-2032.
101. Muthusamy, V.R., et al., *The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2016. **83**(3): p. 481-488.
102. Rau, B., et al., *Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis*. *Journal of the American College of Surgeons*, 1995. **181**(4): p. 279-288.
103. Easler, J., et al., *Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014. **12**(5): p. 854-862.
104. Frey, C.F., et al., *The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001*. *Pancreas*, 2006. **33**(4): p. 336-344.
105. Lankisch, P.G., et al., *Which etiology causes the most severe acute pancreatitis?* *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, 1999. **26**(2): p. 55-57.
106. Martinez, J., et al., *Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis*. *Pancreatology*, 2006. **6**(3): p. 206-209.
107. Isenmann, R., B. Rau, and H.G. Beger, *Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup*. *Pancreas*, 2001. **22**(3): p. 274-278.
108. Johnson, C. and M. Abu-Hilal, *Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis*. *Gut*, 2004. **53**(9): p. 1340-1344.
109. Brown, A., J. Orav, and P.A. Banks, *Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis*. *Pancreas*, 2000. **20**(4): p. 367-372.
110. Sternby, H., et al., *IL-6 and CRP are superior in early severity stratification of acute pancreatitis*. *HPB*, 2019. **21**: p. S816.
111. Vege, S.S., et al., *Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute technical review*. *Gastroenterology*, 2018. **154**(4): p. 1103-1139.
112. Chauhan, S. and C.E. Forsmark, *The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis*. *American Journal of Gastroenterology*, 2010. **105**(2): p. 443-445.
113. Papachristou, G.I. and D.C. Whitcomb, *Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis*. *Gastroenterology Clinics*, 2004. **33**(4): p. 871-890.
114. Buddingh, K.T., et al., *Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2014. **218**(1): p. 26-32.
115. Tsuji, Y., et al., *Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007. **5**(12): p. 1484-1492.
116. Grassetonio, E., et al., *Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in local complications of acute pancreatitis*. *Gland surgery*, 2019. **8**(2): p. 123.
117. McKay, C. and C. Imrie, *Staging of acute pancreatitis: Is it important?* *Surgical Clinics of North America*, 1999. **79**(4): p. 733-743.
118. De Bernardinis, M., et al., *Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study*. *Critical care medicine*, 1999. **27**(10): p. 2272-2283.

119. Koh, P.S., et al., *Comparing SIRS score and imrie criteria in predicting organ failure in acute pancreatitis*. HPB, 2019. **21**: p. S256.
120. Blamey, S., et al., *Prognostic factors in acute pancreatitis*. Gut, 1984. **25**(12): p. 1340-1346.
121. Wu, B.U., et al., *The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study*. Gut, 2008. **57**(12): p. 1698-1703.
122. Gao, W., H.-X. Yang, and C.-E. Ma, *The value of BISAP score for predicting mortality and severity in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis*. PloS one, 2015. **10**(6).
123. Buxbaum, J., et al., *The Pancreatitis Activity Scoring System predicts clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a prospective cohort study*. The American journal of gastroenterology, 2018. **113**(5): p. 755.
124. Kaushik, M., et al., *Prospective evaluation of the BISAP score and its correlation with Marshall score in predicting severity of organ failure in acute pancreatitis*. Int J Adv Med, 2017. **4**(2): p. 534-539.
125. Dc, W., *Clinical practice. Acute pancreatitis*. N Engl J Med, 2006. **354**(20): p. 2142-2150.
126. Mortelé, K.J., et al., *Peripancreatic vascular abnormalities complicating acute pancreatitis: contrast-enhanced helical CT findings*. European journal of radiology, 2004. **52**(1): p. 67-72.
127. Andersson, R., et al., *Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2004. **39**(9): p. 891-894.
128. Trikudanathan, G., U. Navaneethan, and S.S. Vege, *Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review*. Pancreas, 2012. **41**(6): p. 827-834.
129. Wu, B.U., et al., *Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011. **9**(8): p. 710-717. e1.
130. Wu, B.U. and D.L. Conwell, *Acute pancreatitis part I: approach to early management*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. **8**(5): p. 410-416.
131. Wu, B.U., et al., *Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2009. **137**(1): p. 129-135.
132. Whitcomb, D.C., et al., *Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany*. American Journal of Gastroenterology, 2010. **105**(10): p. 2287-2292.
133. Ona, X.B., D.R. Comas, and G. Urrútia, *Opioids for acute pancreatitis pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(7).
134. Piascik, M., et al., *The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study*. Pancreas, 2010. **39**(6): p. 863-867.
135. Vaughn, V.M., et al., *Early versus delayed feeding in patients with acute pancreatitis: a systematic review*. Annals of internal medicine, 2017. **166**(12): p. 883-892.
136. Eatock, F., et al., *A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis*. American Journal of Gastroenterology, 2005. **100**(2): p. 432-439.
137. Kumar, A., et al., *Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes*. Journal of clinical gastroenterology, 2006. **40**(5): p. 431-434.

138. Eckerwall, G.E., J.B. Axelsson, and R.G. Andersson, *Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study*. *Annals of surgery*, 2006. **244**(6): p. 959.
139. McClave, S.A., et al., *Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature*. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2006. **30**(2): p. 143-156.
140. Kutsogiannis, J., et al., *Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study*. *Critical care medicine*, 2011. **39**(12): p. 2691-2699.
141. Abou-Assi, S., K. Craig, and S.J. O'Keefe, *Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study*. *The American journal of gastroenterology*, 2002. **97**(9): p. 2255-2262.
142. Peery, A.F., et al., *Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update*. *Gastroenterology*, 2012. **143**(5): p. 1179-1187. e3.
143. Søreide, J.A., et al., *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): lessons learned from population-based national registries: a systematic review*. *Surgical endoscopy*, 2019. **33**(6): p. 1731-1748.
144. Cheng, C.-L., et al., *Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study*. *American Journal of Gastroenterology*, 2006. **101**(1): p. 139-147.
145. Kahaleh, M., et al., *Safety and efficacy of ERCP in pregnancy*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2004. **60**(2): p. 287-292.
146. Baranyai, T., et al., *Hypertriglyceridaemia okozta akut pancreatitis sajátosságai beteganyagunkban*. *Orvosi Hetilap*, 2010. **151**(45): p. 1869-1874.
147. Chen, S.M., G.S. Xiong, and S.M. Wu, *Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis*. *Journal of digestive diseases*, 2012. **13**(5): p. 244-251.
148. Hilal, M.A. and T. Armstrong, *The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis*. *Obesity surgery*, 2008. **18**(3): p. 326-328.
149. Duarte-Rojo, A., et al., *Methods for measuring abdominal obesity in the prediction of severe acute pancreatitis, and their correlation with abdominal fat areas assessed by computed tomography*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2010. **32**(2): p. 244-253.
150. Ding, Y., et al., *Association of the hypertriglyceridemic waist phenotype and severity of acute pancreatitis*. *Lipids in health and disease*, 2019. **18**(1): p. 93.
151. Szakács, Z., et al., *Aging and comorbidities in acute pancreatitis II.: a cohort-analysis of 1203 prospectively collected cases*. *Frontiers in physiology*, 2019. **9**: p. 1776.
152. Weitz, G., et al., *Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications*. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2016. **54**(03): p. 226-230.
153. Setiawan, V.W., et al., *Prospective study of alcohol drinking, smoking and pancreatitis: the multiethnic cohort*. *Pancreas*, 2016. **45**(6): p. 819.
154. Samokhvalov, A.V., J. Rehm, and M. Roerecke, *Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses*. *EBioMedicine*, 2015. **2**(12): p. 1996-2002.
155. Cho, S.K., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis*. *BMC gastroenterology*, 2018. **18**(1): p. 18.
156. Zahorec, R., *Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill*. *Bratislavske lekarske listy*, 2001. **102**(1): p. 5-14.
157. Wang, Y., et al., *Evaluation of the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis*. *Pancreatology*, 2017. **17**(6): p. 893-897.

158. Jeon, T.J. and J.Y. Park, *Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis*. World journal of gastroenterology, 2017. **23**(21): p. 3883.
159. Wu, B.U., et al., *Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study*. Archives of internal medicine, 2011. **171**(7): p. 669-676.
160. Lin, S., et al., *Blood urea nitrogen as a predictor of severe acute pancreatitis based on the revised atlanta criteria: timing of measurement and cutoff points*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2017. **2017**.
161. Talukdar, R., et al., *Could rising BUN predict the future development of infected pancreatic necrosis?* Pancreatology, 2013. **13**(4): p. 355-359.
162. Contenti, J., et al., *Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients*. The American journal of emergency medicine, 2015. **33**(2): p. 167-172.
163. Dambrauskas, Z., et al., *Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2007. **42**(10): p. 1256-1264.
164. Staubli, S.M., et al., *The role of CRP and Pentraxin 3 in the prediction of systemic inflammatory response syndrome and death in acute pancreatitis*. Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 1-7.
165. Li, X., et al., *The Relationship between Liver Injury and Serum Levels of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Patients with Acute Pancreatitis*. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, 2019. **29**(3): p. 287-289.
166. Riché, F.C., et al., *Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis*. Surgery, 2003. **133**(3): p. 257-262.
167. Dias, B.H., et al., *Procalcitonin strip test as an independent predictor in acute pancreatitis*. Indian Journal of Surgery, 2015. **77**(3): p. 1012-1017.
168. Zhou, T., et al., *Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer*. Scientific reports, 2015. **5**(1): p. 1-9.
169. Liu, Z., et al., *Prognostic value of the CRP/Alb ratio, a novel inflammation-based score in pancreatic cancer*. Annals of surgical oncology, 2017. **24**(2): p. 561-568.
170. Ranzani, O.T., et al., *C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients*. PloS one, 2013. **8**(3).
171. Kim, M.H., et al., *The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy*. PLoS One, 2015. **10**(7).
172. Kaplan, M., et al., *Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis*. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2017. **16**(4): p. 424-430.
173. Akbar, S.R., et al., *Hyperuricemia: an early marker for severity of illness in sepsis*. International journal of nephrology, 2015. **2015**.
174. Aminiahidashti, H., et al., *Serum uric acid level in relation to severity of the disease and mortality of critically ill patients*. Journal of laboratory physicians, 2017. **9**(1): p. 42.
175. Chen, Q., et al., *serum uric acid on admission cannot predict long-term outcome of critically ill patients: a retrospective cohort study*. Therapeutics and clinical risk management, 2018. **14**: p. 1347.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Emir Tuğrul Keskin

Doğum Yeri ve Tarihi: Elazığ/08.06.1988

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Askerlik Durumu: Yapıldı

İletişim Adresi: Emniyet Mahallesi, Mevlana Bulvarı, No:29, 06560, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yenimahalle /ANKARA

Tel : +90 543 234 15 41

Yabancı Dili: İngilizce

II- Eğitimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2016- 2020)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (2013 - 2016)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005 - 2012)

Kaya Karakaya Fen Lisesi, Elazığ (2002 - 2005)

III- Ünvanları

Doktor (2012)

Tıpta uzmanlık Öğrencisi (2013 - 2020)

IV- Mesleki Deneyim

Cleveland Clinic Digestive Disease Institute, 2014

EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAY FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Pankreatit Tanılı Hastalarda Başvuru Anında Bakılan Biyobelirteçlerin Hastalık Şiddeti Ve Mortalite İle Korelasyonunun Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	cavidetoprak6@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet İBİŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Pankreatit Tanılı Hastalarda Başvuru Anında Bakılan Biyobelirteçlerin Hastalık Şiddeti Ve Mortalite İle Korelasyonunun Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
Diğer:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019-08/369	Tarih: 07.08.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Lütfi DOĞAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR	Patoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Necati ALKIŞ	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nur AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aşkın Esen HASTÜRK	Beyin Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Neriman SARI	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Eşref Oğuz GÜVEN	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Arzu BATUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Fiz. Mühendisi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplanıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.